

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 636**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016** **E 21186831 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024** **EP 3928836**

54 Título: **Derivados de indol n-sustituídos como moduladores de los receptores de PGE2**

30 Prioridad:

20.11.2015 WO PCT/EP2015/077269

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.01.2025

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.00%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

FRETZ, HEINZ;
LYOTHIER, ISABELLE;
POTHIER, JULIEN;
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA;
SIFFERLEN, THIERRY;
WYDER PETERS, LORENZA;
POZZI, DAVIDE y
CORMINBOEUF, OLIVIER

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 994 636 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol n-sustituidos como moduladores de los receptores de PGE2

La presente invención se refiere a novedosos derivados de indol N-sustituidos de la fórmula (I) para su uso en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o con quimioterapia y/o radioterapia y/o inmunoterapia, en la prevención/profilaxis o el tratamiento de cánceres; en particular, en la prevención/profilaxis o el tratamiento de melanoma; cáncer de pulmón; cáncer de vejiga; carcinomas renales; cánceres gastro-intestinales; cáncer endometrial; cáncer de ovario; cáncer cervical; y neuroblastoma.

La prostaglandina E2 (PGE2) es un lípido bioactivo que puede provocar una amplia gama de efectos biológicos asociados con inflamación y cáncer. La PGE2 pertenece a la familia de lípidos prostanoideos. La ciclo-oxigenasa (COX) es la enzima que limita la proporción en la síntesis de los mediadores biológicos denominados como prostanoideos, los cuales consisten en prostaglandina PGD2, PGE2, PGF2 α , prostaciclina PGI2, y tromboxano TXA2. La función de los prostanoideos por medio de la activación de receptores acoplados a la proteína G transmembranal de siete dominios (GPCR), en particular EP1, EP2, EP3 y EP4 son receptores para PGE2. La activación de ambos EP2 y EP4 mediante PGE2 estimula la ciclase de adenilato, lo cual da como resultado la elevación de los niveles de cAMP citoplásmico para iniciar múltiples eventos corriente abajo por medio de su cinasa A de proteína efectora prototípica. En adición, la PGE2 también es capaz de señalizar por medio de la señalización de PI3K/AKT y Ras-MAPK/ERK.

Los cánceres figuran entre las principales causas de muerte en todo el mundo. Los tumores están comprendidos de células malignas de cáncer que proliferan anormalmente pero también de un microambiente funcionalmente favorable. Este microambiente tumoral está comprendido de una compleja organización de células, componentes de matriz extracelular, y moléculas de señalización, y se establece mediante la comunicación alterada entre las células estromales y tumorales. A medida que se va expandiendo el tamaño de los tumores, provocan la producción de diversos factores que pueden ayudar al crecimiento del tumor, tales como los factores angiogénicos (que promueven el crecimiento interno de los vasos sanguíneos) o que pueden ayudar a evadir el ataque de la respuesta inmunitaria del huésped. La PGE2 es uno de tales factores inmunomoduladores que se producen en los tumores.

Está bien establecido que la COX2, principalmente por medio de la PGE2, promueve el crecimiento global de los tumores y se sobreexpresa y se correlaciona con el resultado clínico en un alto porcentaje de cánceres comunes, en especial en el cáncer colorectal, gástrico, esofágico, pancreático, de mama y de ovario. Los altos niveles de expresión de COX-2 y PGE2 están asociados con la transformación neoplásica, el crecimiento celular, angiogénesis, invasividad, metástasis y evasión inmunitaria.

El hallazgo de que COX2 se sobreexpresa y tenga una función importante en la carcinogénesis en los cánceres gastrointestinales (GI), incluyendo entre otros cánceres de esófago, gástricos y colorectales, ha conducido al hecho de que los inhibidores de COX (Coxibs), incluyendo Celecoxib, y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), incluyendo aspirina, están entre los agentes quimiopreventivos de cáncer en desarrollo más estudiados en la actualidad (para revisar véanse, por ejemplo, Wang R y colaboradores, Curr Pharm Des. 2013; 19(1): 115-25; Garcia Rodriguez LA y colaboradores, Recent Results Cancer Res. 2013; 191: 67-93, Sahin IH y colaboradores, Cancer Lett. 10 de abril de 2014; 345(2): 249-57; Drew Da, y colaboradores, Nat Rev Cancer 2016, 16: 173; Brotons C y colaboradores, Am J Cardiovasc Drugs. Abril 2015; 15(2): 113).

En adición a las COX2 y PGE2, también los receptores de EP, en especial EP2 y EP4, están aberrantemente sobreexpresados en múltiples tipos de cánceres, en especial en los cánceres gastro-intestinales (GI) y en el cáncer pancreático. Adicionalmente, la sobreexpresión de PGE2 y/o EP2 y/o EP4 se correlaciona con el progreso de las enfermedades en algunos tipos de cáncer, tales como el carcinoma esofágico de células escamosas (Kuo KT y colaboradores, Ann Surg Oncol 2009; 16(2): 352-60); carcinoma de células escamosas del pulmón (Alaa M y colaboradores, Int J Oncol 2009, 34(3): 805-12); cáncer de próstata (Miyata Y y colaboradores, Urology 2013, 81(1): 136-42); Badawi AF y Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1): 84-90); carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Gallo O y colaboradores, Hum Pathol. 2002, 33(7): 708-14).

De acuerdo con los estudios llevados a cabo con Coxibs, en los ratones, la eliminación genética de cualquiera de COX1, COX2, sintasa 1 de prostaglandina E microsómica (mPTGES1), EP2 o EP4, dio como resultado una reducción en la incidencia de tumores y del progreso en diferentes modelos de tumores. Inversamente, la sobreexpresión de COX2 o mPTGES1 en los ratones transgénicos dio como resultado el incremento en la incidencia de tumores y de la carga tumoral (para revisar véanse Nakanishi M. y Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123-137; Fischer SM y colaboradores, Cancer Prev Res (Phila) noviembre 2011; 4(11): 1728-35; Fulton AM y colaboradores, Cancer Res 2006; 66(20): 9794-97).

Se han conducido varios estudios farmacológicos para inhibir el crecimiento y el progreso tumoral utilizando antagonistas de los receptores EP o inhibidores de COX2 en diferentes modelos de tumor en los ratones. Entre otros, los antagonistas de EP y/o los inhibidores de COX2 redujeron el crecimiento tumoral y la metástasis en los modelos experimentales de cáncer colorectal (por ejemplo, Yang L y colaboradores, Cancer Res 2006, 66(19): 9665-9672; Pozzi A. y colaboradores, JBC 279(28): 29797-29804), carcinomas de pulmón (Sharma S y colaboradores, Cancer Res 2005 65(12): 5211-5220), cáncer gastro-intestinal (Oshima H y colaboradores, Gastroenterology 2011, 140(2): 596-607; Fu SL y colaboradores, World J Gastroenterol 2004, 10(13): 1971-1974), cáncer de mama (Kundu N y

colaboradores, *Breast Cancer Res Treat* 117, 2009; 235-242; Ma X y colaboradores, *Oncol Immunology* 2013; Xin X y colaboradores, *Lab Investigation* 2012, 1-14; Markosyan N y colaboradores, *Breast Cancer Res* 2013, 15:R75), cáncer de próstata (Xu S y colaboradores, *Cell Biochem Biophys* 2014, Terada y colaboradores, *Cancer Res* 70(4) 2010; 1606-1615), cáncer pancreático (Al-Wadei HA y colaboradores, *PLoS One* 2012, 7(8):e43376; Funahashi H y colaboradores, *Cancer Res* 2007, 67(15):7068-71). Los inhibidores de COX2 fueron aprobados para el tratamiento de poliposis adenomatosa familiar (FAP), que es un síndrome de predisposición hereditario para el cáncer colorectal, pero se retiraron posteriormente debido a los efectos secundarios cardiovasculares.

Mecánicamente, la señalización de PGE2 está principalmente involucrada en la intercomunicación entre las células tumorales y estromales, creando de esta manera un microambiente que es favorable para el crecimiento del tumor. En particular, la señalización de PGE2 a través de EP2 y EP4, por ejemplo, (i) puede suprimir la citotoxicidad y la producción de citoquinas de las células aniquiladoras naturales, (ii) puede desfasar la polarización de los macrófagos asociados con tumores hacia los macrófagos promotores de tumores M2 (véase, por ejemplo, Nakanishi Y y colaboradores, *Carcinogenesis* 2011, 32: 1333-39), (iii) pueden regular la activación, expansión y la función efectora tanto de las Tregs (células-T reguladoras) como de las MDSC (células supresoras derivadas de mieloides), las cuales son potentes células inmunosupresoras que se acumulan en los tumores tanto de los pacientes como de los modelos animales experimentales (véanse, por ejemplo, Sharma S y colaboradores, *Cancer Res* 2005, 5(12): 5211-20; Sinha P y colaboradores, *Cancer Res* 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N y colaboradores, *Blood* 2011, 118(20): 5498-5505); (iv) pueden sub-regular la expresión de IFN- γ , TNF- α , IL-12 e IL-2 en las células inmunitarias, tales como las células aniquiladoras naturales, las células-T, las células dendríticas y los macrófagos, con lo que se deteriora la capacidad de estas células inmunitarias para inducir la apoptosis de las células tumorales y restringir la tumorigénesis (véanse, por ejemplo, Bao YS y colaboradores, *Int Immunopharmacol.* 2011; 11(10): 1599-605; Kim JG y Hahn YS, *Immunol Invest.* 2000; 29(3): 257-69; Demeuere CE y colaboradores, *Eur J Immunol.* 1997; 27(12): 3526-31; Mitsuhashi M y colaboradores, *J Leukoc Biol.* 2004; 76(2): 322-32; Pockaj BA y colaboradores, *Ann Surg Oncol.* 2004; 11(3): 328-39; (v) pueden suprimir la activación, respuesta a IL-2, expansión y citotoxicidad de las células-T, contribuyendo de esta manera a la inmunosupresión local (véanse, por ejemplo, Specht C y colaboradores, *Int J Cancer* 2001; 91: 705-712); (vi) pueden inhibir la maduración de las células dendríticas, su capacidad para presentar antígenos y para producir IL-12, lo cual da como resultado la activación abortiva de las células-T citotóxicas (véanse, por ejemplo, Ahmadi M y colaboradores, *Cancer Res* 2008, 68(18): 7250-9; Stolina M y colaboradores, *J Immunol* 2000, 164: 361-70); (vii) pueden regular la angiogénesis tumoral (la formación de nuevos vasos sanguíneos para el suministro de nutrientes y oxígeno) por medio de la mejora de la movilidad y supervivencia de las células endoteliales, así como mediante el aumento de la expresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (véanse, por ejemplo, Zhang y Daaka Y, *Blood* 2011; 118(19): 5355-64; Jain S y colaboradores, *Cancer Res.* 2008; 68(19): 7750-9; Wang y Klein, *Molecular Carcinogenesis* 2007, 46: 912-923; (viii) pueden mejorar la supervivencia de las células tumorales (por medio de la señalización de PI3K/AKT y MAPK). Para una revisión, véanse, por ejemplo, Kalinski P, *J Immunol* 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N y colaboradores, *Oncol Immunology* 1(5), 762-4; Greenhough A y colaboradores, *Carcinogenesis* 2009, 30(3), 377-86; Wang D y Dubois RN, *Gut* 2006, 55, 115-122; Harris SG y colaboradores, *Trends Immunol* 2002, 22, 144-150).

Se ha demostrado que los Coxibs proporcionan células tumorales más sensibles a la radiación y a la quimioterapia, y se han llevado a cabo o están en desarrollo varios estudios clínicos que combinan los Coxibs con radio- y/o quimioterapia (para una revisión, véanse, por ejemplo, Ghosh N y colaboradores, *Pharmacol Rep.* Mar-Abr 2010; 62(2): 233-44; Davis TW y colaboradores, *Am J Clin Oncol.* 2003, 26(4): S58-61; véase también Higgins JP y colaboradores, *Cancer Biol Ther* 2009, 8: 1440-49).

Adicionalmente, existe alguna evidencia de efectos aditivos y/o sinergismo entre los Coxibs y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (véanse, por ejemplo, Zhang X y colaboradores, *Clin Cancer Res.* 2005, 11(17): 6261-9; Yamaguchi NH y colaboradores, *J Gastrointest Oncol.* 2014, 5(1): 57-66); y con los inhibidores de aromatasa (véanse, por ejemplo, Generali D y colaboradores, *Br J Cancer.* 2014; 111(1): 46-54; Lustberg MB y colaboradores, *Clin Breast Cancer.* Agosto 2011; 11(4): 221-7; Falandry C y colaboradores, *Breast Cancer Res Treat.*, agosto 2009; 116(3): 501-8; Chow LW y colaboradores, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008, 111(1-2): 13-7).

Más aún, se han visto efectos aditivos/sinérgicos en diferentes modelos de tumores de ratón cuando se combinó aspirina (un inhibidor de COX1/2) con un anticuerpo antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Motz GT y colaboradores, *Nat Med* 2014 20(6): 607), y esta combinación está actualmente bajo investigación en los estudios clínicos (NCT02659384).

Recientemente, se ha demostrado que, si se combinan, diferentes planteamientos inmunoterapéuticos pueden tener una mayor eficacia antitumoral. Debido a las propiedades inmunomoduladoras de PGE2, los Coxibs, por consiguiente, también se han utilizado en combinación con diferentes planteamientos inmunoterapéuticos. En particular, se pudieron observar efectos aditivos o incluso sinérgicos cuando se combinaron los Coxibs con la vacunación de las células dendríticas en un modelo de glioma de rata y en un modelo de mesotelioma o melanoma de ratón (Zhang H y colaboradores, *Oncol Res.* 2013; 20(10): 447-55; Veltman JD y colaboradores, *BMC Cancer.* 2010; 10: 464; Toomey D y colaboradores, *Vaccine.* 25 de junio de 2008; 26(27-28): 3540-9); con el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en tumores de cerebro de ratón (Eberstål S y colaboradores, *Int J Cancer.* 1 de junio de 2014; 134(11): 2748-53); con interferón-gamma (IFN- γ) en tumores de cerebro (Eberstål S y colaboradores,

Cancer Immunol Immunother. 2012; 61(8): 1191-9); con la vacunación de células dendríticas o con el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en un modelo de cáncer de mama de ratón (Hahn T y colaboradores, Int J Cancer. 2006; 118(9): 2220-31); y con la terapia con interferón beta adenoviral (IFN- β) en un modelo de mesotelioma de ratón (DeLong P y colaboradores, Cancer Res. 15 de noviembre de 2003; 63(22): 7845-52). En este sentido, también se pueden esperar efectos aditivos o incluso sinérgicos de los Coxibs y/o los antagonistas de EP2 y/o EP4 con los agentes que actúen sobre la proteína 4 asociada con los linfocitos-T citotóxicos (CTLA-4), tales como los anticuerpos anti-CTLA-4; los anticuerpos anti-TIM-3, los anticuerpos anti-LAG-3; los anticuerpos anti-TIGIT; o, en particular, con los agentes que actúen sobre la proteína 1 de muerte celular programada (PD1), tales como los anticuerpos anti-PD1 o anti-PDL1 (ligando 1 de muerte celular programada) (Yongkui Li y colaboradores, Oncoimmunology 2016; 5(2): e1074374; Zelenay S y colaboradores, Cell 2015; 162; 1-14; Publicación Internacional de Patente Número WO2013/090552, que indica un efecto sinérgico de bloqueo doble de EP2 y EP4 en combinación con los agentes que actúan sobre PD1).

La adenosina es otro factor endógeno con propiedades antiinflamatorias que se genera a través de la actividad de las ectonucleotidasas, CD39 y CD73, expresadas en diversos tipos de células, incluyendo las células-T reguladoras (Treg) (Mandapathil M y colaboradores, J Biol Chem. 2010; 285(10): 7176-86). Las células inmunitarias también responden a la adenosina, debido a que son portadoras de los receptores para ADO, los cuales son principalmente del tipo A2a/A2b (Hopiel DW y colaboradores, Int J Oncol 2008; 32: 527-535). La señalización por medio de los receptores de adenosina y los receptores de EP2/EP4 converge en la adenilil-ciclasa citoplásmica, conduciendo a la sobreexpresión de cAMP. Se demostró que la adenosina y la PGE2 cooperan en la supresión de respuestas inmunitarias mediada por las células-T reguladoras (Mandapathil M y colaboradores, J Biol Chem. 2010; 285(36): 27571-80; Caiazza E y colaboradores, Biochem Pharmacol. 2016; 112: 72-81).

Por consiguiente, los presentes antagonistas de EP2 y/o EP4 pueden ser útiles en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o con quimioterapia y/o radioterapia y/o inmunoterapia; en particular en combinación con quimioterapia, radioterapia, inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de aromatasas, fármacos anti-angiogénicos, inhibidores de adenosina, inmunoterapia, tal como en especial bloqueo de PD1 y/o PDL1, u otras terapias dirigidas; para la prevención/profilaxis o el tratamiento de cánceres, notoriamente para la prevención/profilaxis o el tratamiento de cáncer de piel, incluyendo melanoma, incluyendo melanoma metastásico; cáncer de pulmón, incluyendo cáncer pulmonar no microcelular; cáncer de vejiga, incluyendo cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células uroteliales; carcinomas renales, incluyendo carcinoma de células renales, carcinoma metastásico de células renales, carcinoma metastásico de células renales claras; cánceres gastro-intestinales, incluyendo cáncer colorectal, cáncer colorectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, y cáncer pancreático, tal como adenocarcinoma pancreático o carcinoma ductal pancreático; cáncer endometrial; cáncer de ovario; cáncer cervical; neuroblastoma; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración; tumores de cerebro, incluyendo metástasis de cerebro, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama triple negativo; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer torácico; cáncer de cabeza y cuello; leucemias, incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia de células-T de adultos; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma de tiroides, incluyendo carcinoma papilar de tiroides; coriocarcinoma; sarcoma de Ewing; osteosarcoma; rabdomiosarcoma; sarcoma de Kaposi; linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma malta; mielomas múltiples; y tumores viralmente inducidos.

En adición, los antagonistas selectivos o dobles de EP2 y/o EP4 pueden ser útiles en otras diferentes enfermedades o trastornos que respondan, por ejemplo, al tratamiento con inhibidores de COX2, con la ventaja de que los antagonistas de EP2 y/o EP4 no deben poseer los efectos secundarios cardiovasculares potenciales que se ven con los inhibidores de COX2, los cuales se deben principalmente a la interferencia con la síntesis de PGI2 y TXA2 (véase, por ejemplo, Boyd MJ y colaboradores, Bioorganic and medicinal chemistry letters 21, 484, 2011). Por ejemplo, el bloqueo de la producción de prostaglandina por medio de los inhibidores de COX es el tratamiento de elección para el dolor, incluyendo en especial el dolor inflamatorio y la menstruación dolorosa. Por consiguiente, los antagonistas de EP2 y/o EP4 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 pueden ser útiles para el tratamiento del dolor, en especial del dolor inflamatorio. La evidencia a partir de ratones con eliminación genética de EP2 sugieren que los antagonistas de EP2 se pueden utilizar para el tratamiento de hiperalgesia inflamatoria (Reinold H y colaboradores, J Clin Invest 2005; 115(3): 673-9). En adición, los antagonistas de EP4 tienen un efecto benéfico *in vivo* en los modelos de dolor inflamatorio (por ejemplo, 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 y colaboradores, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q y colaboradores, Br J Pharmacol 2010, Nakao K y colaboradores, J Pharmacol Exp Ther. Agosto 2007; 322(2): 686-94). La administración de un EP2, en combinación con un antagonista de EP4, mostró una inhibición significativa, pero parcial, de la inflamación de las articulaciones en el modelo de artritis inducida por colágeno de ratón (Honda T y colaboradores, J Exp Med 2006; 203(2): 325-35).

Los antagonistas de EP2 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 pueden ser útiles para disminuir la fertilidad femenina, es decir, se ha demostrado que previenen el embarazo si se utilizan como anticonceptivos en macacos (Peluffo MC y colaboradores, Hum Reprod 2014). Los ratones con eliminación genética de EP2 tienen una disminución de la fertilidad, tamaños más pequeños de camadas y expansión reducida del cúmulo (Matsumoto y colaboradores, Biology of reproduction 2001; 64; 1557-65; Hitzaki y colaboradores, PNAS 1999; 96(18), 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999; 103(11): 1539-45; Kennedy CR y colaboradores, Nat Med 1999 5(2): 217-20).

También existe una razón fundamental de que los antagonistas de EP2 y/o EP4 pueden ser útiles para prevenir o tratar endometriosis: por ejemplo, EP2, EP3 y EP4 y COX2 se sobreexpresan en las líneas celulares y los tejidos de endometriosis (por ejemplo, Santulli P y colaboradores, *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(3): 881-90); se demostró que el tratamiento con antagonistas inhibe la adhesión de las células endometriales *in vitro* (Lee J y colaboradores, *Biol Reprod* 2013, 88(3): 77; Lee J y colaboradores, *Fertil Steril* 2011, 93(8): 2498-506); los inhibidores de COX2 han demostrado que reducen las lesiones endometriales en los ratones por medio de EP2 (Chuang PC y colaboradores, *Am J Pathol* 2010, 176(2): 850-60); y se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas induce la apoptosis de las células endometriales *in vitro* (Banu SK y colaboradores, *MOJ endocrinol* 2009, 23(8): 1291-305).

Los antagonistas dobles de EP2/EP4, o la combinación de un antagonista selectivo de EP2 con un antagonista selectivo de EP4, pueden ser de una utilidad potencial para los trastornos autoinmunitarios; por ejemplo, han demostrado ser efectivos en el modelo de ratón para esclerosis múltiple (MS) (Esaki Y y colaboradores, *PNAS* 2010, 107(27): 12233-8; Schiffmann S y colaboradores, *Biochem Pharmacol.* 2014, 87(4): 625-35; véase también Kofler DM y colaboradores, *J Clin Invest* 2014, 124(6): 2513-22). La activación de la señalización de EP2/EP4 en las células *in vitro* (Kojima F y colaboradores, *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009, 89: 26-33) vinculó a los antagonistas dobles o selectivos de EP2 y/o EP4 con el tratamiento de artritis reumatoide. También, se han reportado niveles elevados de PGE(2) en el fluido sinovial y en el cartílago a partir de los pacientes con osteoartritis (OA), y se ha demostrado que PGE2 estimula la degradación de la matriz en condrocitos de osteoartritis por medio del receptor EP4 (Attur M y colaboradores, *J Immunol.* 2008; 181(7): 5082-8).

La sobreexpresión de EP4 está asociada con una mejor reacción inflamatoria en las placas ateroscleróticas de los pacientes (Cipollone F y colaboradores, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(9): 1925-31) y, por consiguiente, se puede indicar el uso de los antagonistas de EP4 y/o de los antagonistas dobles de EP2/EP4 para la estabilización de la placa y para la prevención/profilaxis de los síndromes isquémicos agudos. En adición, la deficiencia de EP4 suprime la aterosclerosis temprana, al poner en riesgo la sobrevivencia de los macrófagos (Babaev VR y colaboradores, *Cell Metab.* Diciembre 2008; 8(6): 492-501).

Los antagonistas de EP2 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 también pueden ser útiles en el tratamiento de neumonía: la administración intrapulmonar de las células apoptóticas demostró que PGE(2) a través de EP2 se considera para el siguiente deterioro del reclutamiento de leucocitos en el pulmón y la eliminación de *Streptococcus pneumoniae*, así como la mejor generación de IL-10 *in vivo* (Medeiros AI y colaboradores, *J Exp Med* 2009 206(1): 61-8).

Los antagonistas de EP2 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 pueden ser además útiles para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas (para revisar, véanse Cimino PJ y colaboradores, *Curr Med Chem.* 2008; 15(19): 1863-9). El receptor EP2 acelera el progreso de la inflamación en un modelo de esclerosis lateral amiotrófica de ratón (ALS) (Liang X y colaboradores, *Ann Neurol* 2008, 64(3): 304-14); los inhibidores de COX2 han demostrado ser neuroprotectores en los modelos de embolia de roedores, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (para revisar, véanse Liang X y colaboradores, *J Mol Neurosci* 2007, 33(1): 94-9), se observó una disminución de la neurotoxicidad en los ratones con eliminación genética de EP2 tratados con toxican parkinsoniano (Jin J y colaboradores, *J Neuroinflamación* 2007, 4: 2), PGE2 a través de EP2 agrava la neurodegeneración en células de rata cultivadas (Takadera T y colaboradores, *Life Sci* 2006, 78(16): 1878-83); se observó una carga amiloide reducida en el modelo de enfermedad de Alzheimer de ratón si se cruza con ratones con eliminación genética de EP2 (Liang X y colaboradores, *J Neurosci* 2005, 25(44): 10180-7; Keene CD y colaboradores, *Am J Pathol.* 2010, 177(1): 346-54). Los ratones nulos en EP2 están protegidos del daño neuronal mediado por la inmunidad innata/dependiente de CD14 en la enfermedad neuro-degenerativa (Shie FS y colaboradores, *Glia* 2005, 52(1): 70-7); PGE2 a través de EP2 incrementa la expresión de la proteína precursora de amiloide (APP) en las células microgliales de rata cultivadas (Pooler AM y colaboradores, *Neurosci. Lett.* 2004, 362(2): 127-30). El antagonista de EP2 limita el daño oxidativo a partir de la activación de la inmunidad innata (inyección intracraneal de lipopolisacárido (LPS)) en el cerebro y se podría utilizar para Alzheimer o demencia asociada con VIH (Montine TJ y colaboradores, *J Neurochem* 2002, 83(2): 463-70). En un modelo de enfermedad de Alzheimer de ratón, la función cognitiva se podría mejorar mediante la inhibición genética y farmacológica de EP4 (Hoshino T y colaboradores, *J Neurochem* 2012, 120(5): 795-805).

Los antagonistas de EP2 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 también pueden ser útiles para tratar la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD): PGE2 a través de EP2 induce quistogénesis de las células epiteliales renales humanas; y se encontró que EP2 se sobreexpresa en las muestras de los pacientes (Elberg G y colaboradores, *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 293(5): F1622-32).

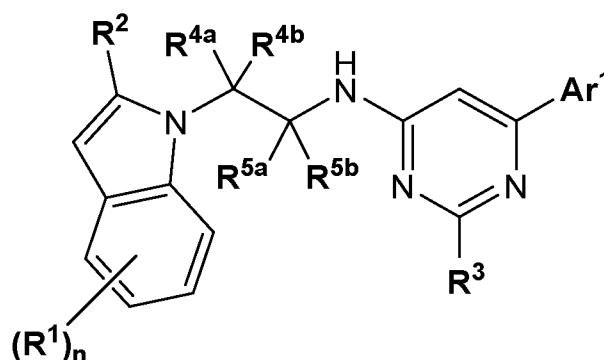
EP4 y/o los antagonistas dobles de EP2/EP4 también pueden ser útiles para tratar osteoporosis: PGE2 estimula la resorción ósea principalmente por medio de EP4 y parcialmente por medio de EP2 (Suzawa T y colaboradores, *Endocrinology.* Abril 2000; 141(4): 1554-9), los ratones con eliminación genética de EP4 muestran una resorción ósea deteriorada (Miyaura C y colaboradores, *J Biol Chem* 2000, 275(26): 19819-23), y un antagonista de EP4 mostró una inhibición parcial de la osteoclastogénesis estimulada por PGE(2) y resorción ósea osteoclástica (Tomita M y colaboradores, *Bone.* Enero 2002; 30(1): 159-63).

La Publicación Internacional de Patente Número WO2008/152093 y el documento EP2014657 divulgan moduladores selectivos del receptor EP2, los cuales comprenden un anillo de indol enlazado al resto de la molécula en la posición

3 y una fracción de pirimidina que, sin embargo, no está sustituida con un sustituyente aromático directamente enlazado. La Publicación Internacional de Patente Número WO2006/044732 da a conocer compuestos de pirimidina que son moduladores de PGD2 que se proclama que son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades alérgicas; sin embargo, por ejemplo, se ha probado que el compuesto ejemplificado CAS 1001913-77-4 es inactivo sobre ambos receptores EP2 y EP4 en el ensayo *in vitro* estipulado en la parte experimental que se encuentra más adelante. La Publicación Internacional de Patente Número WO2008/006583 da a conocer derivados de pirimidina que son inhibidores de ALK-5. Las Publicaciones Internacionales de Patente Números WO2006/044732 y WO2008/039882 dan a conocer ciertos derivados de pirimidina tales como los antagonistas del receptor de prostaglandina D2. Los derivados de pirimidin-2-ilo se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales de Patente Números WO2013/020945, WO2012/127032 y WO2011/144742, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 y Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75. Ciertos compuestos de indol-1-acetamida son conocidos como compuestos de biblioteca, por ejemplo, CAS 1448123-30-5 y CAS 1448075-88-4. Los compuestos adicionales que se proclaman como activos como agentes contra el cáncer se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales de Patente Números WO2006/128129 y WO2008/008059, y en Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546. El documento EP2711364 desvela derivados de indol útiles para el tratamiento del cáncer.

La presente divulgación proporciona novedosos derivados de indol N-sustituídos de la fórmula (I) que son moduladores de los receptores EP2 y/o EP4 de prostaglandina 2. Ciertos compuestos de la presente divulgación son antagonistas dobles tanto de los receptores EP2 como de los receptores EP4. Los presentes compuestos, por consiguiente, pueden ser útiles para la prevención/profilaxis o el tratamiento de enfermedades que respondan al bloqueo de los receptores EP2 y/o de los receptores EP4, tales como en especial los cánceres; así como el dolor, incluyendo en especial dolor inflamatorio y menstruación dolorosa; endometriosis; síndromes isquémicos agudos en pacientes ateroscleróticos; neumonía; enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, embolia; enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y demencia asociada con VIH; enfermedad renal poliquística autosómica dominante; y para controlar la fertilidad femenina.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a los compuestos para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer; en la que dichos compuestos se utilizan en combinación con uno o más agentes de quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida; en la que dichos compuestos son compuestos de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

(R¹)_n representa (en adición a R²) uno, dos o tres sustituyentes opcionales sobre el anillo de indol (es decir, n representa el entero 0, 1, 2 o 3), en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo), alcoxilo (C₁₋₃) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor, cloro o bromo), fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; o dos R¹ forman juntos un grupo -O-CH₂-O-, y el R¹ restante, si está presente, representa halógeno (en especial flúor o cloro);

R² representa alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), halógeno (en especial cloro), o ciano;

R³ representa hidrógeno, metilo o trifluoro-metilo (en especial hidrógeno);

R⁴ᵃ y R⁴ᵇ representan independientemente hidrógeno, metilo, o R⁴ᵃ y R⁴ᵇ junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan un grupo cicloprop-1,1-di-ilo;

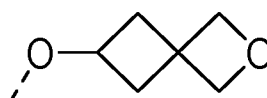
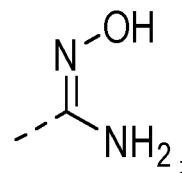
R⁵ᵃ y R⁵ᵇ representan independientemente hidrógeno, metilo, o R⁵ᵃ y R⁵ᵇ junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan un grupo cicloprop-1,1-di-ilo;

Ar¹ representa

- fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros (notoriamente heteroarilo de 5 miembros, en especial tiofenilo o tiazolilo); en la que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros independientemente está mono-, di- o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de:

- alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

- alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo);
 - fluoro-alquilo (C₁₋₃), en la que dicho fluoro-alquilo (C₁₋₃) está opcionalmente sustituido con hidroxilo (en especial trifluoro-metilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo);
 - fluoro-alcóxilo (C₁₋₃) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);
 - halógeno (en especial flúor, cloro, bromo);
 - ciano;
 - cicloalquilo (C₃₋₆), en la que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) está insustituido o monosustituido con amino (en especial ciclopropilo, 1-amino-ciclopropilo);
 - cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que dicho cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno del anillo está insustituido o monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxilo (en especial 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo);
 - cicloalquilo (C₃₋₆)-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);
 - hidroxilo;
 - nitro;
 - -B(OH)₂;
 - 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
 - -X¹-CO-R⁰¹, en la que:
 - X¹ representa un enlace directo, alquilenos (C₁₋₃) (en especial -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-alquilenos (C₁₋₃)-* (en especial -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-CH₂-CH₂*), -NH-alquilenos (C₁₋₃)-* (en especial -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*), -S-CH₂*, -CF₂-, -C=C-, -CH≡CH-, -NH-CO*, -CO-, o cicloalquilenos (C₃₋₅); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo -CO-R⁰¹; y
 - R⁰¹ representa
 - -OH;
 - -O-alquilo (C₁₋₄) (en especial etoxilo, metoxilo);
 - -NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C₃₋₆)-alquilenos (C₁₋₃) en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;
 - -O-fenilo;
 - -O-CH₂-CO-R^{O4}, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C₁₋₄), o -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂;
 - -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en la que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄), o alcoxilo (C₁₋₄); o
 - -O-CH₂-CH₂-N-[alquilo (C₁₋₄)]₂ (en especial -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
 - (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;
- [en la que, en particular el grupo -X¹-CO-R⁰¹ representa -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclo-propilo, -CO-NH-SO₂-fenilo, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-etilo, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-etilo, -CO-O-CH₂-O-CO-propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-etilo, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];
- -CO-CH₂-CN;
 - -CO-CH₂-OH;
 - -CO-H;



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;
- hidroxi-alquilo (C₁₋₄) (en especial hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo);
- dihidroxi-alquilo (C₂₋₄) (en especial 1,2-dihidroxi-etilo);
- hidroxi-alcóxilo (C₂₋₄) (en especial 2-hidroxi-etoxilo);
- alcoxilo (C₁₋₄)-alcóxilo (C₂₋₄) (en especial 2-metoxi-etoxilo);

- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que **m** representa el entero 0 o 1; y en la que:
 - R^{N1} y R^{N2} independientemente representan hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fluoro-alquilo (C_{1-3}), o $-SO_2$ -alquilo (C_{1-4}) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno);
 - o R^{N1} independientemente representa hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), y R^{N2} independientemente representa $-CO-H$, $-CO$ -alquilo (C_{1-3}), $-CO$ -alquilenilo (C_{1-3})-OH, o $-CO-O$ -alquilo (C_{1-3});
 - o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono del anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo;

(en especial dicho grupo $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, $-NH-SO_2$ -metilo, $-NH-SO_2$ -etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; o $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-CH_3$; o pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-iso-tiazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo);

- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxil-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-4}), hidroxil-alcóxido (C_{2-4}), benciloxilo, o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ son $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O$ -metilo, $-CO-NH-O$ -etilo, $-CO-NH-O$ -isopropilo, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-O$ -bencilo, o $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH$ -isopropilo, o $-CO-NH-OH$);

- $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, en la que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N5} y R^{N6} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ son $-NH-CO-NH_2$, y $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

- $-SO_2-R^{S1}$, en la que R^{S1} representa hidroxilo, alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), o $-NR^{N7}R^{N8}$, en la que R^{N7} y R^{N8} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N7} y R^{N8} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-SO_2-R^{S1}$ son $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$);

- $-S-R^{S2}$, en la que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo;

- 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo);

- fenil-oxilo, en la que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno (en especial 4-fluoro-fenoxilo);

- benzo-oxazol-2-ilo; o

- $-(CH_2)_p-HET$, en la que **p** representa el entero 0 o 1; y en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo), $-COOH$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C_{3-5}) (en especial ciclopropilo), o $-NR^{N9}R^{N10}$, en la que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo); (en especial dicho grupo $-(CH_2)_p-HET$ es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, pirazol-1-il-metilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, o piridin-2-ilo);

- o **Ar¹** representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros independientemente está insustituido, mono-, di- o tri-

sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo); fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo); fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metoxilo); halógeno; ciano; hidroxilo, o alquilenos (C₀₋₃)-COOR^{O2}, en la que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); (en especial este heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros es 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-carboxi-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, quinolin-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-pirrol-2,3-c]-piridin-3-ilo, 1H-pirrol-2,3-b]-piridin-3-ilo, 1H-pirrol-2,3-b]-piridin-5-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2,3-b]-piridin-5-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, 3-metoxi-1H-indazol-6-ilo, 6-metoxi-1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo; de preferencia este heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros es 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo);

• o **Ar¹** representa heterociclicilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros, el cual comprende de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (en especial 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazinilo); en la que dicho heterocicilo de 8 a 10 miembros se enlaza al resto de la molécula en la fracción del anillo aromático; en la que dicho heterocicilo de 8 a 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido; en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo. Alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo), y alquileo (C₀₋₃)-COOR⁰³, en la que **R⁰³** representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); (en especial este heterocicilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros es 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1-(carboxi-metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo; de preferencia este grupo (Ar-III) es 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos, los cuales se permite que estén presentes en la configuración (R), así como en la configuración (S). Los compuestos de la fórmula (I) además, pueden abarcar compuestos con uno o más dobles enlaces, los cuales se permite que estén presentes en la configuración Z así como en la configuración E, y/o los compuestos con sustituyentes en un sistema de anillo los cuales se permite que estén presentes, unos en relación con los otros, en la configuración *cis* así como en la configuración *trans*. Los compuestos de la fórmula (I), por consiguiente, pueden estar presentes como las mezclas de estereoisómeros o de preferencia como los estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por una persona experta en la materia.

En el caso de que se designe un compuesto particular (o una estructura genérica) como enantiómero (R) o (S), esta designación se debe entender para referirse al compuesto respectivo (o a la estructura genérica) en la forma enantiomérica enriquecida, en especial esencialmente pura. De la misma manera, en el caso de un centro asimétrico específico en un compuesto, se designa como que está en una configuración (R) o (S), o como que está en una cierta configuración relativa, y esta designación se debe entender para referirse al compuesto que está en la forma enriquecida, en especial esencialmente pura, con respecto a la configuración respectiva de dicho centro asimétrico. En analogía, las designaciones *cis* o *trans* se deben entender para hacer referencia al estereoisómero respectivo de la configuración relativa respectiva en la forma enriquecida, especialmente pura. De la misma manera, en el caso de un compuesto particular (o de una estructura genérica), se designa como estereoisómero Z o E (o en el caso de un doble enlace específico en un compuesto, se designa como que está en una configuración Z o E), y se debe entender que esta designación se refiere al compuesto respectivo (o a la estructura genérica) en la forma estereoisomérica enriquecida, en especial esencialmente pura (o al compuesto que está en la forma enriquecida, en especial esencialmente pura, con respecto a la configuración respectiva del doble enlace).

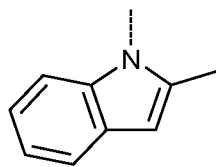
El término "enriquecido", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, se debe entender en el contexto de la presente invención, para significar que el estereoisómero respectivo está presente en una proporción de cuando menos 70:30, en especial de cuando menos 90:10 (es decir, en una pureza de cuando menos el 70 por ciento en

peso, en especial de cuando menos el 90 por ciento en peso), con respecto a los diferentes estereoisómeros respectivos/a la totalidad de los diferentes estereoisómeros respectivos.

El término "esencialmente puro", cuando se utiliza en el contexto de los estereoisómeros, se debe entender en el contexto de la presente invención, para significar que el estereoisómero respectivo está presente en una pureza de cuando menos el 95 por ciento en peso, en especial de cuando menos el 99 por ciento en peso, con respecto a los diferentes estereoisómeros respectivos/a la totalidad de los diferentes estereoisómeros respectivos.

La presente invención también incluye los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial marcados con ^2H (deuterio) de acuerdo con las realizaciones 1) a 31), en la que estos compuestos son idénticos a los compuestos de la fórmula (I) con la excepción de que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial marcados con ^2H (deuterio), y las sales de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, la cual da como resultado, por ejemplo, un incremento en la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, o puede conducir una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, lo cual da como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula (I) no son isotópicamente marcados, o son marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de la fórmula (I) no son isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos de la fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar en analogía con los métodos descritos posteriormente en la presente, pero utilizando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación:



es el grupo 2-metil-1*H*-indol-1-ilo.

En algunas instancias, los compuestos de la fórmula (I) pueden contener formas tautoméricas. Estas formas tautoméricas están abarcadas en el alcance de la presente invención. En el caso de que existan formas tautoméricas de un cierto residuo, y solamente se da a conocer o se define una forma de ese residuo, se entiende que las otras formas tautoméricas están abarcadas en dicho residuo que se da a conocer. Por ejemplo, se debe entender que el grupo 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo-[*d*]-imidazol-5-ilo también abarca sus formas tautoméricas de 2-hidroxi-1*H*-benzo-[*d*]-imidazol-5-ilo y 2-hidroxi-3*H*-benzo-[*d*]-imidazol-5-ilo. De una manera similar, el 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (denominado de una manera alternativa como 5-oxo-4*H*-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, y 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (denominado de una manera alternativa como 3-oxo-2*H*-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo) abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un solo compuesto, sal, o similar.

Se debe entender que cualquier referencia a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 31), se refiere también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de estos compuestos, como sea apropiado y conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales incluyen las sales inorgánicas u orgánicas de adición de ácido y/o base dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objeto. Para una referencia véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (Editores), RSC Publishing, 2012.

Se pretende que las definiciones proporcionadas en la presente se apliquen uniformemente a los compuestos de la fórmula (I) como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 26) y, *mutatis mutandis*, a través de toda la descripción y de las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente estipulada diferente proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se comprende bien que una definición o definición preferida de un término, define y puede reemplazar al término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos, como se define en la presente. Siempre que el grupo Ar^1 o los sustituyentes del mismo sean adicionalmente definidos, se pretende que estas definiciones se apliquen *mutatis mutandis* también a los grupos (Ar-I), (Ar-II), (Ar-IV), (Ar-V), y (Ar-VI), y a sus respectivos sustituyentes.

Siempre que un sustituyente sea denotado como opcional, se entiende que este sustituyente puede estar ausente, en cuyo caso, todas las posiciones que tengan una valencia libre (a las que se podría haber unido el sustituyente opcional; tal como, por ejemplo, en un anillo aromático, los átomos de carbono del anillo y/o los átomos de nitrógeno del anillo que tengan una valencia libre) están sustituidos con hidrógeno donde sea apropiado.

- 5 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo; en especial flúor, cloro o bromo; de preferencia flúor o cloro.

El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo(C_{x-y})" (x e y son un entero cada uno), se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C₁₋₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo y 3,3-dimetil-butilo. Para evitar cualquier duda, en el caso de que un grupo sea referido como, por ejemplo, propilo o butilo, significa que es propilo normal, respectivamente, butilo normal. Se prefieren metilo y etilo. Más preferiblemente metilo. Los sustituyentes preferidos de **Ar**¹ cuando es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, son metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo.

15 El término "-alquilen(C_{x-y})", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo bivalentemente enlazado, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. De preferencia, los puntos de unión de un grupo -alquilen(C_{1-y}) están en la configuración de 1,1-di-ilo, de 1,2-di-ilo, o de 1,3-di-ilo. En el caso de que se utilice un grupo alquilen(C_{0-y}) en combinación con otro sustituyente, el término significa ya sea que ese sustituyente se enlaza a través de un grupo alquilen(C_{1-y}) con el resto de la molécula, o bien que se une directamente al resto de la molécula (es decir, un grupo alquilen(C₀) representa un enlace directo que enlaza este sustituyente con el resto de la molécula). El grupo alquilen -C₂H₄- se refiere a -CH₂-CH₂- si no se indica explícitamente de otra manera. Para el enlazador **X**¹, los ejemplos de los grupos alquilen (C₁₋₃) son -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, y -CH₂-CH₂-, en especial -CH₂- y -CH₂-CH₂-. Los ejemplos de los grupos alquilen (C₀₋₃), como se utilizan en los sustituyentes de alquilen (C₀₋₃)-COOR⁰² y alquilen (C₀₋₃)-COOR⁰³, respectivamente, son alquilen (C₀) y metileno, respectivamente.

25 El término "alcoxilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. El término "alcoxilo(C_{x-y})" (x e y son un entero cada uno) se refiere a un grupo alcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxilo (C₁₋₄) significa un grupo de la fórmula: alquilo (C₁₋₄)-O-, en el que el término "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado que se da anteriormente. Los ejemplos de los grupos alcoxilo son metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo, butoxilo secundario y butoxilo terciario. Se prefieren etoxilo y en especial metoxilo. Los sustituyentes preferidos de **Ar**¹ cuando es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, son metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isobutoxilo.

35 El término "fluoro-alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoro-alquilo(C_{x-y})" (x e y son un entero cada uno) se refiere a un grupo fluoro-alquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoro-alquilo (C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoro-alquilo incluyen trifluoro-metilo, 2-fluoro-etilo, 2,2-difluoro-etilo y 2,2,2-trifluoro-etilo. Se prefieren los grupos fluoro-alquilo (de 1 átomo de carbono), tales como trifluoro-metilo. Un ejemplo de "fluoro-alquilo (C₁₋₃)", en la que dicho fluoro-alquilo (C₁₋₃) está opcionalmente sustituido con hidroxilo" es 2,2,2-trifluoro-1-hidrox-etilo.

45 El término "fluoro-alcoxilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono, en la que uno o más (y posiblemente todos los) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoro-alcoxilo(C_{x-y})" (x e y son un entero cada uno) se refiere a un grupo fluoro-alcoxilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoro-alcoxilo(C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono, en la que de uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoro-alcoxilo incluyen trifluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, 2-fluoro-etoxilo, 2,2-difluoro-etoxilo y 2,2,2-trifluoro-etoxilo. Se prefieren los grupos fluoro-alcoxilo (de 1 átomo de carbono), tales como trifluoro-metoxilo y difluoro-metoxilo, así como 2,2,2-trifluoro-etoxilo.

50 El término "cicloalquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C_{x-y})" (x e y son un entero cada uno), se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo; en especial ciclopropilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo (C₃₋₆) en la que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) está opcionalmente monosustituido con amino, son ciclopropilo y 1-amino-ciclopropilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo (C₃₋₆) en la que dicho cicloalquilo (C₃₋₆) está monosustituido con -COOH, son 1-carboxi-ciclopropilo y 1-carboxi-ciclopentilo.

El término "-cicloalquilen(C_{x-y})", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo bivalentemente enlazado, como se define anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. De preferencia, los puntos de

unión de cualquier grupo cicloalquilo bivalentemente enlazado están en la configuración de 1,1-di-ilo o de 1,2-di-ilo. Los ejemplos son ciclopropan-1,1-di-ilo, ciclopropan-1,2-di-ilo, y ciclopentan-1,1-di-ilo; se prefiere ciclopropan-1,1-di-ilo.

Los ejemplos de cicloalquilo (C₃₋₆)-oxilo son ciclobutil-oxilo y ciclopentil-oxilo.

- 5 Los grupos amino alquilados de -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂, como se utiliza en los grupos -X¹-CO-R⁰¹, en la que R⁰¹ representa -O-CH₂-CO-R⁰⁴, en la que R⁰⁴ representa -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂; o en la que R⁰¹ representa -O-CH₂-CH₂-N-[alquilo (C₁₋₄)]₂, son tales que los dos grupos alquilo (C₁₋₄) respectivos se seleccionan de una manera independiente. Un ejemplo preferido de este grupo amino de -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂ es -N(CH₃)₂.

- 10 El término "heterociclo", utilizado solo o en combinación, y si no se define explícitamente de una manera más amplia o más estrecha, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene uno o dos (en especial uno) heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno (en especial un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre). El término "heterociclo(C_{x-y})" se refiere a este heterociclo que contiene de x a y átomos en el anillo. Los heterociclos están insustituídos o sustituidos como se definen explícitamente.

- 15 El término "heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que se fusiona con un anillo no aromático de 5 o 6 miembros (en especial un heterociclo(C₅₋₆) como se define anteriormente), en la que el sistema de anillos fusionados comprende en total desde uno hasta un máximo de cuatro heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros se enlaza al resto de la molécula en la fracción del
20 anillo aromático. Los subgrupos preferidos de dicho "heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros" son los grupos fenilo que se fusionan con un heterociclo(C₅₋₆) como se define anteriormente. Los ejemplos son 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, y 2,3-dihidro-isoindolilo; y en adición a los anteriormente enlistados: 2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo. Los grupos
25 anteriores están insustituídos, mono- o di-sustituídos, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo, alquilo (C₁₋₆), y alquileo (C₀₋₃)-COOR⁰³, en la que R⁰³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo); en especial los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, en la que los sustituyentes se unen de preferencia al anillo no aromático fusionado de 5 o 6 miembros. Los
30 sustituyentes oxo de preferencia se unen a un átomo de carbono en el anillo que está en la posición alfa para un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos preferidos de estos grupos heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros son 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo; así como los grupos heterociclilo oxo-sustituídos de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indolilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-iso-quinolinilo, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazinilo; en la que los grupos anteriores opcionalmente son portadores de un sustituyente
35 (adicional) independientemente seleccionado a partir de alquilo (C₁₋₆), y alquileo (C₀₋₃)-COOR⁰³, en la que R⁰³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo). Los ejemplos particulares son 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo; y en adición a los enlistados anteriormente: 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1-(carboxi-metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo; se prefieren 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, y 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo; y en especial 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, y 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo.

- 55 Para evitar dudas, ciertos grupos que tienen formas tautoméricas que se consideran predominantemente no aromáticos, tales como, por ejemplo, los grupos 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, se definen en la presente como grupos heterociclilos bicíclicos fusionados parcialmente aromáticos de 8 a 10 miembros, incluso cuando su forma tautomérica correspondiente de (2-hidroxi-1H-benzo-[d]-imidazolilo) también se podría considerar como un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros.

- 60 El término "arilo", utilizado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, en especial fenilo. Los grupos arilo anteriormente mencionados están insustituídos o sustituidos, como se definen explícitamente.

Los ejemplos del sustituyente **Ar**¹ cuando representa fenilo, son en especial aquéllos que están cuando menos monosustituídos en la posición *para* con respecto al punto de unión del resto de la molécula. En adición, el grupo **Ar**¹ cuando representa fenilo, puede ser portador de uno o dos sustituyentes adicionales, en especial en una o ambas posiciones *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula. Los sustituyentes respectivos de los grupos fenilo son como se definen explícitamente.

El término "heteroarilo", utilizado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de estos grupos heteroarilo son los grupos heteroarilo de 5 miembros, tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo; los grupos heteroarilo de 6 miembros, tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y los grupos heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, tales como indolilo, isoindolilo, benzo-furanilo, isobenzo-furanilo, benzo-tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxa-diazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolo-pirimidinilo, pirrolo-pirazinilo, imidazo-piridinilo, imidazo-piridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo anteriormente mencionados están insustituídos o sustituidos, como se definen explícitamente.

Para el sustituyente **Ar**¹ cuando representa un "heteroarilo de 5 a 6 miembros", el término significa los grupos de 5 o 6 miembros anteriormente mencionados, tales como en especial piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiofenilo. Notoriamente, el término se refiere a los grupos de 5 miembros, tales como en especial tiazolilo o tiofenilo; en particular, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo. Se prefiere tiofenilo, en especial tiofen-2-ilo; o tiazolilo, en especial tiazol-2-ilo. Los grupos anteriores están insustituídos o sustituidos, como se definen explícitamente.

Para el sustituyente **Ar**¹ cuando representa un "heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros", el término significa los grupos heteroarilo de 8 a 10 miembros anteriormente mencionados. Notoriamente, el término se refiere a los grupos heteroarilo de 9 o 10 miembros, tales como en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo y, en adición a los enlistados anteriormente: pirrolo-piridinilo e imidazo-piridinilo. Los grupos anteriores están insustituídos o sustituidos, como se definen explícitamente. Los ejemplos particulares son 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-carboxi-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, y quinolin-6-ilo. En adición a los enlistados anteriormente, los ejemplos particulares adicionales son 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, 1-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, 3-metoxi-1H-indazol-6-ilo, 6-metoxi-1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo. Los ejemplos preferidos son 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, y 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo.

Para el sustituyente " $-(CH_2)_p$ -HET", en la que **p** representa el entero 0 o 1, y en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros", dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros es como se define anteriormente; notoriamente un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno, tal como en especial oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo. Los grupos anteriores están insustituídos o sustituidos como se definen explícitamente. El grupo $-(CH_2)_p$ de preferencia está ausente, es decir, **p** representa el entero 0, y el grupo **HET** se enlaza directamente con el resto de la molécula. Los ejemplos particulares de $-(CH_2)_p$ -HET son los grupos $-(CH_2)_0$ -HET de 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, y 6-metoxi-piridazin-3-ilo; así como el grupo $-(CH_2)_1$ -HET de pirazol-1-il-metilo. En adición a los enlistados anteriormente, los ejemplos particulares adicionales son los grupos $-(CH_2)_0$ -HET de 3H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, así como piridin-2-ilo. Para evitar dudas, ciertos grupos que tienen formas tautoméricas que son predominantemente aromáticas, tales como, por ejemplo, los grupos 3-hidroxi-isoxazolilo, se definen en la presente como grupos heteroarilo, incluso cuando su forma tautomérica correspondiente de 3-oxo-2,3-dihidro-2H-isoxazolilo también se podría considerar como un grupo no aromático.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "oxo" se refiere a un grupo =O que está de preferencia unido a una cadena o al átomo de carbono o al átomo de azufre del anillo, como, por ejemplo, en un grupo carbonil-(CO)-, o un grupo sulfonilo -(SO₂)-.

Los ejemplos de los grupos $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, como se utilizan para los sustituyentes de Ar^1 cuando es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, son amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, y morfolin-4-ilo. Otros ejemplos son -CH₂-NH-SO₂-CH₃, -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃, azetidin-1-ilo, y piperidin-1-ilo. Los ejemplos preferidos de los sustituyentes $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxilo (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fluoro-alquilo (C₂₋₃), o -SO₂-alquilo (C₁₋₄)", como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son aquéllos en la que cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno, tales como amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, y (2,2,2-trifluoro-etil)-amino. Los ejemplos preferidos de los sustituyentes $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que R^{N1} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-alquileo (C₁₋₃)-OH, o -CO-O-alquilo (C₁₋₃)", como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son aquéllos en la que R^{N1} representa hidrógeno, metilo o etilo; y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-CH₃, -CO-C₂H₅, -CO-C₂H₄-OH, o -CO-O-CH₃. Los ejemplos de los anillos de $-NR^{N1}R^{N2}$ en los sustituyentes $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo", como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, isotiazolidin-2-ilo, azetidin-1-ilo, y piperidin-1-ilo; en la que dichos grupos están insustituidos o sustituidos, como se definen explícitamente. Los ejemplos particulares de tales grupos $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ son pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, y morfolin-4-ilo; así como azetidin-1-ilo y piperidin-1-ilo.

Los ejemplos de un grupo $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son ureido (-NH-CO-NH₂), y 3-etil-ureido (-NH-CO-NH-C₂H₅).

Los ejemplos de un grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son de preferencia los grupos en la que cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno (o menos preferido, metilo). Los ejemplos particulares de este grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ son -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-metilo, -CO-NH-O-etilo, -CO-NH-O-isopropilo, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, y -CO-NH-O-bencilo. Otros ejemplos son -CO-NH-isopropilo y -CO-NH-OH, así como -CO-N(CH₃)₂.

Los ejemplos de un grupo $-X^1-CO-R^{O1}$, como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son en especial los siguientes grupos:

- X^1 representa un enlace directo; y R^{O1} representa -OH; (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -COOH); o
- X^1 representa un enlace directo; y R^{O1} representa -O-alquilo (C₁₋₄) (en especial etoxilo, o metoxilo); (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -CO-alcoxilo (C₁₋₄) (en especial etoxi-carbonilo, metoxi-carbonilo)); o
- X^1 representa un enlace directo; y R^{O1} representa -NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄); cicloalquilo (C₃₋₆), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C₃₋₆)-alquileo (C₁₋₃), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C₁₋₃); fenilo; o -NH₂; (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -CO-NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa los grupos anteriormente mencionados; notoriamente metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluoro-metilo, fenilo, amino; en especial $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, -CO-NH-SO₂-fenilo, -CO-NH-SO₂-etilo, o -CO-NH-SO₂-NH₂); o
- X^1 representa alquileo (C₁₋₃) (en especial -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-alquileo (C₁₋₃)-* (en especial -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-*, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-alquileo (C₁₋₃)-* (en especial -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-*), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, o -CH≡CH- [en una subrealización, X^1 representa en especial -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂-, o alquileo (C₁₋₃)]; en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo -CO-R^{O1}; y R^{O1} representa -OH (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-X^1-COOH$, en la que X^1 representa los grupos anteriormente mencionados; en especial $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -O-CH₂-COOH o -NH-CH₂-COOH; así como -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, o -NH-CH(CH₃)-COOH); o
- $-X^1$ representa -NH-CO-* o -CO-, en la que el asterisco indica el enlace que se enlaza al grupo -CO-R^{O1}; y R^{O1} representa -OH (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-X^1-COOH$, en la que X^1 representa los grupos anteriormente mencionados; en especial $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -NH-CO-COOH, -CO-COOH); o
- X^1 representa cicloalquileo (C₃₋₅); y R^{O1} representa -OH; (es decir, $-X^1-CO-R^{O1}$ representa cicloalquilo (C₃₋₆), que está monosustituido con COOH; en especial $-X^1-CO-R^{O1}$ representa 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo o 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo); o
- X^1 representa un enlace directo; y R^{O1} representa -O-CH₂-CO-R^{O4}, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C₁₋₄), o -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂; en especial $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -CO-O-CH₂-COOH; o

en la que cada uno de los grupos a), b), c), d), e), f) y g) forma una subrealización particular.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo " $-X^1-CO-R^{O1}$ " en la que X^1 representa $-CH=CH-$, puede estar en la configuración E o Z. De preferencia, estos grupos están en la configuración E.

Siempre que un grupo Ar^1 está sustituido con un sustituyente que comprende un grupo de ácido carboxílico $-COOH$ (tal como en los sustituyentes de alquileo (C_{0-3})- $COOR^{O2}$, en la que R^{O2} representa hidrógeno; alquileo (C_{0-3})- $COOR^{O3}$, en la que R^{O3} representa hidrógeno; o en los sustituyentes $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que R^{O1} representa $-OH$, en especial en los grupos $-X^1-CO-R^{O1}$ a), d), e) y f) anteriores), dicho grupo de ácido carboxílico puede estar presente en la forma de un grupo de profármaco. Dichos profármacos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención. En ciertas instancias, los compuestos que comprenden dichos grupos de profármaco de ácido carboxílico pueden exhibir, como tales, una actividad biológica en el receptor EP2 y/o EP4, mientras que en otras instancias, estos compuestos que comprenden dichos grupos de profármaco de ácido carboxílico requieren de la disociación (por ejemplo, enzimática) del profármaco para exhibir una actividad biológica en el receptor EP2 y/o EP4. Los profármacos del grupo funcional de ácido carboxílico son bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, J. Rautio (Editor) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, Volumen 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag en Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (Editores) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

Los ejemplos particulares de los profármacos, por ejemplo, adecuados para los grupos $-X^1-COOH$, son:

- los grupos éster $-X^1-CO-O-P^1$, en la que P^1 es, por ejemplo, alquilo (C_{1-4}); cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C_{1-3}); hidroxilo (C_{2-4})-alquilo; o alcóxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}) (en especial P^1 es alquilo (C_{1-4}), en particular metilo o etilo);
- los grupos $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, $-NH_2$; (en especial R^{S3} es alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), o fenilo; en particular metilo);
- los grupos $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que R^{O1} representa $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcóxilo (C_{1-4}), o $-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂ (en especial $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$);
- los grupos $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que R^{O1} representa $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, en la que R^{O5} representa alquilo (C_{1-4}), o alcóxilo (C_{1-4}) (en especial $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -etilo, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -propilo);
- los grupos $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que R^{O1} representa $-O-CH_2-CH_2-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂ (en especial $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); y
- los grupos $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que R^{O1} representa 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-.

Los ejemplos de los grupos "hidroxi-alquilo (C_{1-4})", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son hidroxi-metilo y 1-hidroxi-etilo.

Un ejemplo de los grupos "dihidroxi-alquilo (C_{2-4})", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , es 1,2-dihidroxi-etilo.

Un ejemplo de los grupos "hidroxi-alcóxilo (C_{2-4})", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , es 2-hidroxi-etóxilo.

Un ejemplo de los grupos "alcóxilo (C_{1-4})-alcóxilo (C_{2-4})", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , es 2-metoxi-etóxilo.

Los ejemplos de un grupo " $-SO_2-R^{S1}$ ", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$.

Los ejemplos de un grupo " $S-R^{S2}$ ", como se utilizan para los sustituyentes del grupo Ar^1 , son metil-sulfanilo, etil-sulfanilo, n-propil-sulfanilo, isopropil-sulfanilo, isobutil-sulfanilo, ciclo-butil-sulfanilo, y (2-fluoro-vinil)-sulfanilo.

Un ejemplo de un grupo "alcóxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4})" es 2-metoxi-etilo.

Un ejemplo de un grupo "hidroxi-alcóxilo (C_{2-4})" es 2-hidroxi-etóxilo.

Un ejemplo de un grupo "hidroxi-alquilo (C_{2-4})" es 2-hidroxi-etilo.

Un ejemplo de un grupo " $-CO$ -alcóxilo (C_{1-4})", como se utiliza para los sustituyentes del grupo Ar^1 , es etoxi-carbonilo. Estos grupos también pueden ser útiles como profármacos del sustituyente de $-COOH$ respectivo.

Siempre que se utiliza la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se debe entender que los puntos de los extremos del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos de los extremos de 40 °C y 80 °C se incluyen en el intervalo; o si una variable se define como un entero de entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o

4.

A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 por ciento de X hasta X más el 10 por ciento de X, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 por ciento de X hasta X más el 5 por ciento de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente", como se utiliza en la presente, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

10 Otras realizaciones de la invención se presentan posteriormente en la presente:

2) Una segunda realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con la realización 1), en la que R^3 representa hidrógeno.

3) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con la realización 1), en la que R^3 representa metilo o trifluoro-metilo.

15 4) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en la que R^{4a} y R^{4b} representan ambos hidrógeno.

5) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que R^{5a} y R^{5b} representan ambos hidrógeno. Los compuestos particulares de la fórmula (I) son los compuestos en la que R^{4a} y R^{4b} representan ambos hidrógeno; y R^{5a} y R^{5b} representan ambos hidrógeno.

20 6) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que Ar^1 representa:

- fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros (notoriamente heteroarilo de 5 miembros, en especial tiofenilo o tiazolilo); en la que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros independientemente está mono-, di- o tri-sustituido; en la que uno de los sustituyentes se selecciona a partir de:

- 25
- alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo);
 - fluoro-alquilo (C_{1-3}), en la que dicho fluoro-alquilo (C_{1-3}) está opcionalmente sustituido con hidroxilo (en especial 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo);
 - cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está opcionalmente monosustituido con amino (en especial 1-amino-ciclopropilo);
 - cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está opcionalmente monosustituido con -COOH (en especial 1-carboxi-ciclopropilo, 1-carboxi-ciclopentilo); hidroxilo;
 - $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:

30

- X^1 representa un enlace directo, $-O-CH_2^*$, $-NH-CH_2^*$, $-S-CH_2^*$, o alquileo (C_{1-3}); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y

35

- R^{O1} representa -OH, -O-alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo), o $-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$;

40 [en la que, en una subrealización, dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa en especial -COOH, -CO-alcoxilo (C_{1-4}), -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-alquilo (C_{1-4}), -CO-NH-SO₂-cicloalquilo (C_{3-6}), o -CO-NH-SO₂-fenilo; en particular, dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, o -CO-NH-SO₂-fenilo];

- -CO-CH₂-CN;

- hidroxil-alquilo (C_{1-4}) (en especial hidroxil-metilo);

45

- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 1); y en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), o cicloalquilo (C_{3-6}); o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, o morfolin-4-ilo);

50

- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxil-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-4}), hidroxil-alcoxilo (C_{2-4}), o benciloxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos

55

particulares de este grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ son $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{metilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{etilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{isopropilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{bencilo}$;

• $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, en la que $\text{R}^{\text{N}5}$ y $\text{R}^{\text{N}6}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}); (en especial dicho grupo es $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$)

• $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, en la que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa hidroxilo, alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), o

• $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, en la que $\text{R}^{\text{N}7}$ y $\text{R}^{\text{N}8}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); (en especial dicho grupo es $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$)

• 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, o

• $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, en la que p representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo), $-\text{COOH}$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, o $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, en la que $\text{R}^{\text{N}9}$ y $\text{R}^{\text{N}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial amino, dimetil-amino);

y los uno o dos sustituyentes restantes (si están presentes) se seleccionan independientemente a partir de:

• alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

• alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo);

• fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo);

• fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

• halógeno (en especial flúor o cloro);

• cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclopropilo);

• cicloalquilo (C_{3-6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

• hidroxilo;

• nitro;

• $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fluoro-alquilo (C_{2-3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o $-\text{SO}_2$ -alquilo (C_{1-4}); o $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre en el anillo (en especial dicho grupo $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -metilo, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo);

• $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, en la que $\text{R}^{\text{S}2}$ representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo; o

• fenil-oxilo, en la que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno (en especial 4-fluoro-fenoxilo);

• o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo; o pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros independientemente está insustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo); alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo); fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo); halógeno; o $-\text{COOH}$;

• o Ar^1 representa heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros, el cual comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (en especial 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2,3-dihidro-isindolilo; o 2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, o 2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo); en la que dicho heterociclilo de 8 a 10 miembros se enlaza al resto de la molécula en la fracción del anillo aromático; en la que dicho heterociclilo de 8 a 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo y alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo).

7) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que Ar^1 representa:

• fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros (notoriamente heteroarilo de 5 miembros, en especial tiofenilo o tiazolilo); en la que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros independientemente está mono-, di- o tri-sustituido; en la que uno de los sustituyentes se selecciona a partir de:

• alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo);

• fluoro-alquilo (C_{1-3}), en la que dicho fluoro-alquilo (C_{1-3}) está insustituido o monosustituido con hidroxilo (en especial 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo);

• cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está insustituido o monosustituido con amino (en

especial 1-amino-ciclopropilo);

- cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que dicho cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno del anillo está insustituido o monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxilo (en especial 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo);

- hidroxilo;
- -B(OH)₂;
- 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
- -X¹-CO-R^{O1}, en la que:

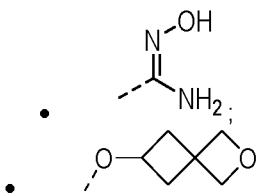
- X¹ representa un enlace directo, alquilenos (C₁₋₃) (en especial -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-alquilenos (C₁₋₃)-* (en especial -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-CH₂-CH₂*), -NH-alquilenos (C₁₋₃)-* (en especial -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*), -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO-, o ciclo-alquilenos (C₃₋₅); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo -CO-R^{O1}; y

- R^{O1} representa:

- -OH;
- -O-alquilo (C₁₋₄) (en especial etoxilo, metoxilo);
- -NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C₃₋₆)-alquilenos (C₁₋₃), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;
- -O-fenilo;
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C₁₋₄), o -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂;
- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en la que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄), o alcoxilo (C₁₋₄); o
- -O-CH₂-CH₂-N-[alquilo (C₁₋₄)]₂ (en especial -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
- (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;

[en la que, en particular, dicho grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, -CO-NH-SO₂-fenilo, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-etilo, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-etilo, -CO-O-CH₂-O-CO-propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-etilo, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];

- -CO-CH₂-CN;
- -CO-CH₂-OH;
- -CO-H;



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;
- hidroxi-alquilo (C₁₋₄) (en especial hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo);
- dihidroxi-alquilo (C₂₋₄) (en especial 1,2-dihidroxi-etilo);
- hidroxi-alcoxilo (C₂₋₄) (en especial 2-hidroxi-etoxilo);
- alcoxilo (C₁₋₄)-alcoxilo (C₂₋₄) (en especial 2-metoxi-etoxilo);
- -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, en la que **m** representa el entero 0 o 1; y en la que:

- R^{N1} y R^{N2} independientemente representan hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxilo (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fluoro-alquilo (C₂₋₃), o -SO₂-alquilo (C₁₋₄) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno);

- o R^{N1} independientemente representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-alquilenos (C₁₋₃)-OH, o -CO-O-alquilo (C₁₋₃);

- o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo;

(en especial dicho grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclo-propil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o -CH₂-NH-SO₂-CH₃; o -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; o pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-

pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo);

- $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$, en la que R^{N^3} y R^{N^4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxi-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-4}), hidroxi-alcoxilo (C_{2-4}), benciloxilo, o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N^3} y R^{N^4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$ son $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{metilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{etilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{isopropilo}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{bencilo}$, o $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{isopropilo}$, o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$);

- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}^5}\text{R}^{\text{N}^6}$, en la que R^{N^5} y R^{N^6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}); (en especial dicho grupo es $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$)

- $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}^1}$, en la que R^{S^1} representa hidroxilo, alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), o

- $-\text{NR}^{\text{N}^7}\text{R}^{\text{N}^8}$, en la que R^{N^7} y R^{N^8} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); (en especial dicho grupo es $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$),

- 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo));

- benzo-oxazol-2-ilo; o

- $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$, en la que p representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo), $-\text{COOH}$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C_{3-5}) (en especial ciclopropilo), o $-\text{NR}^{\text{N}^9}\text{R}^{\text{N}^{10}}$, en la que R^{N^9} y $\text{R}^{\text{N}^{10}}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial amino, dimetil-amino); (en especial dicho grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, iso-tiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, pirazol-1-il-metilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, o piridin-2-ilo);

y los uno o dos sustituyentes restantes (si están presentes) se seleccionan independientemente a partir de:

- alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

- alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo);

- fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo);

- fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

- halógeno (en especial flúor o cloro);

- cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclopropilo);

- cicloalquilo (C_{3-6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

- hidroxilo;

- nitro;

- $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que R^{N^1} y R^{N^2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fluoro-alquilo (C_{2-3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o $-\text{SO}_2$ -alquilo (C_{1-4}); o R^{N^1} y R^{N^2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre en el anillo (en especial dicho grupo $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -metilo, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo);

- $-\text{R}^{\text{S}^2}$, en la que R^{S^2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo; o

- fenil-oxilo, en la que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno (en especial 4-fluoro-fenoxilo);

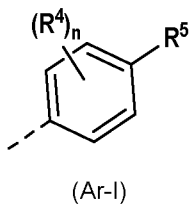
- o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros independientemente está insustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo); alcoxilo (C_{1-4})

5

15

35

- un grupo fenilo de la estructura (Ar-I):



en la que:

- 40

50

asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$; y

- $\text{R}^{\text{O}1}$ representa $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo), o $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, en la que $\text{R}^{\text{S}3}$ representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-\text{NH}_2$;

[en la que, en una subrealización dicho grupo $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ representa en especial $-\text{COOH}$, $-\text{CO}$ -alcoxilo (C_{1-4}), $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo (C_{1-4}), $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -cicloalquilo (C_{3-6}), o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -fenilo; en particular, dicho grupo $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ representa $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -ciclopropilo, o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -fenilo];

➤ $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CN}$;

➤ hidroxialquilo (C_{1-4}) (en especial hidroximetilo);

➤ $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 1); y en la que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), o cicloalquilo (C_{3-6}); o $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ representa amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, o morfolin-4-ilo);

➤ $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, en la que $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-4}), hidroxialcoxilo (C_{2-4}), o benciloxilo; (en la que de preferencia cuando menos uno de $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ son $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}$ -metilo, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}$ -etilo, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}$ -isopropilo, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}$ -bencilo);

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, en la que $\text{R}^{\text{N}5}$ y $\text{R}^{\text{N}6}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial dicho grupo representa $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, en la que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa hidroxilo, alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), o

➤ $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, en la que $\text{R}^{\text{N}7}$ y $\text{R}^{\text{N}8}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial dicho grupo representa $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$);

➤ 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, o

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, en la que p representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o disustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo), $-\text{COOH}$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, o $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, en la que $\text{R}^{\text{N}9}$ y $\text{R}^{\text{N}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial amino, dimetil-amino); (en especial dicho grupo $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxitiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxisoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxipirazin-2-ilo, 6-metoxipiridazin-3-ilo, o pirazol-1-il-metilo);

- y $(\text{R}^4)_n$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el entero 0, 1 o 2) seleccionados independientemente a partir de:

➤ alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

➤ alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo);

➤ fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo);

➤ fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

➤ halógeno (en especial flúor o cloro);

➤ cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclopropilo);

➤ cicloalquilo (C_{3-6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

5 ➤ hidroxilo;

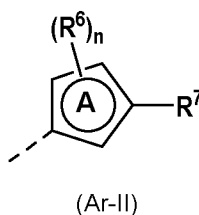
➤ nitro;

10 ➤ $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fluoro-alquilo (C_{2-3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o $-SO_2$ -alquilo (C_{1-4}); o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, $-NH-SO_2$ -metilo, $-NH-SO_2$ -etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo);

15 ➤ $-S-R^{S2}$, en la que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo; o

➤ fenil-oxilo, en la que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno (en especial 4-fluoro-fenoxilo);

- o Ar^1 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-II):



25 en la que, en (Ar-II), el anillo A representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros (en la que se comprende bien que en (Ar-II), el sustituyente R^7 se une en la posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula) (notoriamente un anillo de tiofenilo o tiazolilo; en especial tiofen-2-ilo, en la que R^7 se une en la posición 5, o tiazol-2-ilo, en la que R^7 se une en la posición 5);

en la que:

- R^7 representa:

➤ alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo);

30 ➤ cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está opcionalmente monosustituido con amino (en especial 1-amino-ciclopropilo);

➤ cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está opcionalmente monosustituido con $-COOH$ (en especial 1-carboxi-ciclopropilo, 1-carboxi-ciclopentilo);

➤ hidroxilo;

➤ $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:

35 ▪ X^1 representa un enlace directo, $-O-CH_2^*$, $-NH-CH_2^*$, $-S-CH_2^*$, o alquileo (C_{1-3}); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y

40 ▪ R^{O1} representa $-OH$, $-O$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo), o $-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno en el anillo; fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$;

[en la que, en una subrealización dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa en especial $-COOH$, $-CO$ -alcoxilo (C_{1-4}), $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2$ -alquilo (C_{1-4}), $-CO-NH-SO_2$ -cicloalquilo (C_{3-6}), o $-CO-NH-SO_2$ -fenilo; en particular, dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-$

CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, o -CO-NH-SO₂-fenilo];

➤ -CO-CH₂-CN;

➤ hidroxi-alquilo (C₁₋₄) (en especial hidroxi-metilo);

➤ -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, en la que **m** representa el entero 0 o 1 (en especial 1); y en la que **R^{N1}** y **R^{N2}** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxilo (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), o cicloalquilo (C₃₋₆); o **R^{N1}** y **R^{N2}** junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, o morfolin-4-ilo);

➤ -CO-NR^{N3}R^{N4}, en la que **R^{N3}** y **R^{N4}** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₂₋₄), alcoxilo (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), dimetil-amino-alquilo (C₂₋₄), alcoxilo (C₁₋₄), o hidroxi-alcoxilo (C₂₋₄) (en la que de preferencia cuando menos uno de **R^{N3}** y **R^{N4}** representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} son -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-metilo, -CO-NH-O-etilo, -CO-NH-O-isopropilo, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂);

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, en la que **R^{N5}** y **R^{N6}** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial dicho grupo es -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ -SO₂-R^{S1}, en la que **R^{S1}** representa hidroxilo, alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), o -NR^{N7}R^{N8}, en la que **R^{N7}** y **R^{N8}** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial dicho grupo es -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

➤ 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo; o

➤ heteroarilo de 5 a 6 miembros (notoriamente heteroarilo de 5 miembros, en especial 1H-tetrazol-5-ilo), en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, o -NR^{N9}R^{N10}, en la que **R^{N9}** y **R^{N10}** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial amino, dimetil-amino);

• y (**R⁶**)_n representa un sustituyente opcional (es decir, **n** representa el entero 0 o 1) seleccionado independientemente a partir de:

➤ alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

➤ alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo);

➤ fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo);

➤ fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

➤ halógeno (en especial flúor o cloro);

➤ cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclopropilo);

➤ cicloalquilo (C₃₋₆)-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

➤ hidroxilo;

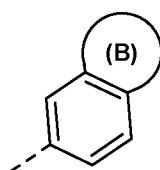
➤ -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, en la que **m** representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que **R^{N1}** y **R^{N2}** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxilo (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fluoro-alquilo (C₂₋₃) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o -SO₂-alquilo (C₁₋₄); o **R^{N1}** y **R^{N2}** junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo); y

➤ -S-R^{S2}, en la que **R^{S2}** representa alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo,

isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo;

- o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo; o pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo); fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo); o $-COOH$ (en especial dicho grupo es 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-carboxi-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, quinolin-6-ilo);

- o Ar^1 representa un grupo de la estructura (Ar-III):

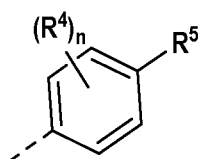


(Ar-III)

en la que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado con el grupo fenilo, en la que el anillo (B) comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno y oxígeno (notoriamente dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2,3-dihidro-isoindolilo; o 2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, o 2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo); en la que este anillo (B) independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo y alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo) (en especial dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, o 2-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo).

9) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que Ar^1 representa:

- un grupo fenilo de la estructura (Ar-I):



(Ar-I)

en la que:

- R^5 representa;
 - alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo);
 - fluoro-alquilo (C_{1-3}), en la que dicho fluoro-alquilo (C_{1-3}) está opcionalmente sustituido con hidroxilo (en especial 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo);
 - cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está insustituido o monosustituido con amino (en especial 1-amino-ciclopropilo);
 - cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que dicho cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo está insustituido o monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxilo (en especial 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo);

- hidroxilo;
- $-B(OH)_2$;
- 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:

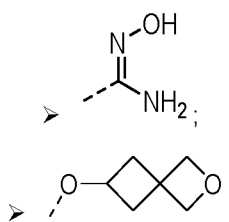
5 ➤ X^1 representa un enlace directo, alquileo (C_{1-3}) (en especial $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O$ -alquileo (C_{1-3})* (en especial $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH$ -alquileo (C_{1-3})* (en especial $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, o cicloalquileo (C_{3-5}); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y

➤ R^{O1} representa:

- 10 ■ $-OH$;
- 15 ■ $-O$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo, metoxilo);
- 15 ■ $-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C_{3-6})-alquileo (C_{1-3}) en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$;
- 15 ■ $-O$ -fenilo;
- 15 ■ $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C_{1-4}), o $-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂;
- 15 ■ $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, en la que R^{O5} representa alquilo (C_{1-4}), o alcoxilo (C_{1-4}); o
- 20 ■ $-O-CH_2-CH_2-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂ (en especial $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);
- 20 ■ (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;

[en la que, en particular dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -ciclopropilo, $-CO-NH-SO_2$ -fenilo, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -etilo, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -etilo, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O$ -etilo, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CF_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-COO$ -fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];

- $-CO-CH_2-CN$;
- $-CO-CH_2-OH$;
- 30 ➤ $-CO-H$;



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;

- 35 ➤ hidroxi-alquilo (C_{1-4}) (en especial hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo);
- 35 ➤ dihidroxi-alquilo (C_{2-4}) (en especial 1,2-dihidroxi-etilo);
- 35 ➤ hidroxi-alcoxilo (C_{2-4}) (en especial 2-hidroxi-etoxilo);
- 35 ➤ alcoxilo (C_{1-4})-alcoxilo (C_{2-4}) (en especial 2-metoxi-etoxilo);
- 35 ➤ $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que m representa el entero 0 o 1; y en la que:
- R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo

(C₃₋₆), fluoro-alquilo (C₂₋₃), o -SO₂-alquilo (C₁₋₄) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno);

- o R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-alquileo (C₁₋₃)-OH, o -CO-O-alquilo (C₁₋₃);

- o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, isobutil-amino-metilo, ciclopropil-amino-metilo, ciclobutil-amino-metilo, (2-metoxi-etil)-amino-metilo, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etil, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o -CH₂-NH-SO₂-CH₃; o -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; o pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo);

- -CO-NR^{N3}R^{N4}, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₂₋₄), alcoxilo (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), dimetil-amino-alquilo (C₂₋₄), alcoxilo (C₁₋₄), hidroxi-alcoxilo (C₂₋₄), benciloxilo, o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} son -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-metilo, -CO-NH-O-etilo, -CO-NH-O-isopropilo, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-bencilo, o -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-isopropilo, o -CO-NH-OH);

- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, en la que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial dicho grupo representa -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

- -SO₂-R^{S1}, en la que R^{S1} representa hidroxilo, alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), o

- -NR^{N7}R^{N8}, en la que R^{N7} y R^{N8} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial dicho grupo representa -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

- 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo));

- benzo-oxazol-2-ilo; o

- -(CH₂)_p-HET, en la que p representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que HET representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros (en especial oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo), en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₅) (en especial ciclopropilo), o -NR^{N9}R^{N10}, en la que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial amino, metil-amino, dimetil-amino); (en especial dicho grupo -(CH₂)_p-HET es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, pirazol-1-il-metilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, o piridin-2-ilo);

- y (R⁴)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el entero 0, 1 o 2) seleccionados independientemente a partir de:

- alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

- alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo);

- fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo);

- fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

- halógeno (en especial flúor o cloro);
- cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclopropilo);
- cicloalquilo (C_{3-6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);
- hidroxilo;
- nitro;
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4})-alquilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fluoro-alquilo (C_{2-3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o $-SO_2$ -alquilo (C_{1-4}); o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, $-NH-SO_2$ -metilo, $-NH-SO_2$ -etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo);
- $-S-R^{S2}$, en la que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo; o
- fenil-oxilo, en la que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno (en especial 4-fluoro-fenoxilo);

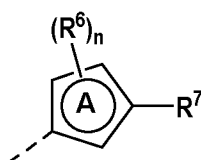
[en la que, en especial $(R^4)_n$ está ausente, o $(R^4)_n$ representa uno o dos sustituyentes, en la que uno de los sustituyentes es como se define anteriormente, y el otro, si está presente, es flúor o cloro];

- o R^5 representa hidrógeno, y $(R^4)_n$ representa uno o dos sustituyentes (es decir, n representa el entero 1 o 2), en la que:

- uno de los sustituyentes se selecciona de 1H-pirazol-1-ilo, y $-X^1-COOH$, en la que X^1 representa un enlace directo, alquilenos (C_{1-3}) (en especial $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), u $-O$ -alquilenos (C_{1-3})-* (en especial $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$), en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-COOH$ grupo [en la que, en particular dicho grupo $-X^1-COOH$ representa $-COOH$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$];

- y el otro de los sustituyentes, si está presente, se selecciona a partir de alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo, etoxilo, n -propoxi); y $-S$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial $-S$ -metilo, $-S$ -etilo, $-S$ - n -propilo);

- o Ar^1 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-II):



(Ar-II)

en la que, en (Ar-II), el anillo A representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros (en la que se comprende bien que en (Ar-II), el sustituyente R^7 se une en la posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula) (notoriamente un anillo de tiofenilo o tiazolilo; en especial tiofen-2-ilo, en la que R^7 se une en la posición 5, o tiofen-2-ilo, en la que R^7 se une en la posición 4; o tiazol-2-ilo, en la que R^7 se une en la posición 5); en la que:

- R^7 representa
 - alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo);
 - fluoro-alquilo (C_{1-3}), en la que dicho fluoro-alquilo (C_{1-3}) está opcionalmente sustituido con hidroxilo (en especial 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etilo);
 - cicloalquilo (C_{3-6}), en la que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) está insustituido o monosustituido con amino (en especial 1-amino-ciclopropilo);
 - cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que dicho cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo está insustituido o monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxilo (en especial 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo);
 - hidroxilo;
 - 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
 - $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:
 - X^1 representa un enlace directo, alquilenos (C_{1-3}) (en especial $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O$ -alquilenos (C_{1-3})-*

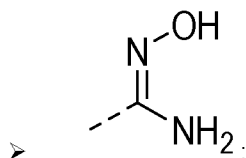
$_3$)* (en especial -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-CH₂-CH₂*), -NH-alquileo (C₁₋₃)* (en especial -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*), -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO*, -CO-, o cicloalquileo (C₃₋₅); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo -CO-R^{O1}; y

➤ R^{O1} representa:

- 5
 - -OH;
 - -O-alquilo (C₁₋₄) (en especial etoxilo, metoxilo);
 - -NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C₃₋₆)-alquileo (C₁₋₃) en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;
- 10
 - -O-fenilo;
 - -O-CH₂-CO-R^{O4}, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C₁₋₄), o -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂;
 - -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en la que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄), o alcoxilo (C₁₋₄); o
 - -O-CH₂-CH₂-N-[alquilo (C₁₋₄)]₂ (en especial -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
- 15
 - (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;

[en la que, en particular, dicho grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, -CO-NH-SO₂-fenilo, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-etilo, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-etilo, -CO-O-CH₂-O-CO-propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-etilo, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];

- -CO-CH₂-CN;
- -CO-CH₂-OH;
- 25 ➤ -CO-H;



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;
- hidroxi-alquilo (C₁₋₄) (en especial hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo);
- dihidroxi-alquilo (C₂₋₄) (en especial 1,2-dihidroxi-etilo);
- 30 ➤ hidroxi-alcoxilo (C₂₋₄) (en especial 2-hidroxi-etoxilo);
- alcoxilo (C₁₋₄)-alcoxilo (C₂₋₄) (en especial 2-metoxi-etoxilo);
- -NR^{N1}R^{N2}, en la que:
 - R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxilo (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fluoro-alquilo (C₂₋₃), o -SO₂-alquilo (C₁₋₄) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno);
 - 35
 - o R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-alquileo (C₁₋₃)-OH, o -CO-O-alquilo (C₁₋₃);
 - o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo;
- 40

(en especial dicho grupo -NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o -CH₂-NH-SO₂-metilo; o -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; o pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo);

- 45 ➤ -CO-NR^{N3}R^{N4}, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo

(C_{2,4}), alcoxilo (C_{1,3})-alquilo (C_{2,4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2,4}), alcoxilo (C_{1,4}), hidroxil-alcoxilo (C_{2,4}), benciloxilo, o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de **R**^{N3} y **R**^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo -CO-N**R**^{N3}**R**^{N4} son -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-metilo, -CO-NH-O-etilo, -CO-NH-O-isopropilo, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-bencilo, o -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-isopropilo, o -CO-NH-OH);

➤ -NH-CO-N**R**^{N5}**R**^{N6}, en la que **R**^{N5} y **R**^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1,4}) (en especial dicho grupo representa -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ -SO₂-**R**^{S1}, en la que **R**^{S1} representa hidroxilo, alquilo (C_{1,4}) (en especial metilo), o

➤ -N**R**^{N7}**R**^{N8}, en la que **R**^{N7} y **R**^{N8} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1,3}) (en especial dicho grupo representa -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

➤ 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo));

➤ **HET**, en la que **HET** representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros (en especial oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo, notoriamente tetrazolilo, o isoxazolilo), en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1,4}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1,4}) (en especial metoxilo), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C_{3,5}) (en especial ciclopropilo), o -N**R**^{N9}**R**^{N10}, en la que **R**^{N9} y **R**^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1,3}) (en especial amino, dimetil-amino); (en especial dicho grupo **HET** es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, pirazol-1-il-metilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, o piridin-2-ilo; notoriamente **HET** es 1H-tetrazol-5-ilo o 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo);

• y (**R**⁶)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el entero 0 o 1) seleccionado independientemente a partir de:

➤ alquilo (C_{1,6}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

➤ alcoxilo (C_{1,4}) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo);

➤ fluoro-alquilo (C_{1,3}) (en especial trifluoro-metilo);

➤ fluoro-alcoxilo (C_{1,3}) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

➤ halógeno (en especial flúor o cloro);

➤ cicloalquilo (C_{3,6}) (en especial ciclopropilo);

➤ cicloalquilo (C_{3,6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

➤ hidroxilo;

➤ piridinilo;

➤ -(CH₂)_m-N**R**^{N1}**R**^{N2}, en la que **m** representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que **R**^{N1} y **R**^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1,4}), alcoxilo (C_{1,4})-alquilo (C_{2,4}), cicloalquilo (C_{3,6}), fluoro-alquilo (C_{2,3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo), o -SO₂-alquilo (C_{1,4}); o **R**^{N1} y **R**^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo o un átomo de azufre del anillo, en la que este anillo está insustituido o monosustituido con oxo sobre un átomo de carbono en el anillo, o disustituido con oxo sobre un átomo de azufre del anillo; (en especial dicho grupo -(CH₂)_m-

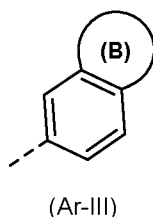
$\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, -NH-SO₂-metilo, -NH-SO₂-etilo, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo); y

➤ -S-R^{S2}, en la que R^{S2} representa alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo;

[en la que, si está presente, este sustituyente R⁶ está en especial unido en la otra posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula, es decir, en especial el anillo A representa tiofen-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 5 y R⁶ se une en la posición 4, o tiofen-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 4 y R⁶ se une en la posición 5; o tiazol-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 5 y R⁶ se une en la posición 4)];

• o Ar¹ representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo); fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo); fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metoxilo); halógeno; ciano; hidroxilo, o alquilenos (C₀₋₃)-COOR^{O2}, en la que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); (en especial dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-carboxi-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, quinolin-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, 1-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, 3-metoxi-1H-indazol-6-ilo, 6-metoxi-1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo; de preferencia dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo);

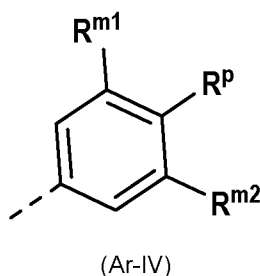
• o Ar¹ representa un grupo de la estructura (Ar-III):



en la que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado con el grupo fenilo, en la que el anillo (B) comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno y oxígeno (notoriamente dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazinilo); en la que este anillo (B) independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo, alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo), y alquilenos (C₀₋₃)-COOR^{O3}, en la que R^{O3} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1-(carboxi-metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo; de preferencia dicho grupo (Ar-III) es 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo).

10) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que Ar¹ representa:

• un grupo fenilo de la estructura (Ar-IV):



en la que:

- R^P representa;

- 5
- hidroxilo;
 - $-\text{COOH}$;
 - $-\text{CO-CH}_2\text{-CN}$;
 - $-\text{CO-alcóxilo (C}_{1-4}\text{)}$ (en especial $-\text{CO-O-etilo}$);
- 10
- $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-R}^{\text{S}3}$, en la que $\text{R}^{\text{S}3}$ representa $\text{R}^{\text{S}3}$ representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}); cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-\text{NH}_2$ (en especial $\text{R}^{\text{S}3}$ representa alquilo (C_{1-4}), o ciclopropilo, en particular metilo, isopropilo, o ciclopropilo);
 - $-\text{X}^1\text{-CH}_2\text{-COOH}$, en la que X^1 representa O, o NH (en especial $-\text{O-CH}_2\text{-COOH}$, o $-\text{NH-CH}_2\text{-COOH}$);
 - hidroxi-alquilo (C_{1-4}) (en especial hidroxi-metilo);
- 15
- $-\text{CO-NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, en la que $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxi-alquilo (C_{2-4}), alcóxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcóxilo (C_{1-4}), o hidroxi-alcóxilo (C_{2-4}) (en la que de preferencia cuando menos uno de $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-\text{CO-NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ son $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO-NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CO-NH-O-metilo}$, $-\text{CO-NH-O-etilo}$, $-\text{CO-NH-O-isopropilo}$, $-\text{CO-NH-C}_2\text{H}_4\text{-OH}$, $-\text{CO-NH-O-C}_2\text{H}_4\text{-OH}$, $-\text{CO-NH-C}_2\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $-\text{CO-NH-C}_2\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2$);
- 20
- $-\text{NH-CO-NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, en la que $\text{R}^{\text{N}5}$ y $\text{R}^{\text{N}6}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial dicho grupo es $-\text{NH-CO-NH}_2$, $-\text{NH-CO-NH-C}_2\text{H}_5$);
 - $-\text{SO}_2\text{-R}^{\text{S}1}$, en la que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa hidroxilo, alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo), o $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, en la que $\text{R}^{\text{N}7}$ y $\text{R}^{\text{N}8}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial dicho grupo es $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-OH}$, $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_3$);
- 25
- 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo;
 - tetrazolilo (en especial 1H-tetrazol-5-ilo); o
 - heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo; en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcóxilo (C_{1-3}) (en especial metóxilo), $-\text{COOH}$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, o $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, en la que $\text{R}^{\text{N}9}$ y $\text{R}^{\text{N}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial amino, dimetil-amino);
- 30
- heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo; en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcóxilo (C_{1-3}) (en especial metóxilo), $-\text{COOH}$, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, o $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, en la que $\text{R}^{\text{N}9}$ y $\text{R}^{\text{N}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}) (en especial amino, dimetil-amino);
- 35
- $\text{R}^{\text{m}1}$ representa
 - hidrógeno;
 - alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);
 - alcóxilo (C_{1-4}) (en especial metóxilo, etóxilo, propóxilo, isopropóxilo, butóxilo, isobutoxilo);
- 40
- fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo);

- fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);
- halógeno (en especial cloro, o flúor);
- cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclopropilo);
- cicloalquilo (C_{3-6})-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);
- hidroxilo;

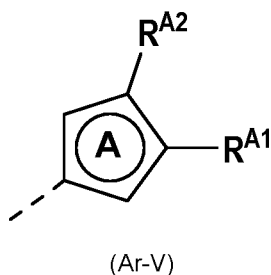
➤ $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, en la que m representa el entero 0 o 1 (en especial 0); y en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo, etilo), o fluoro-alquilo (C_{2-3}) (en especial 2,2,2-trifluoro-etilo); o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un pirrolidinilo anillo (en especial dicho grupo $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, o (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; o pirrolidin-1-ilo); o

➤ $-S-R^{S2}$, en la que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), o cicloalquilo (C_{3-6}) (en especial ciclobutilo);

- y R^{m2} representa:

- hidrógeno; o
- alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo);
- alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo, etoxilo); o
- halógeno (en especial cloro, o flúor);

- o Ar^1 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-V):



en la que, en (Ar-V), el anillo A representa un anillo de tiofenilo o tiazolilo (en especial tiofen-2-ilo, o tiazol-2-ilo); (en la que se comprende bien que en (Ar-V), el sustituyente R^{A1} se une en la posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula, en especial en el caso en que el anillo A representa un tiofen-2-ilo, en la posición 5 de dicho tiofen-2-ilo),

en la que R^{A1} representa:

- $-COOH$;
- tetrazolilo (en especial 1H-tetrazol-5-ilo);
- $-CO$ -alcoxilo (C_{1-4}) (en especial $-CO-O$ -etilo);
- $-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}); cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$ (en especial R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), o ciclopropilo, en particular metilo, isopropilo, o ciclopropilo);
- $-X^1-CH_2-COOH$, en la que X^1 representa O, o NH (en especial $-O-CH_2-COOH$, o $-NH-CH_2-COOH$); o
- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxi-alquilo (C_{2-4}), o alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}); (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ son $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$);

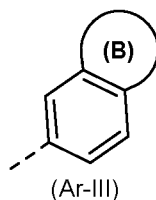
y R^{A2} representa:

- hidrógeno;

- alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo);
- alcoxilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo);
- fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo);
- halógeno (en especial flúor o cloro); o
- hidroxilo;

• o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado a partir de 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, y quinolin-6-ilo; en la que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo) o -COOH (en especial este heteroarilo es 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, o quinolin-6-ilo);

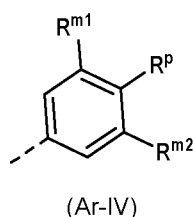
- o Ar^1 representa un grupo de la estructura (Ar-III):



en la que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 miembros fusionado con el grupo fenilo, en la que el anillo (B) comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo; en la que este anillo (B) independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo y alquilo (C_{1-6}) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo) (en especial dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo).

11) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que Ar^1 representa:

- un grupo fenilo de la estructura (Ar-IV):



en la que:

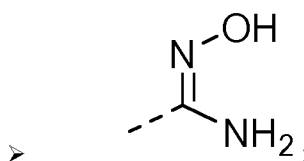
- RP representa:

- cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo, en la que dicho cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno del anillo está insustituido o monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxilo (en especial 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo);
- hidroxilo;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:
 - X^1 representa un enlace directo, alquilenos (C_{1-3}) (en especial $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O$ -alquilenos (C_{1-3})-* (en especial $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH$ -alquilenos (C_{1-3})-* (en especial $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, o cicloalquilenos (C_{3-5}); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y
 - R^{O1} representa

- -OH;
- -O-alquilo (C₁₋₄) (en especial etoxilo, metoxilo);
- -NH-SO₂-R^{S3}, en la que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C₃₋₆)-alquileo (C₁₋₃) en la que el cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C₁₋₄), o -N-[alquilo (C₁₋₄)]₂;
- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en la que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄), o alcoxilo (C₁₋₄); o
- -O-CH₂-CH₂-N-[alquilo (C₁₋₄)]₂ (en especial -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
- (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;

[en la que, en particular dicho grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropilo, -CO-NH-SO₂-fenilo, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-etilo, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-etilo, -CO-O-CH₂-O-CO-propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-etilo, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];

➤ -CO-H;



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;

➤ -NR^{N1}R^{N2}, en la que:

- R^{N1} independientemente representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} independientemente representa -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), o -CO-alquileo (C₁₋₃)-OH;

(en especial dicho grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, o -NH-CO-O-CH₃);

➤ -CO-NR^{N3}R^{N4}, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxil-alquilo (C₂₋₄), alcoxilo (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} son -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, o -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-isopropilo, o -CO-NH-OH);

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, en la que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial dicho grupo representa -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo));

➤ HET, en la que HET representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros (en especial heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo; o heteroarilo de 6 miembros seleccionado a partir de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y pirazinilo), en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₅) (en especial ciclopropilo), o -NR^{N9}R^{N10}, en la que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial amino, metil-amino, dimetil-amino) (en especial los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo), e hidroxil); (en particular, dicho grupo HET es 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 2-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-

imidazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, 4-carboxi-tiazol-2-ilo, 2-carboxi-tiazol-4-ilo, 2-hidroxi-tiazol-4-ilo, 2-amino-2-oxo-etil)-tiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 3-amino-isoxazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 4-metil-isoxazol-5-ilo, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 2-metil-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-oxazol-5-ilo, 2-(2-carboxi-etil)-4-metil-oxazol-5-ilo, 5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo, 2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 6-metoxi-pirimidin-4-ilo, 6-dimetil-amino-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, pirazol-1-il-metilo, 1H-imidazol-4-ilo, 3H-[1,2,3]-triazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ilo, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo, o piridin-2-ilo; notoriamente **HET** es 1H-tetrazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo);

• **R^{m1}** representa:

- alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo);
- alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo);
- fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo);
- fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial 2,2,2-trifluoro-etoxilo);
- halógeno (en especial flúor o cloro);
- cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclopropilo);
- cicloalquilo (C₃₋₆)-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);
- -NR^{N1}R^{N2}, en la que **R^{N1}** y **R^{N2}** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o cicloalquilo (C₃₋₆); (en especial dicho grupo -NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, o propil-amino); o
- -S-R^{S2}, en la que **R^{S2}** representa alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo), cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclobutilo), o 2-fluoro-vinilo; y

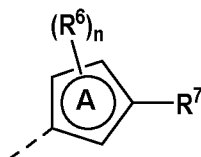
• **R^{m2}** representa hidrógeno, flúor, o cloro;

• o **R^p** representa hidrógeno;

R^{m1} representa 1H-pirazol-1-ilo; o -X¹-COOH, en la que **X¹** representa un enlace directo, alquilenno (C₁₋₃) (en especial -CH₂-, -CH₂-CH₂-), u -O-alquilenno (C₁₋₃)-* (en especial -O-CH₂*, -O-CH₂-CH₂*), en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo -COOH [en la que, en particular dicho grupo -X¹-COOH representa -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH];

y **R^{m2}** representa hidrógeno, alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, n-propoxi); o -S-alquilo (C₁₋₄) (en especial -S-metilo, -S-etilo, -S-n-propilo);

• o **Ar¹** representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-II):

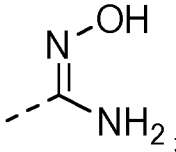


(Ar-II)

en la que, en (Ar-II), el anillo A representa un anillo de tiofenilo o tiazolilo (en la que se comprende bien que en (Ar-II), el sustituyente **R⁷** se une en la posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula) (en especial el anillo A representa tiofen-2-ilo, en la que **R⁷** se une en la posición 5, o tiofen-2-ilo, en la que **R⁷** se une en la posición 4; o tiazol-2-ilo, en la que **R⁷** se une en la posición 5); en la que:

• **R⁷** representa:

- 3-hidroxi-oxetan-3-ilo;

- hidroxilo;
- 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, en la que:
- 5 ➤ X^1 representa un enlace directo, alquileo (C_{1-3}) (en especial $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O$ -alquileo (C_{1-3})* (en especial $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH$ -alquileo (C_{1-3})* (en especial $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, o cicloalquileo (C_{3-5}); en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y
- R^{O1} representa
- $-OH$;
 - 10 ▪ $-O$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo, metoxilo);
 - $-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, cicloalquilo (C_{3-6})-alquileo (C_{1-3}) en la que el cicloalquilo (C_{3-6}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo, fluoro-alquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$;
 - 15 ▪ $-O$ -fenilo;
 - $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C_{1-4}), o $-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂;
 - $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, en la que R^{O5} representa alquilo (C_{1-4}), o alcoxilo (C_{1-4}); o
 - $-O-CH_2-CH_2-N$ -[alquilo (C_{1-4})]₂ (en especial $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);
 - (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metiloxi-;
- 20 [en la que, en particular, dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -ciclopropilo, $-CO-NH-SO_2$ -fenilo, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -etilo, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -etilo, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -propilo, (5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il)-metil- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O$ -etilo, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CF_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-COO$ -fenilo, 1-carboxi-ciclopropan-1-ilo, 1-carboxi-ciclopentan-1-ilo];
- 25 ➤ $-CO-CH_2-OH$;
- $-CO-H$;
- 
- 30 ➤ hidroxil-alquilo (C_{1-4}) (en especial hidroxil-metilo, 1-hidroxil-etilo);
- $-NR^{N1}R^{N2}$, en la que:
- R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), o cicloalquilo (C_{3-6}) (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N1} y R^{N2} representa hidrógeno);
 - o R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), y R^{N2} independientemente representa $-CO-H$, $-CO$ -alquilo (C_{1-3}), o $-CO$ -alquileo (C_{1-3})- $-OH$;
- 35 (en especial dicho grupo $-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino, o $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, o $-NH-CO-O-CH_3$);
- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, en la que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxil-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetil-amino-alquilo (C_{2-4}), alcoxilo (C_{1-4}), hidroxil-alcoxilo (C_{2-4}), benciloxilo, o hidroxilo (en la que de preferencia cuando menos uno de R^{N3} y R^{N4} representa hidrógeno; y en la que los ejemplos particulares de este grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ son $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O$ -metilo, $-CO-NH-O$ -etilo, $-CO-NH-O$ -isopropilo, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-O$ -bencilo, o $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-$
- 40

isopropilo, o -CO-NH-OH);

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, en la que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial dicho grupo representa -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo)); o

➤ HET, en la que HET representa un heteroarilo de 5 a 6 miembros (en especial heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo; o heteroarilo de 6 miembros seleccionado a partir de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y pirazinilo, notoriamente tetrazolilo, imidazolilo, o isoxazolilo), en la que dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está insustituido, o mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo), alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclopropilo), o -NR^{N9}R^{N10}, en la que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial amino, dimetil-amino) (en especial los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo), e hidroxi); (en particular, dicho grupo HET es 1H-tetrazol-5-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, o 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo; notoriamente 1H-tetrazol-5-ilo o 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo);

• y (R⁶)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el entero 0 o 1) seleccionado independientemente a partir de:

➤ alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, 1-metil-propan-1-ilo, butilo terciario, 3-metil-butilo);

➤ alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal);

➤ fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo);

➤ fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo);

➤ halógeno (en especial flúor o cloro);

➤ cicloalquilo (C₃₋₆) (en especial ciclopropilo);

➤ cicloalquilo (C₃₋₆)-oxilo (en especial ciclobutil-oxilo, ciclopentil-oxilo);

➤ hidroxilo;

➤ piridinilo; y

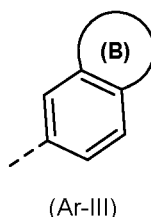
➤ -NR^{N1}R^{N2}, en la que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o cicloalquilo (C₃₋₆); (en especial dicho grupo -NR^{N1}R^{N2} representa amino, metil-amino, etil-amino, propil-amino);

[en la que, si está presente, este sustituyente R⁶ está en especial unido en la otra posición *meta* con respecto al punto de unión del resto de la molécula, es decir, en especial el anillo A representa tiofen-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 5 y R⁶ se une en la posición 4, o tiofen-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 4 y R⁶ se une en la posición 5; o tiazol-2-ilo, en la que R⁷ se une en la posición 5 y R⁶ se une en la posición 4)];

• o Ar¹ representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros (en especial indazolilo, benzo-imidazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzo-oxazolilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, pirrolo-piridinilo, o imidazo-piridinilo); en la que dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); alcoxilo (C₁₋₄) (en especial metoxilo); fluoro-alquilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metilo); fluoro-alcoxilo (C₁₋₃) (en especial trifluoro-metoxilo); halógeno; ciano; hidroxilo, o alquilenilo (C₀₋₃)-COOR^{O2}, en la que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); (en especial dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es 1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-carboxi-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-carboxi-1H-indol-5-ilo, 7-carboxi-1H-indol-4-ilo, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-5-ilo, 2-metil-benzo-oxazol-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, quinolin-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-c]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-3-ilo, 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, 1-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, 3-metoxi-1H-indazol-6-ilo, 6-metoxi-1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo; de preferencia dicho heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-

indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo);

- o **Ar¹** representa un grupo de la estructura (Ar-III):

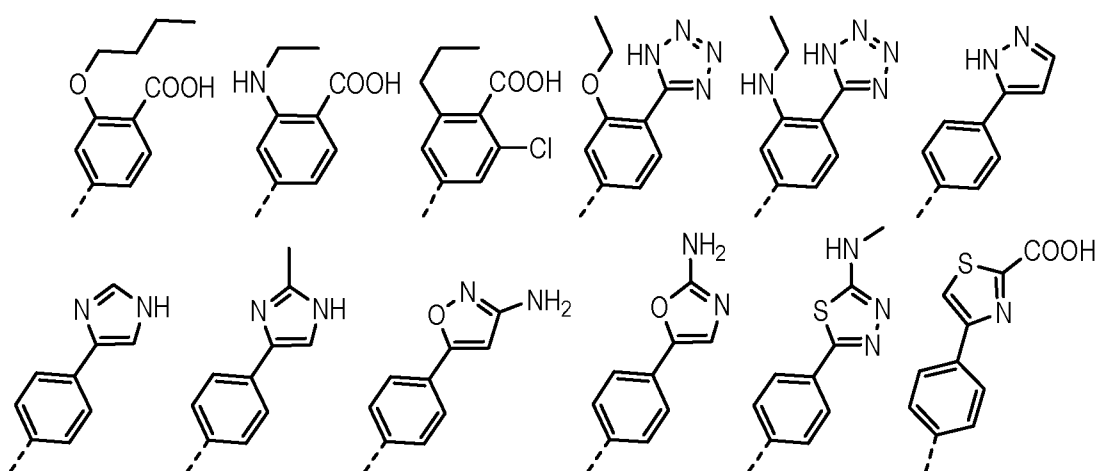


en la que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado con el grupo fenilo, en la que el anillo (B) comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno y oxígeno (notoriamente dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazolilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidro-ftalazinilo); en la que este anillo (B) independientemente está insustituido, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de oxo, alquilo (C₁₋₆) (en especial metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo), y alquileo (C₀₋₃)-COOR⁰³, en la que **R⁰³** representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃) (en especial dicho grupo (Ar-III) es 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-propil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 3-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 1-oxo-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-isobutil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1-(carboxi-metil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-ilo; de preferencia dicho grupo (Ar-III) es 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo).

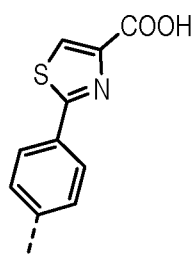
12) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que:

- **Ar¹** representa un grupo fenilo seleccionado a partir de:

a)

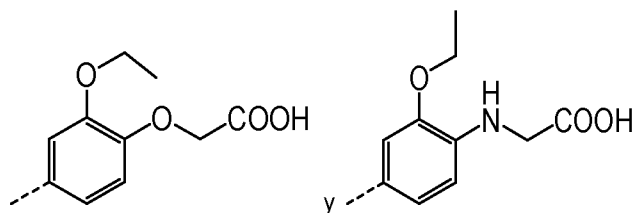


y



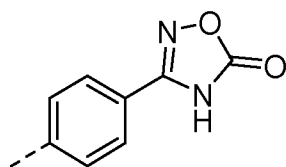
; o

b)



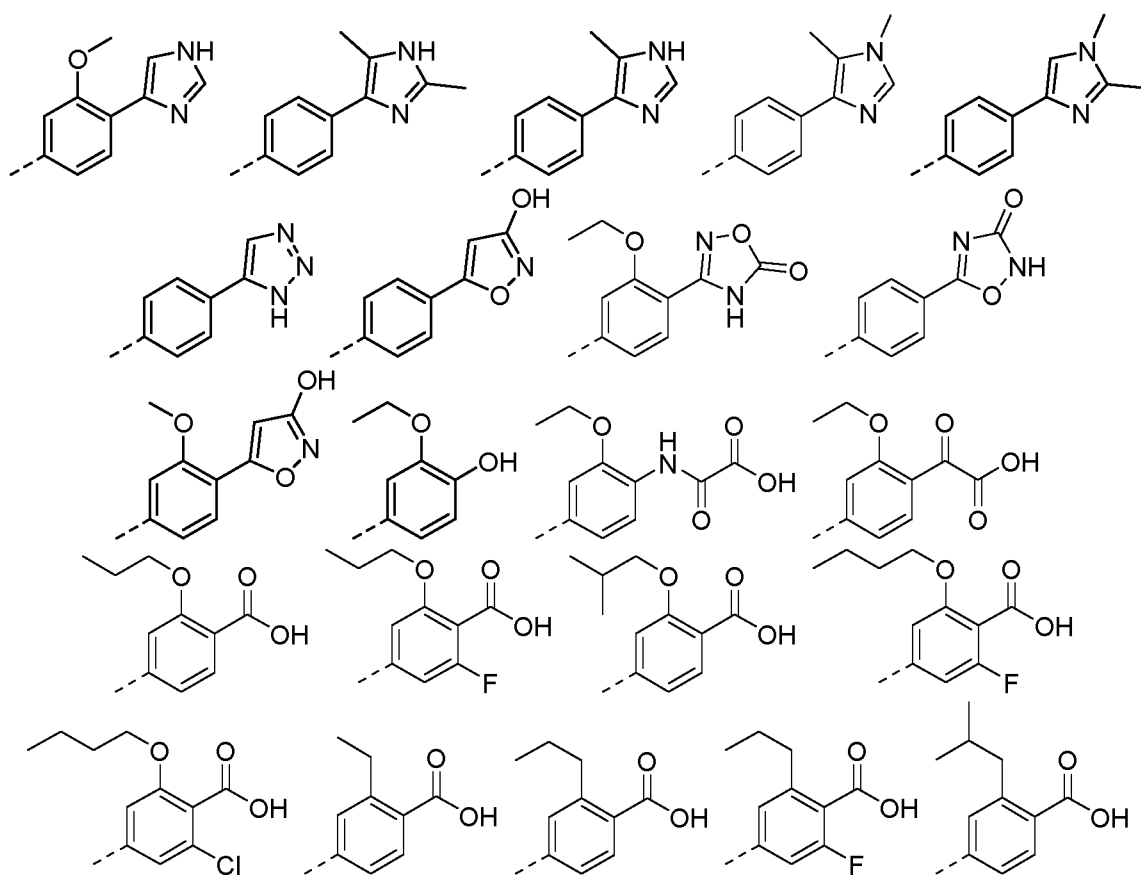
; o

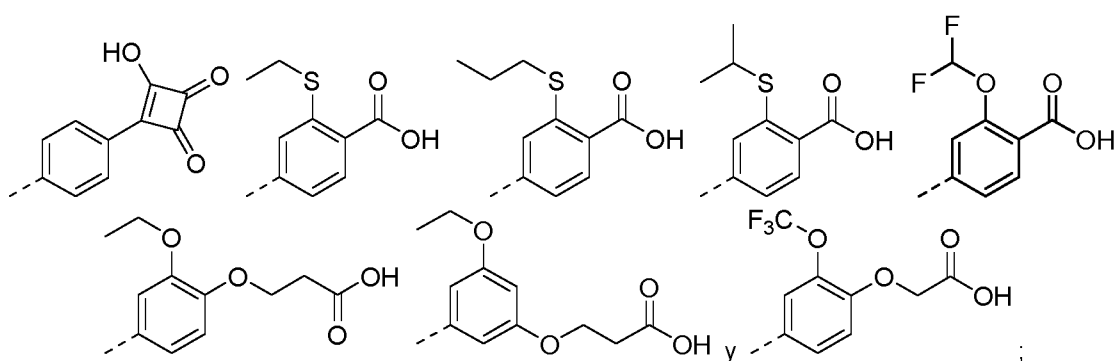
c)



; o

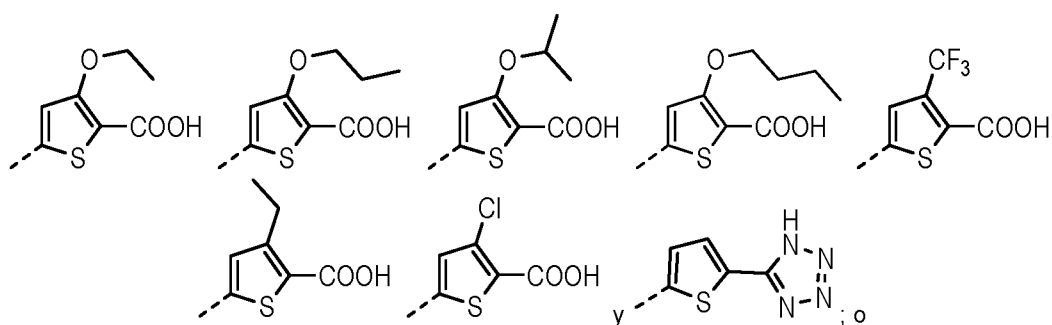
d)



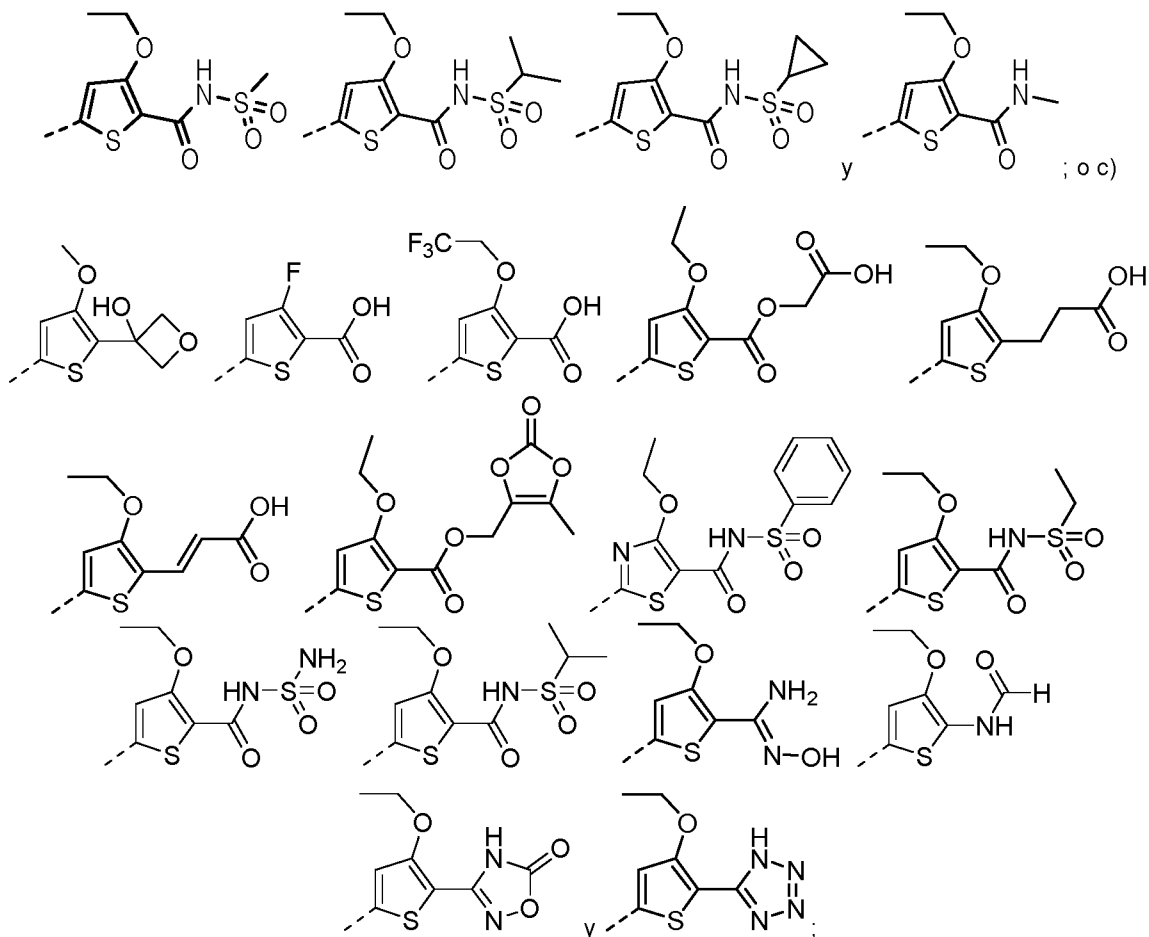


- o Ar^1 representa un grupo tiofenilo seleccionado a partir de:

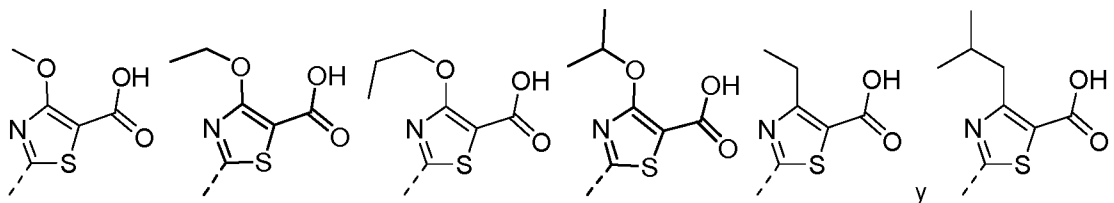
a)



b)

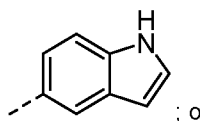


- o Ar^1 representa un grupo tiazolilo seleccionado a partir de:

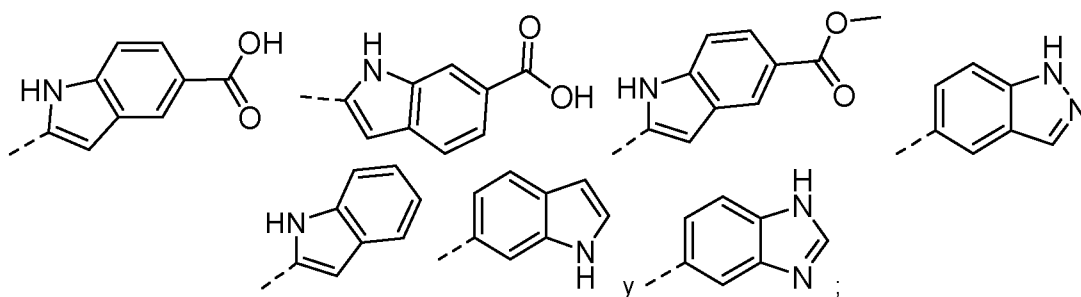


- o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado a partir de:

a)

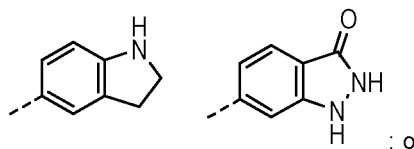


b)

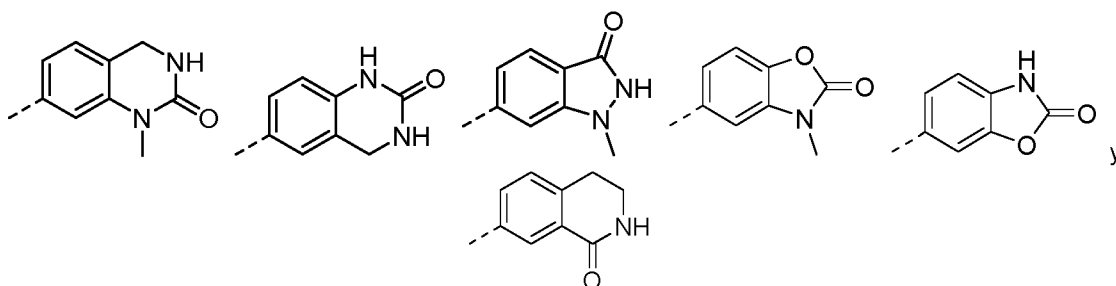


- o Ar^1 representa un grupo seleccionado a partir de:

a)



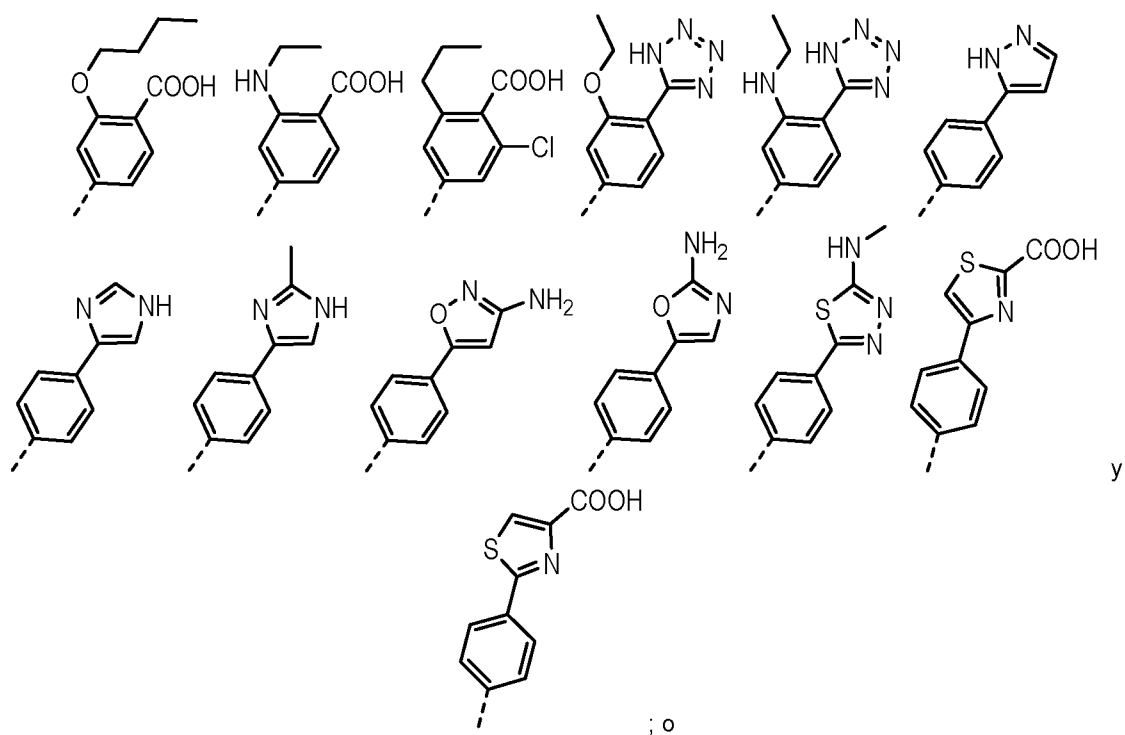
b)



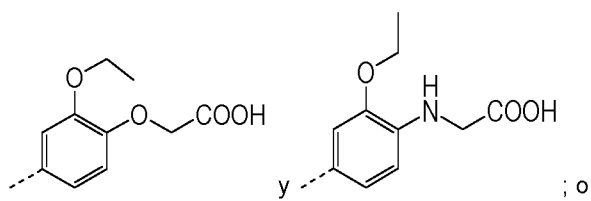
13) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que:

- Ar^1 representa un grupo fenilo seleccionado a partir de:

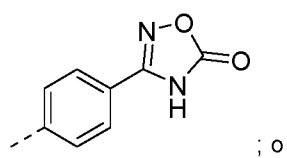
a)



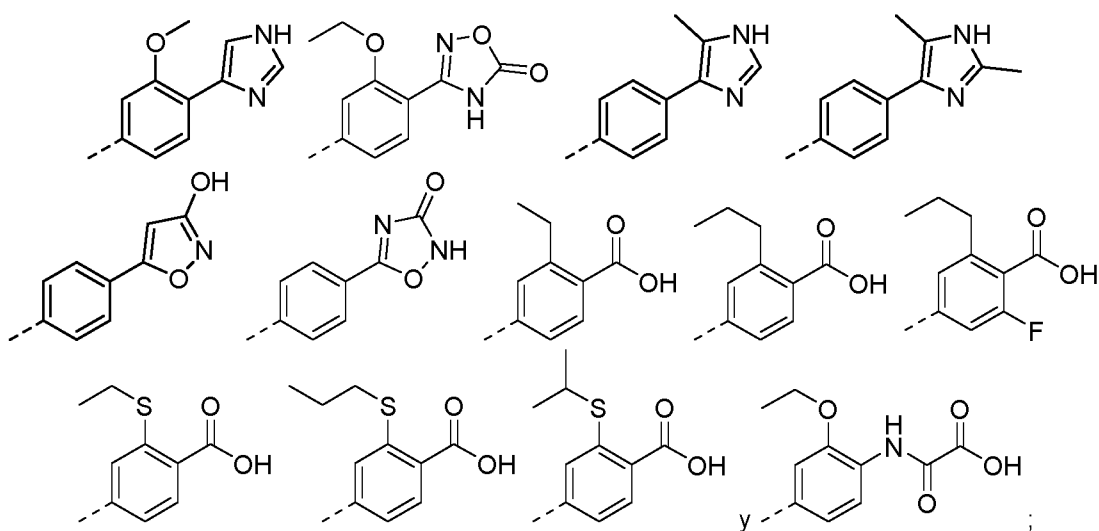
b)



c)

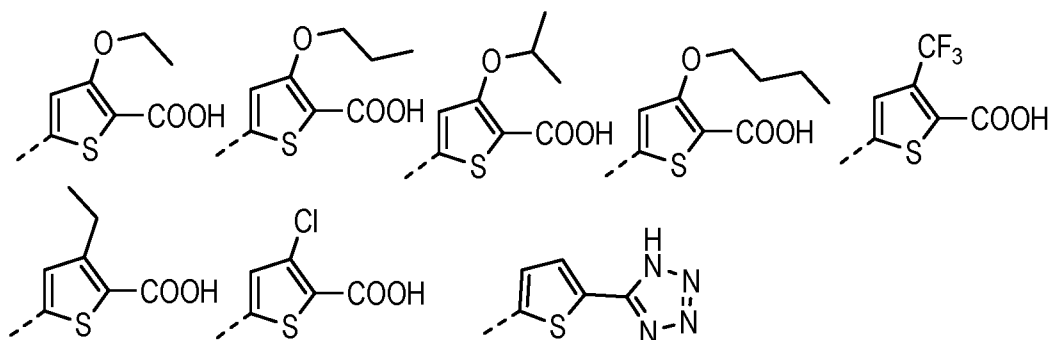


d)



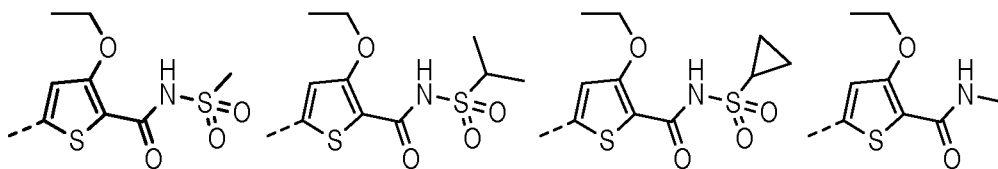
- o Ar^1 representa un grupo tiofenilo seleccionado a partir de:

a)



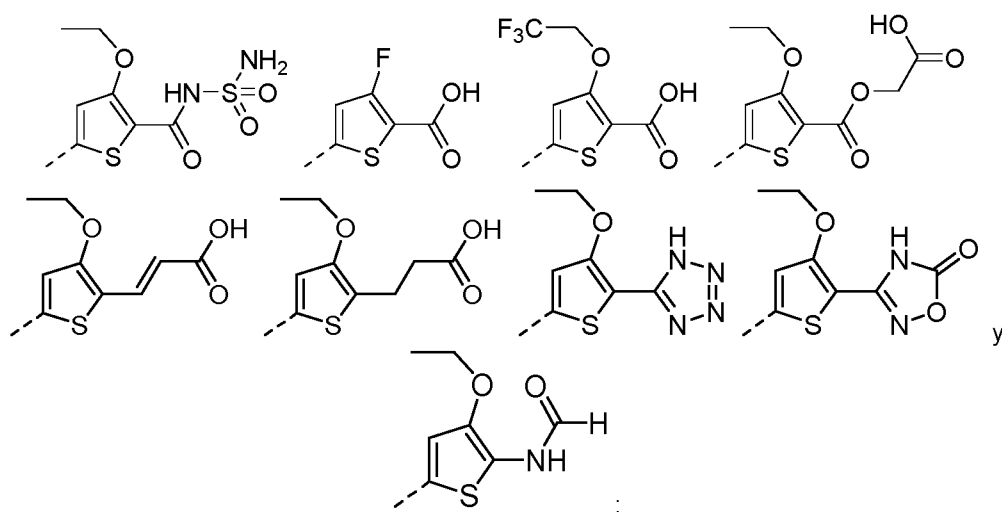
; o

b)



;

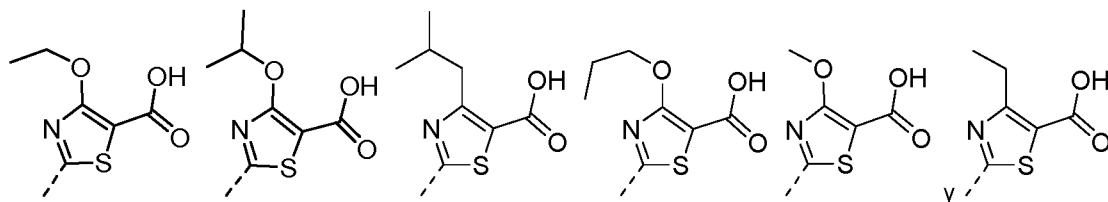
c)



y

10

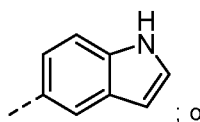
- o Ar^1 representa un grupo tiazolilo seleccionado a partir de:



;

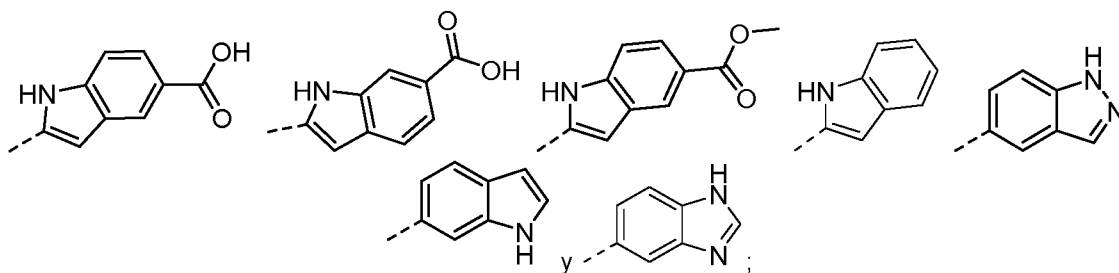
- o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado a partir de:

a)

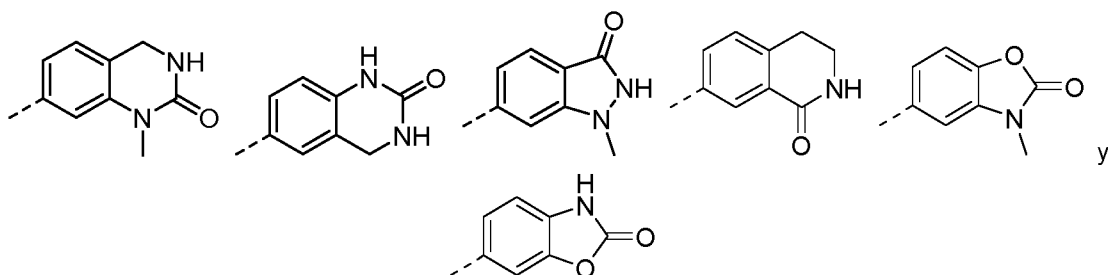


; o

b)



- o Ar^1 representa un grupo de seleccionado a partir de:



14) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que:

- $(\text{R}^1)_n$ representa:

10 > uno, dos o tres sustituyentes opcionales (es decir, n representa el entero 0, 1, 2 o 3); en la que los sustituyentes están unidos a la fracción de fenilo del anillo de indol; en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor, cloro o bromo), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano;

15 > o dos R^1 forman juntos un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el restante R^1 , si está presente, representa halógeno (en especial flúor o cloro);

- o $(\text{R}^1)_n$ representa:

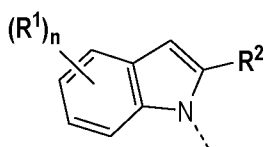
20 > un sustituyente en la posición 3 del anillo de indol, en la que este sustituyente se selecciona a partir de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor, cloro o bromo), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano (en especial este sustituyente es fluoro);

25 > y, en adición, uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, 0, 1 o 2 sustituyentes adicionales) unidos a la fracción de fenilo del anillo de indol; en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor, cloro o bromo), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano;

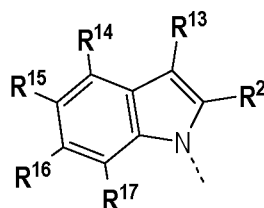
> o dos R^1 forman juntos un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ unido a la fracción de fenilo del anillo de indol; y este sustituyente en la posición 3 de la fracción de indol, si está presente, representa halógeno (en especial flúor o cloro);

30 en la que se entiende que el anillo de indol está en adición sustituido por el sustituyente R^2 .

15) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que el grupo



representa



en la que:

R^2 representa alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), halógeno (en especial cloro), o ciano; y

5 R^{13} representa hidrógeno; y

- R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan independientemente los siguientes:

R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo, etilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial bromo, cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{14} representa metilo, metoxilo, halógeno, o ciano);

10 R^{15} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{15} representa hidrógeno, metilo, cloro, o flúor);

15 R^{16} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{16} representa hidrógeno, o flúor); y R^{17} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{17} representa hidrógeno, cloro, o flúor);

en la que cuando menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

20 (y, de preferencia, cuando menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno; en especial uno de R^{14} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno);

- o R^{14} y R^{15} forman juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, R^{16} representa hidrógeno y R^{17} representa hidrógeno o halógeno (en especial flúor o cloro);

o

25 R^2 representa alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), halógeno (en especial cloro), o ciano; y

R^{13} representa flúor; y

- R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan independientemente los siguientes:

30 R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo, etilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial bromo, cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{14} representa hidrógeno o metoxilo);

R^{15} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{15} representa hidrógeno);

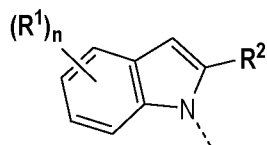
35 R^{16} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{16} representa hidrógeno); y

R^{17} representa hidrógeno, alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), alcoxilo (C_{1-3}) (en especial metoxilo), halógeno (en especial cloro, flúor), fluoro-alquilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metilo), fluoro-alcoxilo (C_{1-3}) (en especial trifluoro-metoxilo), o ciano; (en especial R^{17} representa hidrógeno o flúor);

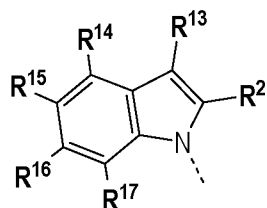
40 en la que cuando menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan hidrógeno.

16) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones

1) a 13), en la que el grupo



representa



5 en la que:

R^2 representa metilo, cloro, o ciano; y

R^{13} representa hidrógeno; y

- R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} independientemente representan los siguientes:

10 R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxilo, bromo, cloro, flúor, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxilo, o ciano (en especial R^{14} representa metilo, metoxilo, halógeno, o ciano);

R^{15} representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor (en especial R^{15} representa hidrógeno, metilo, cloro, o flúor);

R^{16} representa hidrógeno, metoxilo, o flúor; (en especial R^{16} representa hidrógeno, o flúor); y

15 R^{17} representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor, o ciano; (en especial R^{17} representa hidrógeno, cloro, o flúor);

en la que cuando menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

(y, de preferencia, cuando menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno; en especial cuando menos uno de R^{14} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno);

- o R^{14} y R^{15} forman juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, R^{16} representa hidrógeno y R^{17} representa hidrógeno o halógeno (en especial flúor o cloro);

o

R^2 representa alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo), halógeno (en especial cloro), o ciano; y

R^{13} representa flúor; y

- R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} independientemente representan los siguientes:

25 R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxilo, bromo, cloro, flúor, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxilo, o ciano (en especial R^{14} representa hidrógeno o metoxilo);

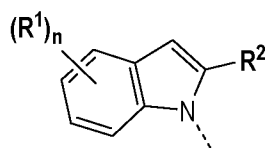
R^{15} representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor (en especial R^{15} representa hidrógeno);

R^{16} representa hidrógeno, metoxilo, o flúor; (en especial R^{16} representa hidrógeno); y

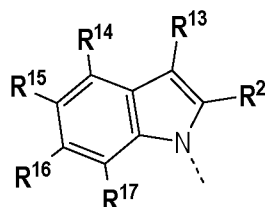
30 R^{17} representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor, o ciano; (en especial R^{17} representa hidrógeno o flúor);

en la que cuando menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan hidrógeno.

17) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que el grupo



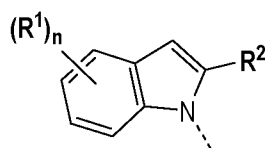
representa



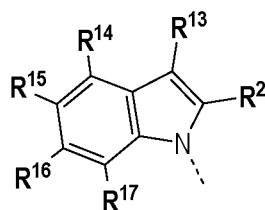
en la que:

- 5 **R²** representa metilo, cloro, o ciano; y
- R¹³** representa hidrógeno; y
- **R¹⁴** representa hidrógeno; **R¹⁷** representa hidrógeno, cloro o flúor; **R¹⁶** representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxilo; y **R¹⁵** representa hidrógeno, metilo, cloro, flúor o metoxilo; en la que de preferencia cuando menos uno de **R¹⁵**, **R¹⁶**, y **R¹⁷** es diferente de hidrógeno; en especial **R¹⁶** y/o **R¹⁷** es/son diferentes de hidrógeno;
- 10 • o **R¹⁴** representa metilo, **R¹⁷** representa hidrógeno, cloro o flúor; **R¹⁶** representa hidrógeno, cloro o flúor; y **R¹⁵** representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de **R¹⁵**, **R¹⁶**, y **R¹⁷** representa hidrógeno;
- o **R¹⁴** representa metoxilo, **R¹⁷** representa hidrógeno, metilo, cloro o flúor; **R¹⁶** representa hidrógeno, cloro o flúor; y **R¹⁵** representa hidrógeno;
- 15 • o **R¹⁴** representa halógeno (en especial bromo, cloro, flúor), **R¹⁷** representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro o flúor; **R¹⁶** representa hidrógeno, cloro o flúor; y **R¹⁵** representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de **R¹⁵**, **R¹⁶**, y **R¹⁷** representa hidrógeno;
- o **R¹⁴** representa ciano; **R¹⁷** representa hidrógeno, o flúor; **R¹⁶** representa hidrógeno; y **R¹⁵** representa hidrógeno;
- 20 • o **R¹⁴** y **R¹⁵** forman juntos un grupo -O-CH₂- O-, **R¹⁶** representa hidrógeno y **R¹⁷** representa hidrógeno o cloro;
- o
- R²** representa metilo, cloro, o ciano; y
- R¹³** representa flúor; y
- **R¹⁴**, **R¹⁷**, **R¹⁶** y **R¹⁵** representan hidrógeno;
- 25 • o **R¹⁴** representa metoxilo, **R¹⁷** representa flúor; y **R¹⁶** y **R¹⁵** representan hidrógeno.

18) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que el grupo



representa



en la que:

R^2 representa metilo, cloro, o ciano; y

R^{13} representa hidrógeno; y

- 5 • R^{14} representa hidrógeno; R^{17} representa hidrógeno, cloro o flúor; R^{16} representa hidrógeno, flúor, cloro, o metoxilo; y R^{15} representa hidrógeno, metilo, cloro, flúor o metoxilo; en la que de preferencia cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno; en especial R^{16} y/o R^{17} es/son diferentes de hidrógeno;

• R^{14} representa metilo, R^{17} representa hidrógeno, cloro o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

- 10 • R^{14} representa metoxilo, R^{17} representa hidrógeno, metilo, cloro o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno;

• R^{14} representa halógeno (en especial bromo, cloro, flúor), R^{17} representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

- 15 • R^{14} representa ciano; R^{17} representa hidrógeno, o flúor; R^{16} representa hidrógeno; y R^{15} representa hidrógeno;

• R^{14} y R^{15} forman juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, R^{16} representa hidrógeno y R^{17} representa hidrógeno o cloro;

• o

- 20 R^2 representa metilo, cloro, o ciano; y

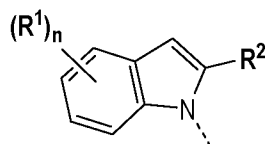
R^{13} representa flúor; y

• R^{14} , R^{17} , R^{16} y R^{15} representan hidrógeno;

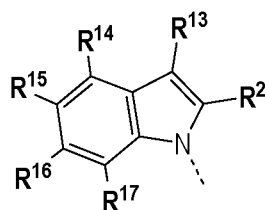
• R^{14} representa metoxilo, R^{17} representa flúor; y R^{16} y R^{15} representan hidrógeno.

19) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones

- 25 1) a 13), en la que el grupo



representa



en la que:

- 30 R^2 representa metilo, cloro, o ciano (en especial metilo, o ciano); y

R^{13} representa hidrógeno; y

• R^{14} representa hidrógeno; R^{17} representa hidrógeno o flúor; R^{16} representa hidrógeno, o flúor; y R^{15} representa hidrógeno, metilo, cloro, o flúor; en la que de preferencia cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} es diferente de hidrógeno; en especial R^{16} y/o R^{17} es/son diferentes de hidrógeno;

• R^{14} representa metilo, R^{17} representa hidrógeno o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

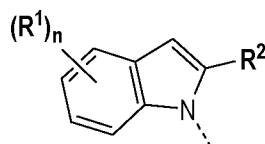
• R^{14} representa metoxilo, R^{17} representa hidrógeno, cloro o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno;

• R^{14} representa halógeno (en especial bromo, cloro, flúor), R^{17} representa hidrógeno o flúor; R^{16} representa hidrógeno, cloro o flúor; y R^{15} representa hidrógeno o flúor; en la que cuando menos uno de R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno.

20) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que R^2 representa metilo.

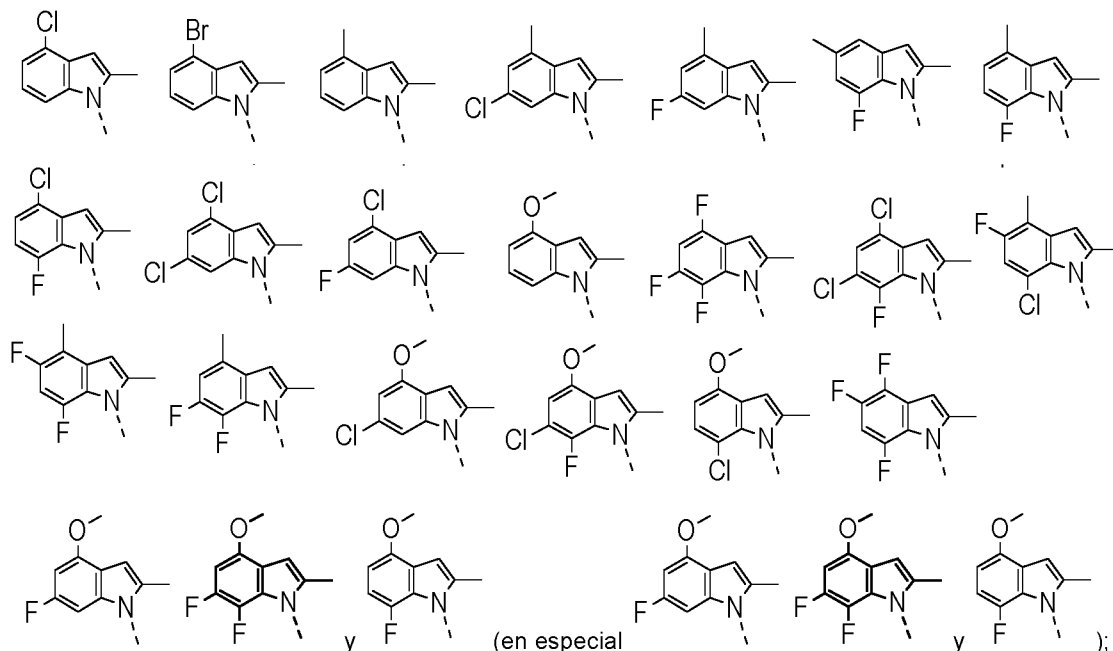
21) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que R^2 representa ciano.

22) Otra realización se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 13), en la que el grupo

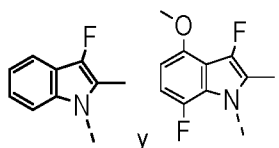


representa un grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos A), B), C), D) y E):

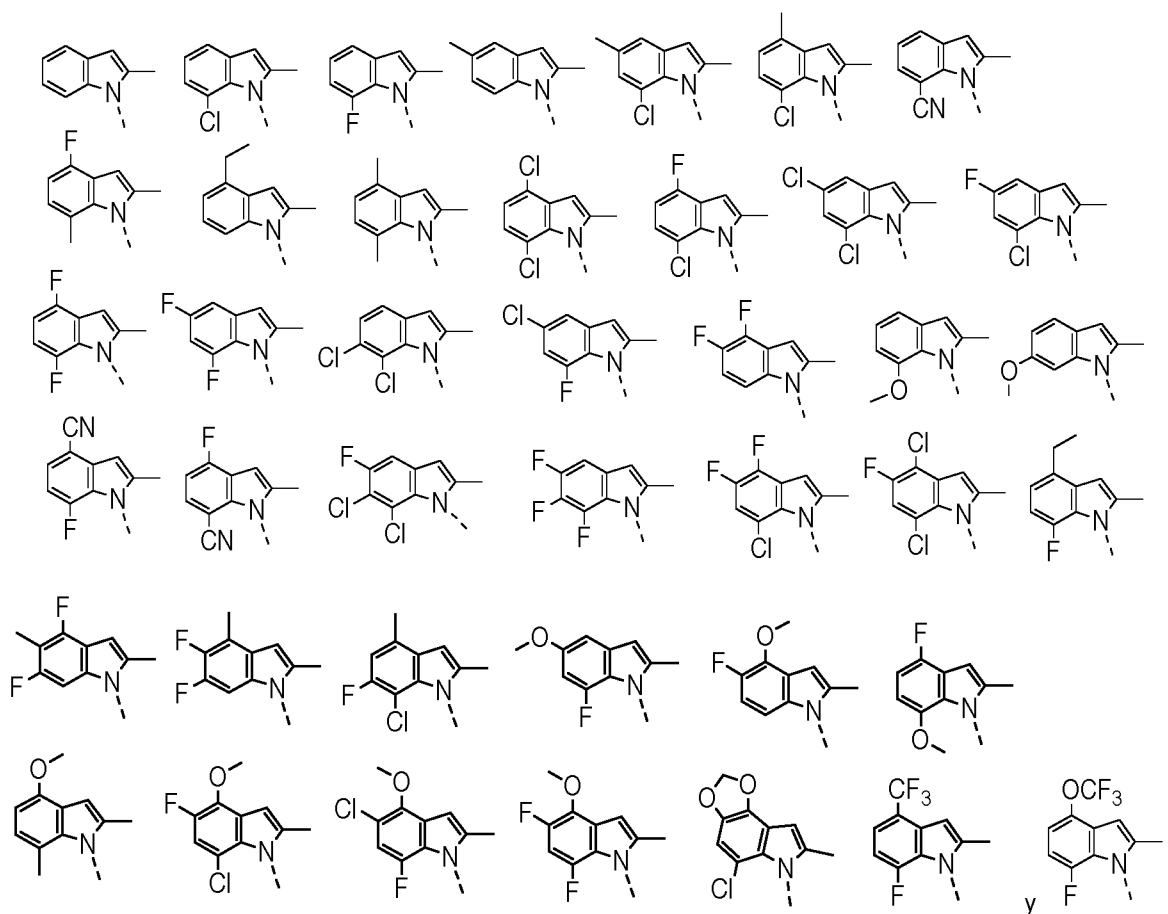
A)



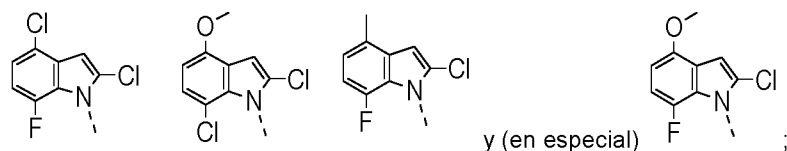
B)



C)

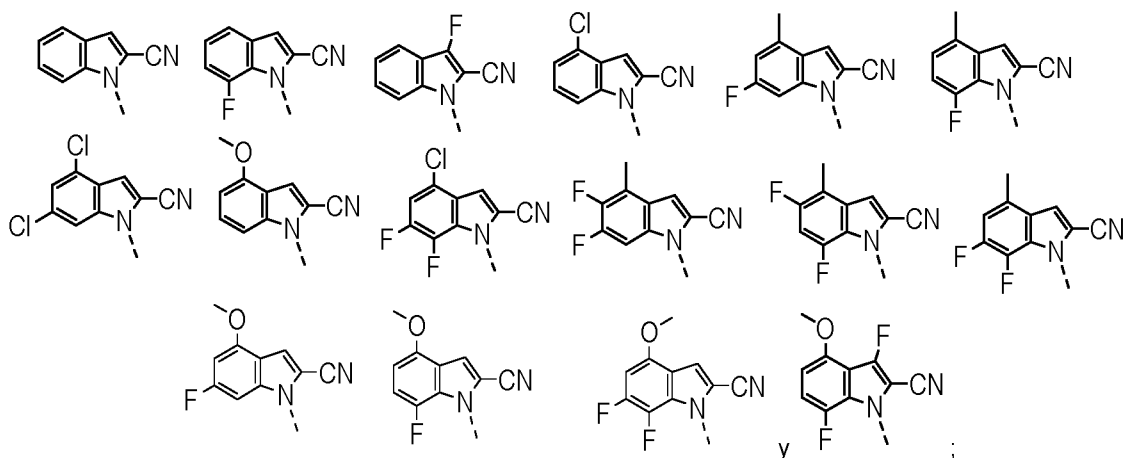


D)



5

E)



en la que los grupos de A), B) y E) son los grupos preferidos

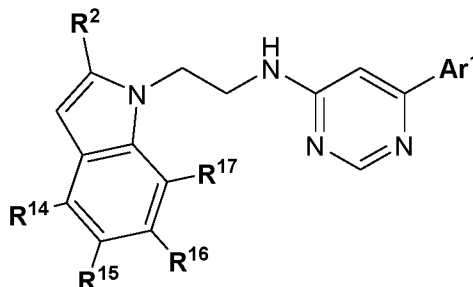
23) La invención, por consiguiente, se refiere a los compuestos para uso combinado de la fórmula (I) como se definen en la realización 1), o a estos compuestos adicionalmente limitados por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 22), en consideración de su respectivas dependencias; a las sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos; y al uso de estos compuestos como medicamentos, en especial en la prevención/ profilaxis o el tratamiento de las enfermedades que respondan al bloqueo de los receptores EP2 y/o de los receptores EP4, como se describe más adelante en la presente. Para evitar cualquier duda, por consiguiente, son posibles en especial las siguientes realizaciones relacionadas con los compuestos de la fórmula (I), y se pretende que se den a conocer y se dan a conocer específicamente con la presente, en una forma individualizada:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 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.
- En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente, mientras que "+" indica la dependencia a partir de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "16+13+4+1", por ejemplo, se refiere a la realización 16) dependiendo de la realización 13), dependiendo de la realización 4), dependiendo de la realización 1), es decir, la realización "16+13+4+1" corresponde a los compuestos de la fórmula (I) para uso combinado de acuerdo

con la realización 1) adicionalmente limitados por todas las características de las realizaciones 4), 13) y 16).

24) Un segundo aspecto de la invención se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con la realización 1) en la que los compuestos de Fórmula (I) son también los compuestos de la fórmula (II):



Fórmula (II)

en la que:

R² representa alquilo (C₁₋₃) (en especial metilo), halógeno (en especial cloro), o ciano; y

- **R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷** independientemente representan los siguientes:

R¹⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxilo, bromo, cloro, flúor, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxilo, o ciano (en especial **R¹⁴** representa metilo, metoxilo, halógeno, o ciano);

R¹⁵ representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor (en especial **R¹⁵** representa hidrógeno, metilo, cloro, o flúor);

R¹⁶ representa hidrógeno, metoxilo, o flúor; (en especial **R¹⁶** representa hidrógeno, o flúor); y

R¹⁷ representa hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, flúor, o ciano; (en especial **R¹⁷** representa hidrógeno, cloro, o flúor);

en la que cuando menos uno de **R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷** representa hidrógeno;

(y, de preferencia, cuando menos uno de **R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷** es diferente de hidrógeno; en especial uno de **R¹⁴, R¹⁶, y R¹⁷** es diferente de hidrógeno);

- o **R¹⁴ y R¹⁵** forman juntos un grupo -O-CH₂-O-, **R¹⁶** representa hidrógeno y **R¹⁷** representa hidrógeno o halógeno (en especial flúor o cloro);

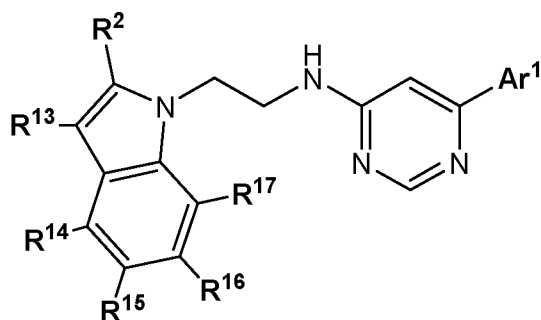
y **Ar¹** es como se define en la realización 10);

en la que se pretende que las características que se dan a conocer en las realizaciones 2) a 22) se apliquen *mutatis mutandis* también a los compuestos de la fórmula (II) de acuerdo con la realización 24); en la que, por consiguiente, son posibles en especial las siguientes realizaciones, y se pretende que se den a conocer y se dan a conocer específicamente con la presente en una forma individualizada:

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.

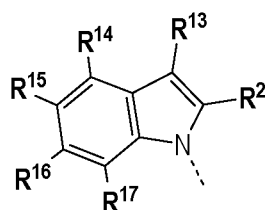
En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente, mientras que "+" indica las limitaciones ilustradas anteriormente.

25) Un tercer aspecto de la invención se refiere a los compuestos para uso combinado de acuerdo con la realización 1) en la que los compuestos de Fórmula (I) son también los compuestos de la fórmula (III):



Fórmula (III)

en la que el grupo:



5 es como se define en la realización 15); y

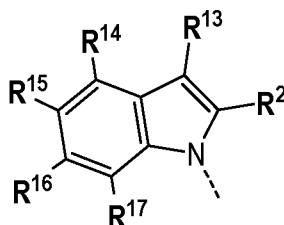
Ar¹ es como se define en la realización 7);

en la que se pretende que las características que se dan a conocer en las realizaciones 2) a 22) se apliquen *mutatis mutandis* también a los compuestos de la fórmula (III) de acuerdo con la realización 25); en la que, por consiguiente, son posibles en especial las siguientes realizaciones, y se pretende que se den a conocer y se dan a conocer específicamente con la presente en una forma individualizada:

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.

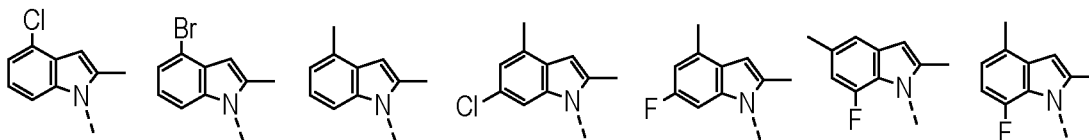
En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente, mientras que "+" indica las limitaciones ilustradas anteriormente.

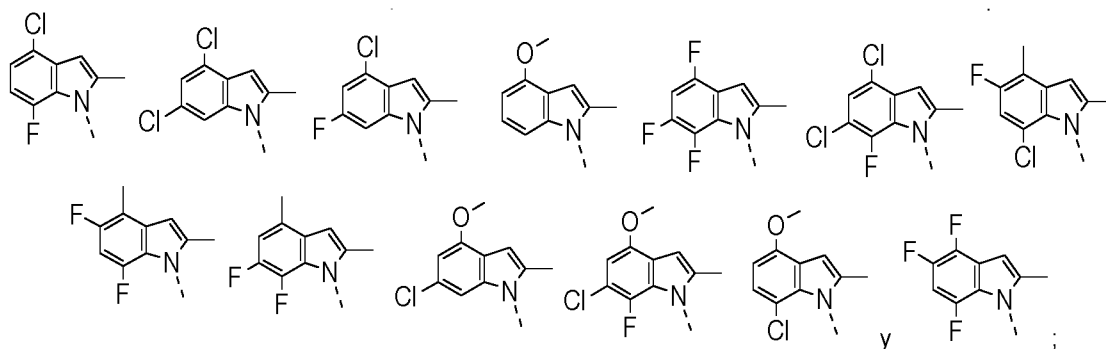
26) Otra realización se refiere a los compuestos de la fórmula (III) para uso combinado de acuerdo con la realización 25), en la que el grupo:



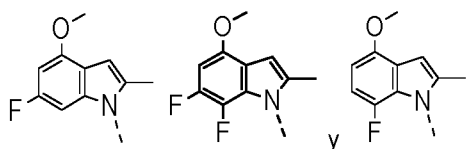
representa un grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos A), B), C), D) y E):

A)



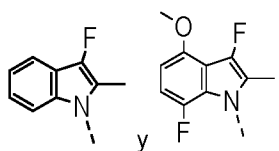


B)

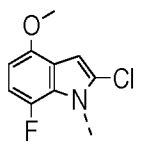


5

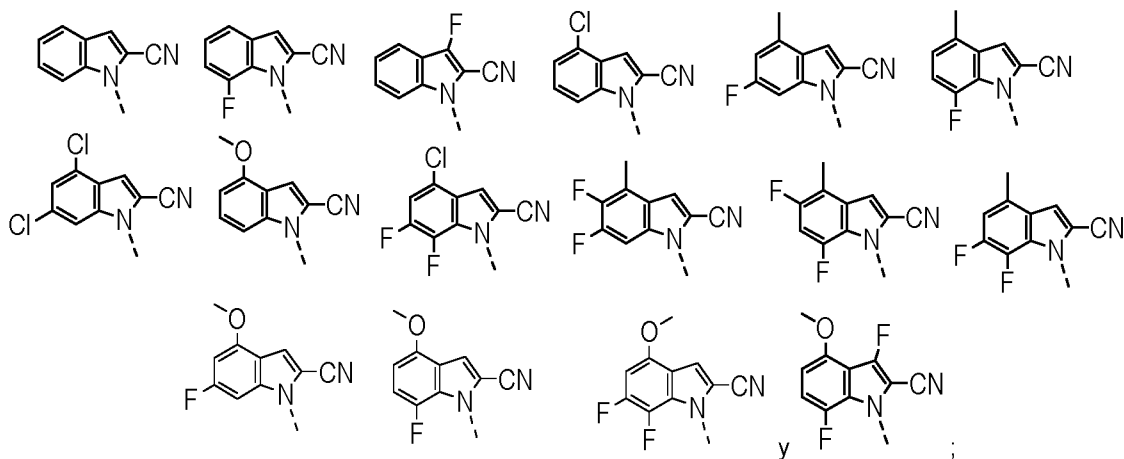
C)



D)



E)



10

en la que los grupos de B) y E) son los grupos preferidos; y

Ar¹ representa

- fenilo o heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir de tiofenilo y tiazolilo; en la que el fenilo o heteroarilo de 5 miembros independientemente está mono-, di- o tri-sustituido;

15

en la que uno de los sustituyentes se selecciona a partir de:

- -X¹-CO-R⁰¹, en la que:

- X^1 representa un enlace directo, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-CH=CH-$, o $-NH-CO-$; en la que los asteriscos indican el enlace que se enlaza al grupo $-CO-R^{O1}$; y
- R^{O1} representa
 - $-OH$;
 - 5 • $-O$ -alquilo (C_{1-4}) (en especial etoxilo, metoxilo);
 - $-NH-SO_2-R^{S3}$, en la que R^{S3} representa alquilo (C_{1-3}), ciclopropilo, o $-NH_2$;
 - $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, en la que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxilo (C_{1-4}); o
 - $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, en la que R^{O5} representa alquilo (C_{1-4}), o alcoxilo (C_{1-4});
- 10 [en la que, en particular, dicho grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -ciclopropilo, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -etilo, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -etilo, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -propilo, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$];
- $-NR^{N1}R^{N2}$, en la que R^{N1} independientemente representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}), y R^{N2} representa $-CO-H$ (en especial $-NH-CO-H$);
- 15 • 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo (que abarca su forma tautomérica de 5-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo) o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo (que abarca su forma tautomérica de 3-hidroxi-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo));
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo;
- 20 • imidazolilo (en especial 1H-imidazol-4-ilo), el cual está insustituido, o mono- o di-sustituido con metilo (en particular 1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ilo);
- pirazolilo (en especial 1H-pirazol-3-ilo);
- isoxazolilo, oxazolilo, o tiadiazolilo; en la que dicho isoxazolilo, oxazolilo, o tiadiazolilo está monosustituido con $-NR^{N9}R^{N10}$, en la que R^{N9} representa hidrógeno, y R^{N10} representa hidrógeno o metilo; (en particular 3-amino-isoxazol-5-ilo, 2-amino-oxazol-5-ilo, 5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo);
- 25 (en la que, en especial dicho heteroarilo de 5 miembros representa tiofen-2-ilo, en la que este sustituyente se une en la posición 5, o tiofen-2-ilo, en la que este sustituyente se une en la posición 4; o tiazol-2-ilo, en la que este sustituyente se une en la posición 5);
- y los uno o dos sustituyentes restantes (si están presentes) se seleccionan independientemente a partir de:
- 30 • alquilo (C_{1-4}) (en especial etilo, propilo normal, isobutilo);
- alcoxilo (C_{1-4}) (en especial metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal);
- 2,2,2-trifluoro-etoxilo;
- halógeno (en especial flúor o cloro);
- $-NR^{N1}R^{N2}$, en la que R^{N1} representa hidrógeno, y R^{N2} representa alquilo (C_{1-3});
- 35 • $-S-R^{S2}$, en la que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo, etilo, propilo normal, isopropilo);
- o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros seleccionado a partir de bencimidazol insustituido (en especial 1H-benzo-imidazol-5-ilo); indazolilo insustituido (en especial 1H-indazol-5-ilo), e indolilo que está insustituido o monosustituido con $-COOR^{O2}$, en la que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo) (en particular 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-2-ilo, 5-carboxi-1H-indol-2-ilo, 6-carboxi-1H-indol-2-ilo, 5-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo, o 6-(metoxi-carbonil)-1H-indol-2-ilo);
- 40 • o Ar^1 representa heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros oxo-sustituido seleccionado a partir de 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; en la que dicho heterociclilo oxo-sustituido está insustituido (es decir, no lleva ningún otro sustituyente en adición al sustituyente oxo) o monosustituido sobre un átomo de nitrógeno del anillo con alquilo (C_{1-3}) (en especial metilo); (en particular este heterociclilo es 2-oxo-2,3-
- 45

dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-ilo, o 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo).

27) Otra realización se refiere a la mayoría de los compuestos para uso combinado preferidos de acuerdo con la realización 1), que se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

- 5 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; [6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina; [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
- 10 ácido 3-etil-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico; ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; {6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
- 20 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina; [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina; [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
- 25 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- 35 ácido 5-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
- 40 ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; {6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
- 50 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina; [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina; ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- 55 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico; ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- 60 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico; ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico; [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina; ácido 4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico;
- 50 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico; ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico; ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- 55 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico; ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- 60 ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico; 1-etil-3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-urea; {6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
- 60 {6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina; {6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina; ácido 2-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico; ácido 2-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico; [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;

[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 5 {6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 10 [2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 3-butoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-butoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 15 ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofen-2-carboxílico;
 3-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 20 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 6-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona;
 ácido 4-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 25 ácido 5-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-bromo-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico;
 30 1-(2-{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 35 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi-acético;
 N-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-metan-sulfonamida;
 ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;
 40 ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 N-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-bencen-sulfonamida;
 Propan-2-sulfónico ácido (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida;
 45 (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida del
 ácido ciclopropan-sulfónico; y
 metil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico.

50 28) En adición a los compuestos más preferidos enlistados en la realización 27), otros compuestos preferidos de acuerdo con la realización 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 (2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 55 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico;
 [6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 60 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-metanol;

- (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 [2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 ácido 5-{6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 5 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metoxi-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 10 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 3-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 1-etil-3-(2-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea;
 15 ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il}-amina;
 ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 20 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 {6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 25 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 30 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 35 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 40 ácido 2-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida;
 {6-[4-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 ácido 4-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico;
 45 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 ácido 2-ciclopentiloxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 50 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 55 ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 [2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil]-{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 60 {6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 3-(4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il}-amina;
 65 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il}-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il}-amina;

- [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 6-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 y
 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico.
- 29) Los compuestos adicionales de acuerdo con la realización 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:
- [6-(4-amino-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(4-amino-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-etil-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 (4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-metanol;
 (2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 (2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 (2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 (2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 (4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-metanol;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico;
 (4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-metanol;
 ácido 2-etil-sulfanil-4-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 2,6-difluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenol;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico;
 (2-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfónico;
 (4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea;
 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico;
 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 [2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-(2H-pirazol-3-il)-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzo-[d]-imidazol-2-ona;
 {6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;

- 5-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 5-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 5-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 5 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-3-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 5-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 (4-[6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il)-metanol;
 10 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfónico;
 15 ácido 3-metoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 20 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 (2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 25 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 (4-[6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-fenil)-urea;
 (6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 30 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-bencen-sulfonamida;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-metil-sulfanil-benzoico;
 35 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 40 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 45 ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-cloro-6-etil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 50 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-ciclopropil-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 55 ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 6-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico;
 60 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 65 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 3-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;

3-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 2-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 5-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-isoxazol-3-ol;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isotiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 2-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 ácido 2-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etil-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(6,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-etil-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-metil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 ácido 2-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 {6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-fluoro-4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 3-etil-5-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-7-carboxílico;
 ácido 2-etoxi-4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 5 ácido 4-6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(3-metil-butil)-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 10 ácido 2-cloro-4-6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-isobutil-4-6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 15 ácido 4-6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 20 ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-ciclopropil-4-6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina;
 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-amino-benzoico;
 2,6-difluoro-4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfonamida;
 25 ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 {6-[4-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-6-metil-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(3-metil-butil)-benzoico;
 30 ácido 4-6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-sulfanil-benzoico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-(6-quinoxalin-6-il-pirimidin-4-il)-amina;
 ácido 2-ciclopropil-4-6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-(6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina;
 ácido 1-(2-fluoro-4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il)-fenil)-ciclopropan-carboxílico;
 35 {6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 6-6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ácido 6-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ácido 2,6-dicloro-4-6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(4-ciano-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 40 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-nitro-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-amino-4-6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 45 ácido 2-cloro-4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metoxi-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-metil-benzoico;
 50 ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 55 ácido 4-6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-isobutil-4-6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-6-fluoro-benzoico;
 ácido 2-cloro-6-etoxi-4-6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 60 ácido 2-cloro-6-etoxi-4-6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etil-6-fluoro-4-6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 65 ácido 4-6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 4-6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-etoxi-benzoico;
 5 ácido 4-{6-[2-(4-ciano-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-ciclobutil-sulfanil-4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico;
 10 3-isobutil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-benzoico;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
 15 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-benzoico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-isobutoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 20 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 25 ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico;
 ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4-metoxi-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 30 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 35 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 40 ácido 4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-propil-benzoico;
 ácido 2-etoxi-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 45 ácido 4-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico;
 ácido 2-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 ácido 4-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico;
 ácido 2-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico;
 {6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-3-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 50 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 55 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico;
 60 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-metil-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida;
 ácido 5-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
 65 ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

- ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico;
 5 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 10 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 2-etoxi-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-propil-benzoico;
 ácido 2-cloro-6-propoxi-4-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 15 ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico;
 ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 20 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-trifluoro-metil-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-{5-[4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil]-oxazol-2-il}-propiónico;
 25 ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(4-fluoro-fenoxi)-benzoico;
 {6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 {6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 30 [2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 {6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 3-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 3-(4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 35 [2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 2-cloro-6-isobutoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
 40 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
 [6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 45 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo;
 3-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo;
 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo;
 3-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo;
 [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 50 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
 ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 55 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina];
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina];
 60 [2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina];
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [6-(3H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 65 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;

- 5 [2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 10 6-(4-(6-((2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-N,N-dimetil-pirimidin-4-
 amina;
 [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-metoxi-benzamida;
 2,N-dietoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 15 N-benciloxi-2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida;
 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-isopropoxi-benzamida;
 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida;
 20 6-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona;
 6-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzo[d]-isoxazol-3-ona;
 ácido 4-{6-[2-(2,7-dicloro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2,4-dicloro-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-bromo-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 25 2-[4-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida;
 2-[4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida;
 ácido 4-{6-[2-(5,6-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-((E)-2-fluoro-vinil-sulfanil)-benzoico;
 5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(1H-tetrazol-5-il)-fenol;
 30 etil-éster del ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-
 carboxílico;
 [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-ol;
 35 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-ol; y
 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico.

30) En adición a los compuestos más preferidos enlistados en la realización 27), los compuestos adicionalmente más preferidos de acuerdo con la realización 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

- 40 (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida del
 ácido etan-sulfónico;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[3-etoxi-4-((5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino)-etil}-7-fluoro-4-metoxi-
 1H-indol-2-carbonitrilo;
 45 1-(2-{6-[4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 1-{2-[6-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 50 1-(2-{6-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-((5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-
 2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-[5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-4-metoxi-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 55 1-(2-{6-[4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-fenoxi)-acético;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 60 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-
 ona;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofen-2-

- carboxílico;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenoxi)-acético;
- 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona;
- ácido 2-butoxi-6-cloro-4-{6-[(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil-1,1,2,2-d4)-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
- ácido 5-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 2-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-propiónico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
- 7-fluoro-1-{2-[6-{4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido N-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxalámico;
- 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
- 1-(2-{6-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 5-{6-[2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
- 7-fluoro-1-{2-[6-(4-hidroxi-3-trifluoro-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 1-{2-[6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
- ácido 5-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
- 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-fenol;
- ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético;
- ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
- ácido 5-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona;
- ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
- ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
- 1-{2-[6-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-benzoico;
- ácido 2-butoxi-6-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
- ácido 2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico;
- ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido 2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
- ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
- ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
- ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico;
- 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etil-sulfanil-benzoico;
- 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 3-(3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-fenoxi)-propiónico;

- ácido 3-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-propiónico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-3-fluoro-benzoico;
 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-bencen-sulfonamida;
 1-(2-{6-[3-etoxi-4-(3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-propiónico;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxo-acético;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-5,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido (4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
 ácido (4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 2-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico;
 7-fluoro-1-(2-{6-(1H-indol-2-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 metil-éster del ácido 2-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico;
 7-fluoro-1-(2-{6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(1H-pirrol-2-il)-piridin-3-il}-pirimidin-4-il-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-(1H-indol-3-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 N-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-formamida;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-(1H-indazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(1H-pirrol-2-il)-piridin-3-il}-pirimidin-4-il-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il}-pirimidin-4-il-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il}-pirimidin-4-il-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-3-etil-urea;
 1-(2-{6-(1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-(3H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-(3-etoxi-4-formil-fenil)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-(2-{6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 metil-éster del ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-benzoico;
 7-fluoro-1-(2-{6-(4-hidroxi-3-trifluoro-metil-fenil)-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-benzoico;
 etil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 3-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-il)-propiónico;
 ácido 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico;
 ácido (E)-3-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acrílico;

ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 N-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbonil)-metan-
 sulfonamida;
 etil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-
 carboxílico;
 dimetil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-
 carboxílico;
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-
 tiofen-2-carboxílico;
 isopropil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-
 carboxílico;
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-
 tiofen-2-carboxílico;
 5-{6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-3-etoxi-N-sulfamoil-tiofen-2-
 carboxamida;
 hidroxi-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-
 carboxílico;
 (3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol;
 ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 4-etoxi-2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-propoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-isobutil-tiazol-5-carboxílico;
 carboxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-
 tiofen-2-carboxílico;
 dimetil-carbamoi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-
 etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 butiriloxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-
 tiofen-2-carboxílico;
 etoxi-carboniloxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-
 etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-
 pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 2-dimetil-amino-etil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-
 etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 fenil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-
 carboxílico;
 etil-éster del ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-
 propinoico;
 {6-[4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-tiofen-2-carboxamidina;
 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]-oxadiazol-
 5(4H)-ona;
 ácido 5-{6-[2-(3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-il)-4-trifluoro-metil-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-
 amina;
 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-3-trifluoro-metil-tiofen-2-
 carboxamidina;
 3-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]-
 oxadiazol-5(4H)-ona;
 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-N-hidroxi-benzamida;
 5-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ol;
 ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-piridin-2-il-tiofen-2-carboxílico;
 [6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 N-etil-N-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-il)-formamida;
 N-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-formamida;
 N-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propionamida;
 N-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-hidroxi-
 propionamida;
 (3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-urea; y
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-
 carboxílico.

31) En adición a los compuestos para uso combinado preferidos enlistados en la realización 28), otros compuestos para uso combinado preferidos de acuerdo con la realización 1) se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

1-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanol;
 metil-éster del ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-
 acético;
 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-metoxi-benzoico;
 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida;
 7-fluoro-1-{2-[6-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-fluoro-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 1-{2-[6-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-{2-[6-(2-azetidin-1-il-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-
 carbonitrilo;
 7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(3-metoxi-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
 ácido (4-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
 ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
 [6-(3-etoxi-4-oxazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina; y
 ácido (2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético.

Los compuestos de la fórmula (I) para uso combinado de acuerdo con las realizaciones 1) a 31), y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de las composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como en especial oral, por ejemplo, en la forma de una tableta o una cápsula) o para administración parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que será conocida por cualquier persona experta en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al poner los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso combinado de acuerdo con las realizaciones 1) a 31), en las que el compuesto se administra a un sujeto en una cantidad farmacéuticamente activa.

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 miligramo y 2.000 miligramos al día, en particular entre 5 miligramos y 1,000 miligramos al día, más particularmente, entre 25 miligramos y 500 miligramos al día, en especial entre 50 miligramos y 200 miligramos al día.

Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se debe entender que se incluyen explícitamente en el intervalo los puntos de los extremos del intervalo indicado. Por ejemplo, si un intervalo de temperatura se describe entre 40 °C y 80 °C, esto significa que se incluyen en el intervalo los puntos de los extremos de 40 °C y 80 °C; o si una variable se define como un entero de entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X", se refiere en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 por ciento de X hasta X más el 10 por ciento de X, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 por ciento de X hasta X más el 5 por ciento de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y", se refiere en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y de preferencia a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención/profilaxis o el tratamiento de ciertas enfermedades, estos compuestos son de la misma manera adecuados para utilizarse en la preparación de un medicamento para la prevención/profilaxis o el tratamiento de estas enfermedades. De la misma manera, estos compuestos también son adecuados en un método para la prevención/ profilaxis o el tratamiento de estas enfermedades, el cual comprende administrar a un sujeto (mamífero, en especial humano) que lo necesite, una cantidad efectiva de ese compuesto.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 31) exhiben su actividad biológica como moduladores de los receptores EP2 y/o EP4 de prostaglandina 2 en un medio ambiente biológico (es decir, en la presencia de una o más enzimas capaces de romper un enlace covalente enlazado a un grupo carbonilo, tales como una amidasa, una esterasa, o cualquier equivalente adecuado del mismo, capaz de remover un grupo de profármaco a partir de un grupo de ácido carboxílico.

Las enfermedades o los trastornos en relación con los receptores EP2 y/o EP4 son en especial:

- cáncer (notoriamente melanoma incluyendo melanoma metastásico; cáncer de pulmón incluyendo cáncer pulmonar no microcelular; cáncer de vejiga incluyendo cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células uroteliales; carcinomas renales, incluyendo carcinoma de células renales, carcinoma metastásico de células renales, carcinoma metastásico de células renales claras; cánceres gastro-intestinales, incluyendo cáncer colorectal, cáncer colorectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, y cáncer pancreático tal como adenocarcinoma pancreático o carcinoma ductal pancreático; cáncer endometrial; cáncer de ovario; cáncer cervical; neuroblastoma; cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración; tumores de cerebro incluyendo metástasis de cerebro, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; cáncer de mama incluyendo carcinoma de mama triple negativo; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer torácico; cáncer de cabeza y cuello; leucemias, incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia de células-T de adultos; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma de tiroides, incluyendo carcinoma papilar de tiroides; coriocarcinoma; sarcoma de Ewing; osteosarcoma; rhabdomyosarcoma; sarcoma de Kaposi; linfoma incluyendo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma malta; mielomas múltiples; y tumores viralmente inducidos; en especial melanoma; cáncer de pulmón; cáncer de vejiga; carcinomas renales; cánceres gastro-intestinales; cáncer endometrial; cáncer de ovario; cáncer cervical; y neuroblastoma);

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 31) son particularmente útiles como agentes terapéuticos para la prevención/profilaxis o el tratamiento de un cáncer. Se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes de quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida. Dicho tratamiento combinado se puede efectuar de una manera simultánea, por separado, o durante un período de tiempo.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un material de vehículo farmacéuticamente aceptable, y:

- un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 31);
- y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

También se describe un kit, el cual comprende:

- una composición farmacéutica, en la que dicha composición comprende un material de vehículo farmacéuticamente aceptable, y;
- un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 31);
- e instrucciones con respecto a la manera de usar la composición farmacéutica para la prevención/profilaxis o el tratamiento de un cáncer, en combinación con quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida.

Los términos "radioterapia" o "terapia de radiación" u "oncología de radiación", se refieren al uso médico de radiación ionizante en la prevención/profilaxis (terapia adyuvante), y/o el tratamiento de cáncer; incluyendo radioterapia externa e interna.

El término "terapia dirigida" se refiere a la prevención/ profilaxis (terapia adyuvante), y/o el tratamiento de cáncer con uno o más agentes antineoplásicos, tales como moléculas pequeñas o anticuerpos que actúan sobre tipos específicos de células de cáncer o células estromales. Algunas terapias dirigidas bloquean la acción de ciertas enzimas, proteínas, u otras moléculas involucradas en el crecimiento y la extensión de las células de cáncer. Otros tipos de terapias dirigidas ayudan al sistema inmunológico a aniquilar a las células de cáncer (inmunoterapias); o inhiben la angiogénesis, el crecimiento y la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor; o suministran sustancias tóxicas directamente a las células de cáncer y las aniquilan. Un ejemplo de una terapia dirigida que es particularmente adecuada para combinarse con los compuestos de la presente invención es la inmunoterapia, en especial la inmunoterapia con dirección a el receptor de muerte celular programada 1 (receptor PD-1) o su ligando PD-L1 (Zelenay y colaboradores, **2015**, Cell 162, 1-14; Yongkui Li y colaboradores, Oncoimmunology 2016, 5(2): e1074374).

Cuando se utiliza en combinación con los compuestos de la fórmula (I) el término "terapia dirigida" se refiere en especial a los agentes tales como:

- a) Inhibidores o anticuerpos bloqueadores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutuzumab, Nimotuzumab, Matuzumab y Cetuximab);
- b) inhibidores de la senda de RAS/RAF/MEK (por ejemplo, Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Trametinib (GSK1120212), Cobimetinib (GDC-0973/XL518), Binimetinib (MEK162, ARRY-162), Selumetinib (AZD6244));
- c) Inhibidores de aromatasa (por ejemplo, Exemestano, Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestano, Fadrozol);
- d) Inhibidores de angiogénesis, en especial inhibidores de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como Bevacuzimab (Avastin), Ramucirumab, Sorafenib o Axitinib;
- e) Inhibidores del punto de control inmunitario (por ejemplo: anticuerpos anti-PD1, tales como Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; proteínas de fusión dirigidas a PD-1 tales como AMP-224; agentes anti-PD1 de molécula pequeña, tales como, por ejemplo, los compuestos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales de Patente Números WO2015/ 033299, WO2015/044900 y WO2015/034820; anticuerpos anti-PD1L, tales como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MEDI4736); anticuerpos anti-PDL2, tales como AMP224; anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab, tremilumab; anticuerpos anti-gen de activación linfocitos 3 (LAG-3), tales como BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; anticuerpos anti-mucina-3 de inmunoglobulina de células-T (TIM-3), tales como MBG453; anticuerpos anti-CD137/4-1BB, tales como BMS-663513/urelumab, PF-05082566; anticuerpos anti- inmuno-receptor de células-T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), tales como RG6058 (anti-TIGIT, MTIG7192A);
- f) Planteamientos de vacunación (por ejemplo, vacunación de células dendríticas, vacunación de péptidos o proteínas (por ejemplo, con el péptido gp100 o con el péptido MAGE-A3);
- g) Re-introducción de células de cáncer derivadas del paciente o alogénicas (no propias) genéticamente modificadas para secretar factores inmunomoduladores tales como factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) vacuna de células tumorales genéticamente transfectadas (GVAX) o vacuna de células tumorales genéticamente transfectadas con ligando de cinasa de tirosina 3 relacionada con Fms (Flt-3) (FVAX), o vacuna basada en tumor GM-CSF mejorada con receptor tipo Toll (TEGVAX);
- h) Inmunoterapias adoptivas basadas en células-T, incluyendo las células-T diseñadas con receptor de antígeno quimérico (CAR) (por ejemplo, CTL019);
- i) Terapia basada en citoquinas o inmunocitoquinas (por ejemplo, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina 2, interleucina 15);
- j) Agonistas del receptor tipo Toll (TLR) (por ejemplo, resiquimod, imiquimod, glucopiranosil-lípido A, oligodesoxi-nucleótidos de CpG);
- k) Análogos de talidomida (por ejemplo, Lenalidomida, Pomalidomida);
- l) Inhibidores de indolamin-2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO) (por ejemplo, RG6078/NLG919/ GDC-0919; Indoximod/1MT (1-metil-triptófano), INCB024360/ Epacadostat, PF-06840003 (EOS200271), F001287);
- m) Activadores de los receptores co-estimulantes de células-T (por ejemplo, anti-OX40/CD134 (superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 4, tales como RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), anti-OX40-Ligando/CD252; gen relacionado con familia anti-TNFR inducido por glucocorticoides (GITR) (tales como TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), anticuerpos anti-CD40 (miembro 5 de la superfamilia de receptores de TNF) (tales como Dacetuzumab (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); anticuerpos anti-CD40-Ligando (tales como BG9588); anticuerpos anti-CD27, tales como Varlilumab);
- n) Moléculas que se enlazan a un antígeno específico de tumores así como a un marcador superficial de células-T, tales como los anticuerpos bi-específicos (por ejemplo, RG7802 con dirección a CEA y CD3) o los fragmentos de anticuerpos, proteínas miméticas de anticuerpos tales como las proteínas de repetición de anquirina diseñadas (DARPINS), acoplador de células-T biespecífico (BITE, por ejemplo, AMG103, AMG330);
- o) Anticuerpos o inhibidores de peso molecular pequeño que se dirigen al receptor del factor estimulante de colonias-1 (CSF-1R) (por ejemplo, Emactuzumab (RG7155), Cabiralizumab (FPA-008), PLX3397);
- p) Agentes que se dirigen a los puntos de control de células inmunitarias sobre las células aniquiladoras naturales, tales como los anticuerpos contra los receptores de tipo inmunoglobulina de células aniquiladoras (KIR), por ejemplo, Lirilumab (IPH2102/BMS-986015);
- q) Agentes que se dirigen a los receptores de adenosina o a las ectonucleasas CD39 y CD73 que convierten el ATP en Adenosina, tales como MEDI9447 (anticuerpo anti-CD73), PBF-509; CPI-444 (antagonista del receptor de adenosina A2a).

Cuando se utilizan en combinación con los compuestos de la fórmula (I), se prefieren los inhibidores del punto de control inmunitario, tales como aquéllos enlistados bajo d), y en especial aquéllos que se dirigen al receptor de muerte celular programada 1 (receptor PD-1) o su ligando PD-L1.

El término "quimioterapia" se refiere al tratamiento de cáncer con uno o más agentes antineoplásicos citotóxicos ("agentes de quimioterapia citotóxicos"). La quimioterapia se utiliza con frecuencia en conjunto con otros tratamientos

de cáncer, tales como terapia de radiación o cirugía. El término se refiere en especial a los agentes quimioterapéuticos citotóxicos convencionales que actúan mediante la aniquilación de las células que se dividen rápidamente, una de las propiedades principales de la mayoría de las células de cáncer. La quimioterapia puede utilizar un fármaco a la vez (quimioterapia con un solo agente) o varios fármacos a la vez (quimioterapia de combinación o poliquimioterapia). La quimioterapia que utiliza fármacos que se convierten hasta una actividad citotóxica solamente después de su exposición a la luz se denomina como fotoquimioterapia o terapia fotodinámica.

El término "agente de quimioterapia citotóxica" o "agente de quimioterapia", como se utiliza en la presente, se refiere a un agente antineoplásico activo que induce la apoptosis o la muerte celular necrótica. Cuando se utiliza en combinación con los compuestos de la fórmula (I), el término se refiere en especial a los agentes quimioterapéuticos citotóxicos convencionales, tales como:

- a) agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalano, dacarbazina, temozolomida, fotemustina, tiotepa o altretamina; en especial ciclofosfamida, carmustina, melfalano, dacarbazina, o temozolomida);
- b) fármacos de platino (en especial cisplatino, carboplatino u oxaliplatino);
- c) fármacos anti-metabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, ácido fólico/leucovorina, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed; en especial 5-fluoro-uracilo, ácido fólico/leucovorina, capecitabina, metotrexato, gemcitabina o pemetrexed);
- d) antibióticos antitumorales (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C o mitoxantrona; en especial doxorrubicina);
- e) inhibidores mitóticos (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina o estramustina; en especial paclitaxel, docetaxel, ixabepilona o, vincristina); o
- f) inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, etoposida, teniposida, topotecano, irinotecano, diflomotecano o elomotecano; en especial etoposida o irinotecano).

Cuando se utilizan en combinación con los compuestos de la fórmula (I), los agentes quimioterapéuticos citotóxicos preferidos son los agentes mencionados anteriormente: agentes alquilantes (notoriamente fotemustina, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, dacarbazina y profármacos de las mismas, tales como en especial temozolomida o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular temozolomida); inhibidores mitóticos (notoriamente paclitaxel, docetaxel, ixabepilona; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular paclitaxel); fármacos de platino (notoriamente cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); también etoposida y gemcitabina.

La quimioterapia se puede dar con una intención curativa o puede tener como objetivo prolongar la vida o mitigar los síntomas.

- La quimioterapia de realización combinada es el uso de los fármacos con otros tratamientos para el cáncer, tales como terapia de radiación o cirugía.
- La quimioterapia de inducción es el tratamiento de cáncer de primera línea con un fármaco quimioterapéutico. Este tipo de quimioterapia se utiliza para una intención curativa.
- La quimioterapia de consolidación es aquella que se da después de la remisión con el objeto de prolongar el tiempo global sin la enfermedad y de mejorar la supervivencia global. El fármaco que se administra es el mismo que el fármaco que logró la remisión.
- La quimioterapia de intensificación es idéntica a la quimioterapia de consolidación, pero se utiliza un fármaco diferente que aquél que se usó en la quimioterapia de inducción.
- La quimioterapia de combinación involucra tratar a un paciente con un número de diferentes fármacos de una manera simultánea. Los fármacos difieren en su mecanismo y efectos secundarios. La mayor ventaja es que se minimizan las oportunidades de desarrollar resistencia a cualquier agente. También, los fármacos con frecuencia se pueden utilizar en dosis más bajas para reducir la toxicidad.
- La quimioterapia neoadyuvante se da antes de un tratamiento local, tal como cirugía, y se diseña encoger el tumor primario. También se da para los cánceres con un alto riesgo de llegar a la enfermedad micrometastásica.
- La quimioterapia adyuvante se da después de un tratamiento local (radioterapia o cirugía). Se puede utilizar cuando hay poca evidencia de cáncer presente, pero existe el riesgo de recurrencia. También es útil en la aniquilación de cualesquiera células cancerosas que se hayan extendido hasta otras partes del cuerpo. Estas micrometástasis se pueden tratar con la quimioterapia adyuvante, y se pueden reducir los índices de recurrencia causados por estas células diseminadas.
- La quimioterapia de mantenimiento es un tratamiento repetido en dosis baja para prolongar la remisión.
- La quimioterapia de rescate o la quimioterapia paliativa se da sin una intención curativa, sino simplemente para disminuir la carga tumoral y aumentar la expectativa de vida. Para estos regímenes, en general se espera un mejor perfil de toxicidad.

"De una manera simultánea", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración concernido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos aproximadamente a la misma hora; en la que se entiende que una administración simultánea conducirá a la exposición del sujeto a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos al mismo tiempo. Cuando se administran de una manera simultánea, estos dos o más ingredientes activos se pueden administrar en una

combinación de dosis fijas, o en una combinación equivalente de dosis no fijas (por ejemplo, utilizando dos o más composiciones farmacéuticas diferentes para administrarse por la misma vía de administración aproximadamente a la misma hora), o mediante una combinación de dosis no fijas utilizando dos o más diferentes vías de administración; en la que dicha administración conduzca a una exposición esencialmente simultánea del sujeto a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos. Por ejemplo, cuando se utilizan en combinación con quimioterapia y/o una terapia dirigida adecuada, los presentes antagonistas de EP2/EP4 posiblemente se utilizarían "de una manera simultánea".

"Combinación de dosis fijas", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración concernido consiste en la administración de una sola composición farmacéutica que comprende los dos o más ingredientes activos.

"Por separado", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración concernido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos en diferentes puntos del tiempo; en la que se entiende que una administración separada conducirá a la fase de tratamiento (por ejemplo, cuando menos 1 hora, notoriamente cuando menos 6 horas, en especial cuando menos 12 horas) en la que el sujeto se expone a los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos al mismo tiempo; pero una administración separada también puede conducir a la fase de tratamiento en la que, durante cierto período de tiempo (por ejemplo, cuando menos 12 horas, en especial cuando menos un día), el sujeto se expone a solamente uno de los dos o más ingredientes activos y/o tratamientos. La administración separada se refiere en especial a las situaciones en la que cuando menos uno de los ingredientes activos y/o tratamientos se da con una periodicidad sustancialmente diferente de la administración diariamente (tal como una o dos veces al día) (por ejemplo, en la que un ingrediente activo y/o el tratamiento se da, por ejemplo, una o dos veces al día, y otro se da, por ejemplo, cada tercer día, o una vez por semana o incluso en distancias más largas). Por ejemplo, cuando se utilizan en combinación con radioterapia, los presentes antagonistas de EP2/EP4 posiblemente se utilizarían "por separado".

Administración "durante un período de tiempo" significa en la presente solicitud, la subsiguiente administración de dos o más ingredientes activos y/o tratamientos en diferentes tiempos. El término en particular se refiere a un método de administración de acuerdo con el cual se completa toda la administración de uno de los ingredientes activos y/o tratamientos antes de que se inicie la administración del otro/de los otros. De esta manera, es posible administrar uno de los ingredientes activos y/o tratamientos durante varios meses antes de administrar los otros ingredientes activos y/o tratamientos.

Administración "durante un período de tiempo" también abarca las situaciones en la que el compuesto de la fórmula (I) se utilizaría en un tratamiento que empiece después de la terminación de un tratamiento quimioterapéutico (por ejemplo, una quimioterapia de inducción) y/o radioterapéutico inicial y/o un tratamiento de terapia dirigida, en la que opcionalmente este tratamiento estaría en combinación con un tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapéutico adicional/continuo y/o con un tratamiento de terapia dirigida (por ejemplo, en combinación con una quimioterapia de consolidación, una quimioterapia de intensificación, una quimioterapia adyuvante, o una quimioterapia de mantenimiento; o los equivalentes radioterapéuticos de las mismas); en la que dicho tratamiento quimioterapéutico y/o radioterapéutico adicional/continuo y/o dicho tratamiento de terapia dirigida, se haría de una manera simultánea, por separado, o durante un período de tiempo en el sentido de que "no se da con la misma periodicidad".

Los compuestos de la fórmula (I) como se definen en las realizaciones 1) a 31) son también útiles en un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto que tenga un tumor, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I); en la que esta cantidad efectiva reactiva el sistema inmunológico en el tumor de dicho sujeto; en la que, en especial esta cantidad efectiva:

- contrarresta la polarización de los macrófagos asociados con tumores hacia los macrófagos promotores de tumores M2; y/o
- subregula la activación, expansión y/o la función efectora de las células inmunosupresoras que se hayan acumulado en un tumor (en especial de las células-T reguladoras (Tregs) y/o de las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC)); y/o
- sobrerregula la expresión de IFN- γ y/o TNF- α y/o IL-12 y/o IL-2 en las células inmunitarias, tales como las células aniquiladoras naturales, las células-T, las células dendríticas y los macrófagos (lo cual conduce a la inducción de la apoptosis de las células tumorales y/o una tumorigénesis restringida); y/o
- contrarresta directa o indirectamente la activación suprimida, la posibilidad de respuesta de IL-2, y la expansión de las células-T citotóxicas (con lo que se disminuye de esta manera la inmunosupresión local).

Los compuestos de la fórmula (I) como se definen en las realizaciones 1) a 31) son también útiles en un método para disminuir el crecimiento tumoral y/o reducir el tamaño del tumor en un sujeto que tenga un tumor, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I); en la que esta cantidad efectiva subregula la angiogénesis tumoral (en especial por medio de la disminución de la movilidad y/o sobrevivencia de las células endoteliales, y/o mediante la disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)); y/o en la que esta cantidad efectiva disminuye la sobrevivencia de las células tumorales y/o induce la apoptosis de las células tumorales (en especial por medio de la inhibición de la señalización de PI3K/AKT y MAPK).

Los compuestos de la fórmula (I) como se definen en las realizaciones 1) a 31) son también útiles en un método para modular una respuesta inmunitaria en un sujeto que tenga un tumor, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I); en la que esta cantidad efectiva reactiva el sistema inmunológico en el tumor de dicho sujeto; en la que esta cantidad efectiva activa la citotoxicidad y la producción de citoquinas de las células aniquiladoras naturales y/o de las células-T citotóxicas.

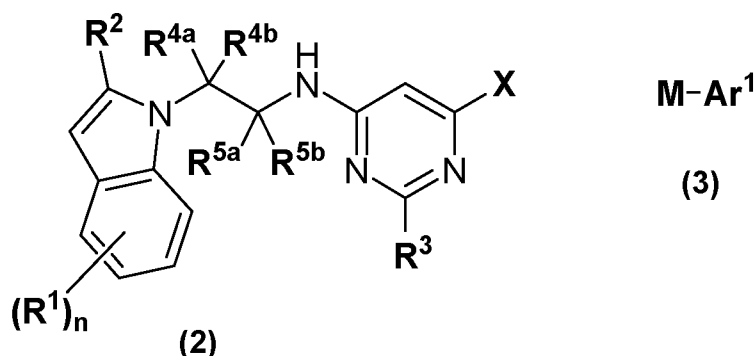
Además, cualesquiera preferencias y (sub-)realizaciones indicadas para los compuestos de la fórmula (I) (ya sea para los compuestos mismos, las sales de los mismos, las composiciones que contienen los compuestos o las sales de los mismos, o los usos de los compuestos o de las sales de los mismos, etc.) se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de la fórmula (II) y de la fórmula (III).

Preparación de los compuestos de la fórmula (I):

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los métodos bien conocidos en la literatura, mediante los métodos que se proporcionan más adelante, mediante los métodos que se proporcionan en la parte experimental más adelante, o por medio de métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por una persona experta en la materia mediante los procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos, el orden para llevar a cabo los siguientes esquemas de reacción y/o pasos de reacción, se puede variar con el objeto de facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados. En la secuencia general de reacciones ilustrada más adelante, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} y Ar^1 son como se definen para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas en la presente se definen explícitamente, o son como se definen en la sección experimental. En algunas instancias, los grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} y Ar^1 podrían ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas que se encuentran más adelante y, de esta manera, requerirán del uso de los grupos protectores (PG). El uso de los grupos protectores es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que estarán en su lugar los grupos protectores necesarios. En algunos casos, el producto final se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de los sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, las cuales son comúnmente conocidas por los expertos en este campo. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales, en especial en las sales farmacéuticamente aceptables, de una manera conocida por sí misma.

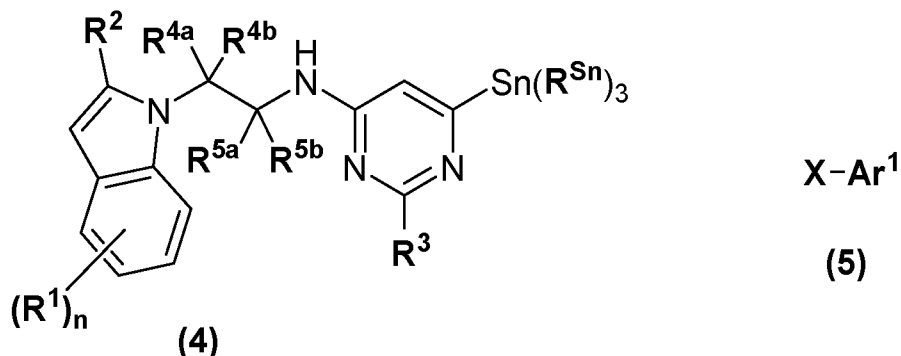
Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se ilustra a continuación.

En términos generales, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de la estructura (2), en la que X es un cloro, un bromo o un yodo, con un compuesto de la estructura (3), en la que M representa un ácido borónico, o un éster borónico, en una reacción típica de acoplamiento cruzado de Suzuki, en la presencia de una base, tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 o CsF , y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ o $Pd(OAc)_2$, en un disolvente, tal como etanol, tetrahidrofurano (THF), agua, o mezclas de los mismos, típicamente, a una temperatura elevada. De una manera alternativa, se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi, cuando M representa un haluro de cinc, con un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF) o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. También se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, cuando M representa un residuo de estaño, típicamente trimetil-estaño o tributil-estaño, con un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

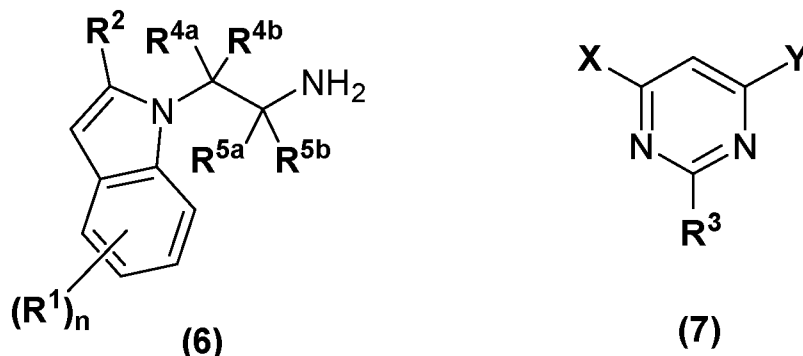


De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener mediante el acoplamiento de Stille de un compuesto de la estructura (4), en la que R^{Sn} es típicamente metilo o butilo normal, con un compuesto de la estructura (5), en la que X es yodo, bromo o cloro, en la presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a

temperaturas elevadas.



5 Los compuestos de la fórmula (2) se pueden formar por medio de una sustitución aromática nucleofílica del compuesto de la estructura (6), en la que X representa Cl, Br o I, e Y representa Cl, Br, I o F, con un compuesto de la estructura (7), en la presencia de una base, tal como trietil-amina, di-isopropil-etil-amina o K₂CO₃, en un disolvente, tal como isopropanol, butanol, N,N-dimetil-formamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

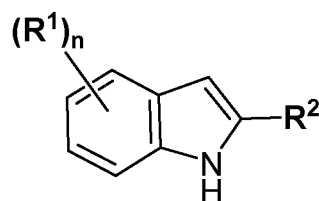


10 Los compuestos de la fórmula (3) se pueden obtener en las fuentes comerciales, o se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la literatura, o mediante los métodos conocidos por una persona experta en la materia. Un derivado de ácido borónico se puede formar mediante la reacción de borilación de Miyaura, mediante el acoplamiento cruzado de bis-(pinacolato)-diboro con haluros o triflatos de arilo, en la presencia de una base, tal como acetato de potasio, y un catalizador tal como PdCl₂(dppf). De una manera alternativa, un derivado de ácido borónico se puede formar por medio de una secuencia de litiación/borilación, típicamente a bajas temperaturas, utilizando butil-litio o di-isopropil-amida de litio como la base, y borato de tri-isopropilo o pinacol-éster de ácido isopropoxi-borónico, en un disolvente, tal como dietil-éter o tetrahidrofurano (THF).

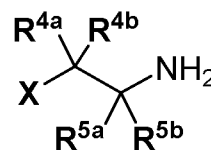
15 Los compuestos de la fórmula (4) se pueden formar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (2) con un derivado de estano tal como hexametil-estaño o hexabutil-estaño, en la presencia de un catalizador tal como PdCl₂(PPh₃)₂, algunas veces con un ligando, tal como trifenilarsina, en un disolvente, tal como dioxano, típicamente, a una temperatura elevada.

Los compuestos de la fórmula (5) se pueden obtener en las fuentes comerciales, o se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la literatura, o mediante los métodos conocidos por una persona experta en la materia.

25 Los compuestos de la fórmula (6) se pueden obtener mediante la reacción de un indol de la fórmula (8), con un compuesto de la estructura (9), en la que X es un cloro o un bromo, con una base tal como hidróxido de sodio, en la presencia de un agente de transferencia de fases tal como sulfato ácido de tetrabutil-amonio, en un disolvente, tal como tolueno, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.



(8)

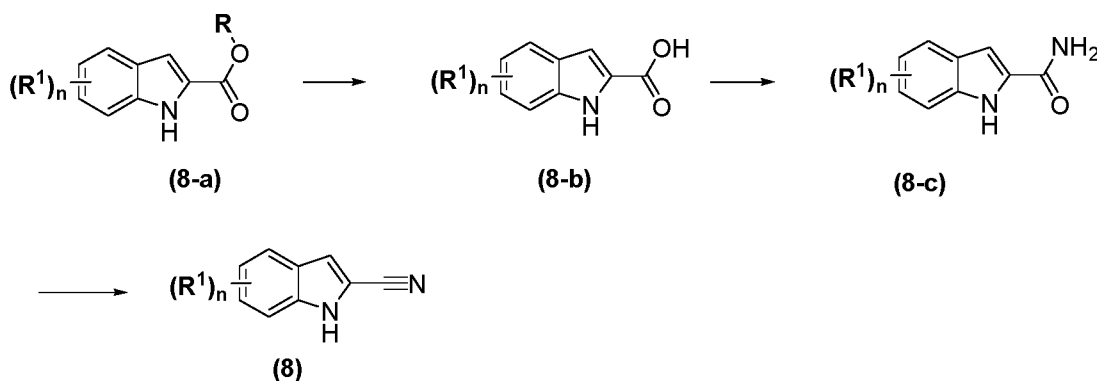


(9)

De una manera alternativa, el grupo amino en los compuestos de la fórmula (9) se puede proteger, por ejemplo, con un grupo *terc*-butiloxi-carbonilo, o como una ftalimida. X puede ser entonces un grupo saliente, tal como un grupo cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato o triflato. La reacción con el indol de la fórmula (8) se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. La desprotección subsiguiente del grupo amino para proporcionar los compuestos de la fórmula (6) se puede llevar a cabo con un ácido, tal como HCl 4 N en dioxano o ácido trifluoro-acético (TFA), en un disolvente, tal como dicloro-metano (DCM) en el caso de un grupo protector de *terc*-butiloxi-carbonilo, con hidrazina, en un disolvente, tal como metanol o etanol en el caso de un grupo protector de ftalimida.

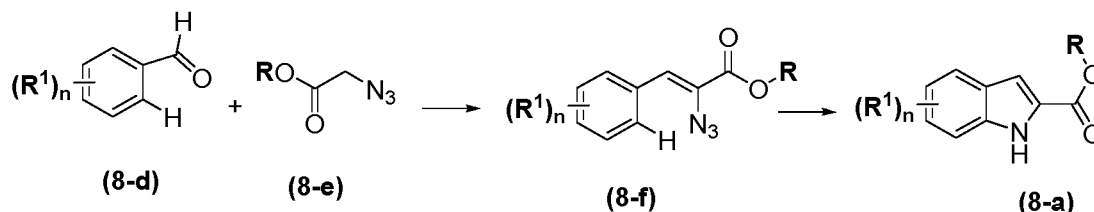
Los compuestos de indol de la fórmula (8) se pueden obtener en las fuentes comerciales, o se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la literatura, o mediante los métodos conocidos por una persona experta en la materia.

Cuando R² es un nitrilo, se puede aplicar la siguiente secuencia (esquema 1). La fracción de nitrilo se puede formar mediante la deshidratación de la amida primaria correspondiente (8-c), utilizando, por ejemplo, cloruro cianúrico, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. La amida primaria de la fórmula (8-c) se puede formar mediante la reacción del ácido carboxílico correspondiente de la fórmula (8-b) con un reactivo, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente, tal como dicloro-metano (DCM), eventualmente con una cantidad catalítica de N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, y entonces se hace reaccionar el intermediario de cloruro de ácido con una solución acuosa al 25 por ciento de hidróxido de amonio, de preferencia a una baja temperatura. El ácido carboxílico de la fórmula (8-b) se puede formar mediante la hidrólisis del éster de la fórmula (8-a), en la que R es un grupo alquilo, tal como metilo o etilo, con una base, tal como NaOH, o KOH, o LiOH, en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, tetrahidrofurano (THF), o agua, o una mezcla de los mismos, a una baja temperatura, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada.



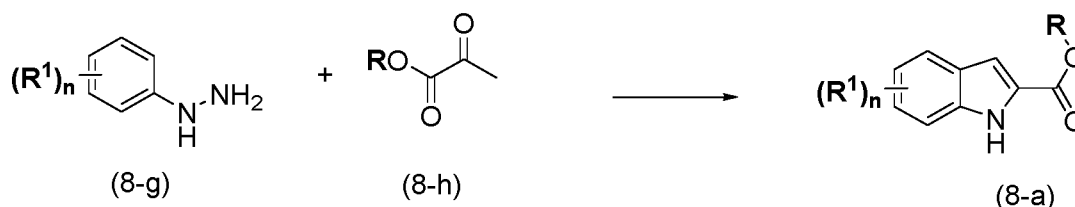
Esquema 1

Los compuestos de la fórmula (8-a) se pueden adquirir con los proveedores comerciales, o se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la literatura. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (8-a) se pueden sintetizar utilizando una síntesis de indol de Hemetsberger-Knittel, como se ilustra en el esquema 2. Los derivados de benzaldehído de la fórmula (8-d) se hacen reaccionar con azidoacetato de alquilo (8-e), en la que R es típicamente metilo o etilo, en un disolvente, tal como metanol (MeOH) o EtOH, en la presencia de una base, tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio, a bajas temperaturas o a temperatura ambiente. Esto proporciona el derivado de la fórmula (8-f), que se puede transformar en el compuesto de la fórmula (8-a), cuando se calienta a una temperatura elevada, en un disolvente, tal como xileno.



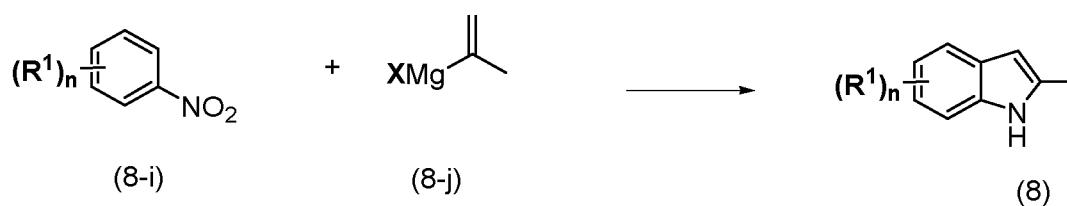
Esquema 2

Los compuestos de la fórmula (8-a) también se pueden sintetizar utilizando una síntesis de indol de Fischer, como se ilustra en el esquema 3. Un compuesto de hidrazina de la fórmula (8-g) se puede hacer reaccionar con un derivado de piruvato de la fórmula (8-h), en la que R es típicamente metilo o etilo, en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, agua, o una mezcla de los mismos, usualmente en la presencia de un ácido, tal como ácido acético glacial, ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. El intermediario de hidrazona se puede aislar, o se puede transformar directamente además en el indol de la fórmula (8-a), en la presencia de un ácido, tal como poli-ácido fosfórico, ácido clorhídrico, dicloruro de cinc, ácido para-toluen-sulfónico o ácido trifluoro-acético (TFA), en un disolvente, tal como tolueno, etanol o etilenglicol, o limpio, típicamente, a una temperatura elevada.



Esquema 3

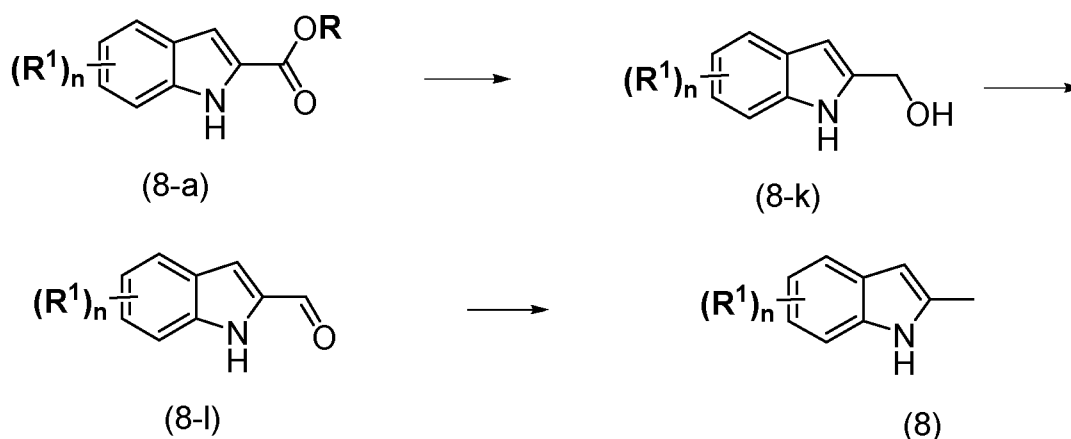
Los compuestos de la fórmula (8), en la que R^2 es un grupo metilo, se pueden sintetizar utilizando una síntesis de indol de Bartoli (esquema 4), en la que un nitro-benceno de la fórmula (8-i) se hace reaccionar con un haluro de isopropenil-magnesio de la fórmula (8-j), en la que X es bromo o cloro, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), típicamente a bajas temperaturas y hasta la temperatura ambiente.



Esquema 4

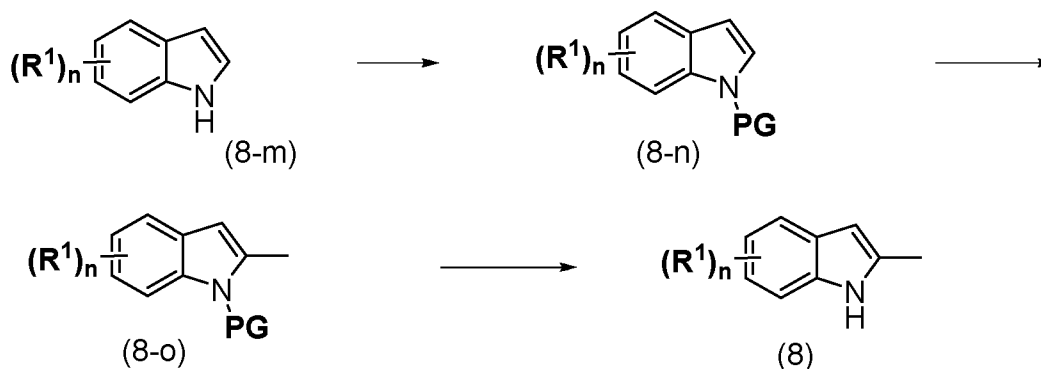
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (8) se pueden formar por medio de una síntesis de indol de Fischer, en la que una hidrazina de la fórmula (VIII-g) se puede hacer reaccionar con acetona, para formar el intermediario de hidrazona correspondiente, que se puede transformar en el indol de la fórmula (8), en la presencia de un ácido, tal como poli-ácido fosfórico, ácido clorhídrico, dicloruro de cinc, ácido para-toluen-sulfónico o ácido trifluoro-acético (TFA), en un disolvente, tal como tolueno, EtOH o etilenglicol, o limpio, típicamente, a una temperatura elevada.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (8), en la que R^2 es un grupo metilo, se pueden derivar a partir de los compuestos de la fórmula (8-a), como se ilustra en el esquema 5. Los derivados de éster de la fórmula (8-a) se pueden reducir hasta sus derivados de alcohol correspondientes de la fórmula (8-k), utilizando un agente reductor tal como $LiAlH_4$, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas bajas, ambientales o elevadas. Los derivados de alcohol de la fórmula (8-k) se pueden oxidar hasta sus derivados de aldehído correspondientes de la fórmula (8-l), utilizando un agente oxidante, tal como dióxido de manganeso, en un disolvente, tal como dicloro-metano (DCM), a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Los aldehídos de la fórmula (8-l) se pueden reducir hasta los compuestos de la fórmula (8), utilizando, por ejemplo, la modificación de Huang-Minlon de la reducción de Wolff-Kishner, utilizando hidrazina y KOH, en dietilenglicol, a una temperatura elevada.



Esquema 5

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (8), en la que R² es un grupo metilo, se pueden derivar a partir de los compuestos de la fórmula (8-m), los cuales se pueden adquirir con los proveedores comerciales, o se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la literatura o mediante los métodos conocidos por una persona experta en la materia (esquema 6). El nitrógeno en los compuestos de la fórmula (8-m) se puede proteger por medio de un grupo protector **PG** tal como un grupo tosilo, o un grupo bencen-sulfonilo, mediante la reacción con cloruro de tosilo o cloruro de bencen-sulfonilo, en la presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperaturas bajas, o ambientales, o elevadas. Los compuestos de la fórmula (8-n) se pueden hacer reaccionar entonces con una base, tal como butil-litio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), de preferencia a bajas temperaturas, y entonces con un agente metilante, tal como yodo-metano, a una baja temperatura o a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto de la fórmula (8-o). El grupo protector **PG** se puede remover entonces para proporcionar el compuesto de la fórmula (8). Cuando **PG** es un grupo bencen-sulfonilo o un grupo tosilo, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como MeOH, típicamente, a una temperatura elevada, o con un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutil-amonio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura elevada.

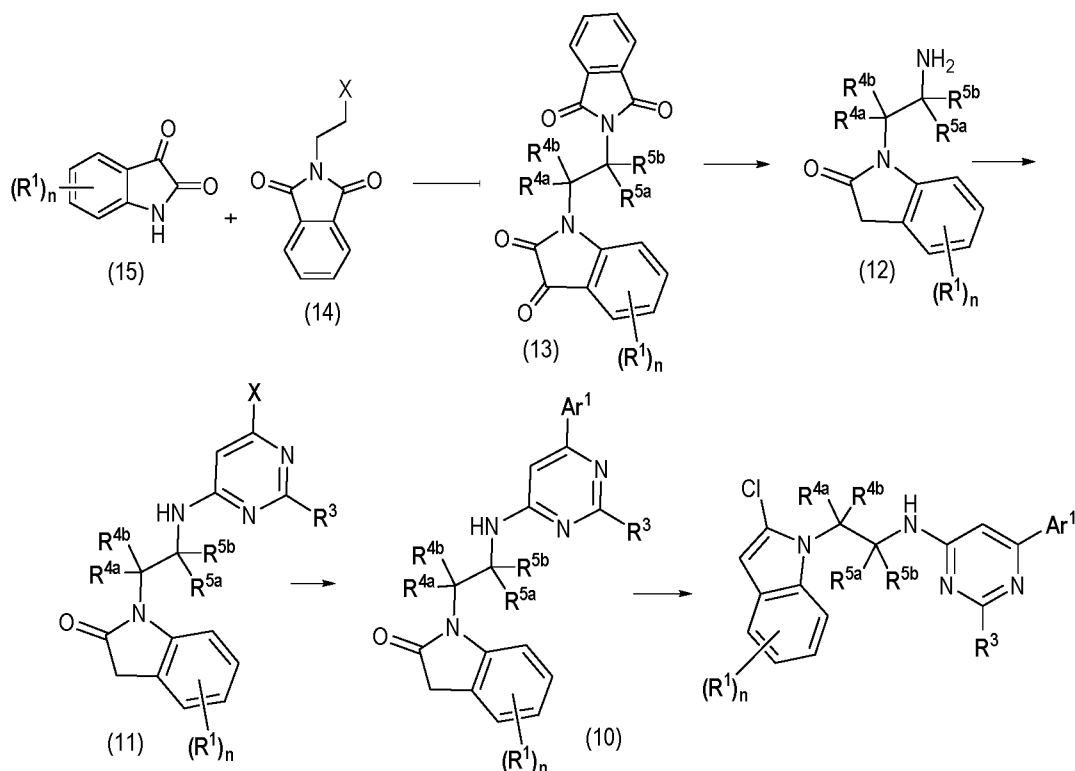


Esquema 6

En algunos casos, los compuestos de la fórmula (8) se pueden modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de los sustituyentes para dar un nuevo compuesto de la fórmula (8). Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, las cuales son comúnmente conocidas por los expertos en este campo.

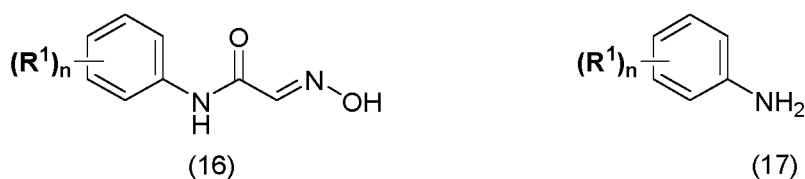
Los compuestos de la fórmula (1), en la que R² es un grupo cloro, se pueden sintetizar mediante la cloración del oxindol correspondiente de la fórmula (10) (esquema 7), en la presencia de un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo, de preferencia a una temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (10) a su vez se pueden sintetizar mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de un compuesto de la fórmula (11), con un derivado de ácido aril-borónico de la fórmula (3), en la que M representa un ácido borónico, o un éster borónico, en la presencia de una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, o CsF, y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd(OAc)₂, en un disolvente, tal como EtOH, tetrahidrofurano (THF), agua, o mezclas de los mismos, típicamente, a una temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (11) se pueden sintetizar mediante una sustitución aromática nucleofílica del compuesto de la estructura (6), en la que X representa Cl, Br o I, e Y representa Cl, Br, I o F, con un compuesto de la estructura (12), en la presencia de una base, tal como trietil-amina, di-isopropil-etil-amina o K₂CO₃, en un disolvente, tal como isopropanol, butanol, N,N-dimetil-formamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), a temperatura

ambiente o a una temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (12) se pueden formar mediante la reducción de los compuestos de la fórmula (13), con un reactivo tal como hidrazina, en un disolvente, tal como etanol, típicamente, a una temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (13) se pueden sintetizar mediante la reacción de los compuestos de la fórmula (14), en la que X es un grupo saliente, tal como un bromo o un cloro, con un compuesto de la fórmula (15), en la presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada.



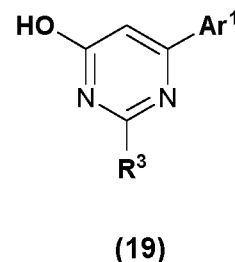
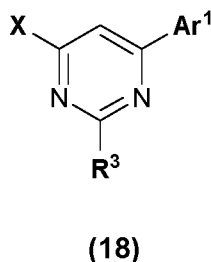
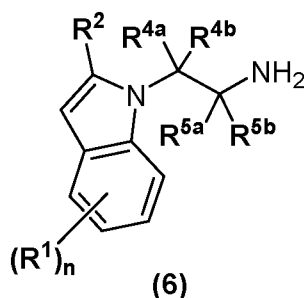
Esquema 7

Los compuestos de la fórmula (15) se pueden sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (16), con un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, de preferencia a una temperatura elevada.



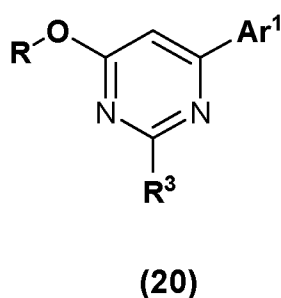
Los compuestos de la fórmula (16) se pueden sintetizar mediante la reacción de la anilina de la fórmula (17), con un ácido, tal como ácido clorhídrico concentrado, en un disolvente, tal como agua, junto con hidrato de cloral, sulfato de sodio e hidroxilamina, de preferencia a una temperatura elevada.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener de una manera alternativa llevando a cabo los pasos de reacción y/o los esquemas de reacción descritos anteriormente en un orden diferente. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (6), con un compuesto de la fórmula (18), en la presencia de una base, tal como trietil-amina, DIPEA, o K_2CO_3 , en un disolvente, tal como EtOH, isopropanol, butanol o N,N-dimetil-formamida (DMF), de preferencia a una temperatura elevada. De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (6), con un compuesto de la fórmula (19), en la presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (BOP), hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP) o hexaclorociclotrifosfazeno, en la presencia de una base, tal como DBU, di-isopropil-etil-amina o trietil-amina, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), MeCN o N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada.



Los compuestos de la fórmula (18) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (7), en la que X e Y representan un cloro, un bromo o un yodo, con un compuesto de la fórmula (3), en la que M representa un ácido borónico, o un éster borónico, en una reacción típica de acoplamiento cruzado de Suzuki, en la presencia de una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, o CsF, y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd(OAc)₂, en un disolvente, tal como etanol, tetrahydrofurano (THF), agua, o mezclas de los mismos, típicamente, a una temperatura elevada. De una manera alternativa, se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi, cuando M representa un haluro de cinc, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF) o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. También se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, cuando M representa un residuo de estaño, típicamente trimetil-estaño o tributil-estaño, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF), dioxano o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

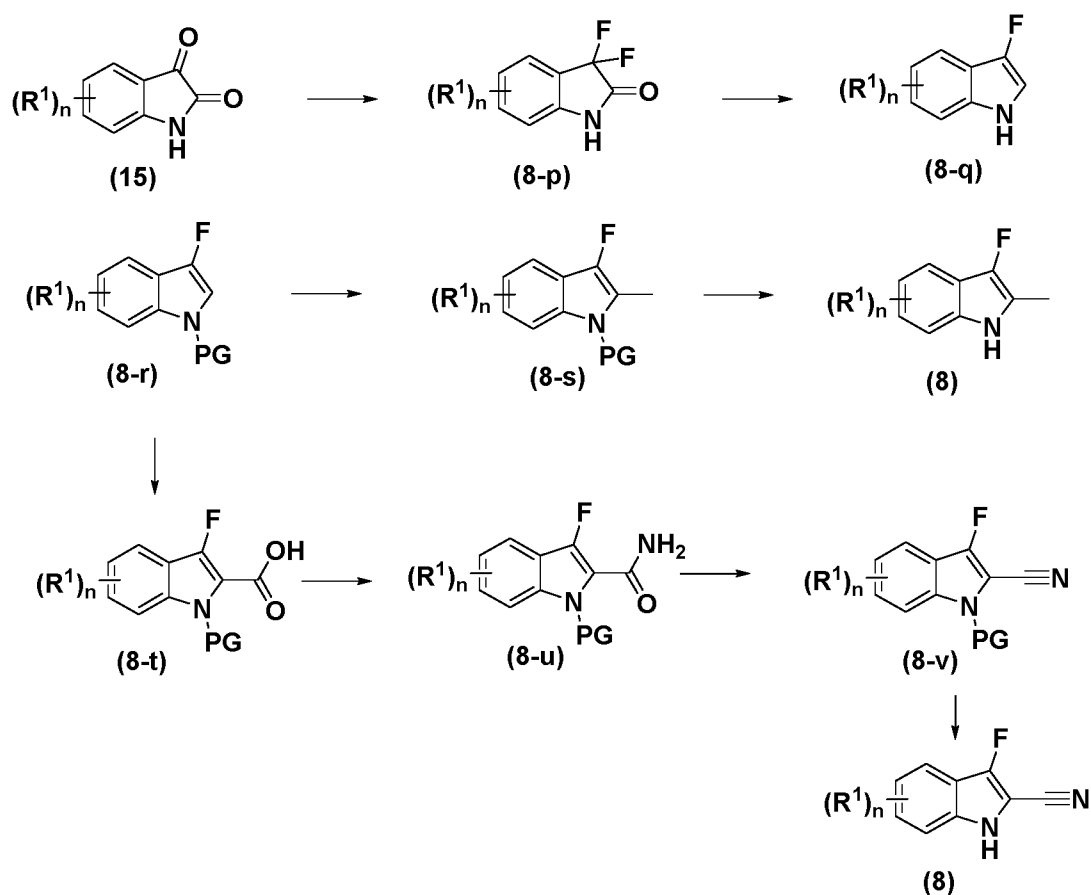
Los compuestos de la fórmula (19) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (7), en la que X representa un cloro, un bromo o un yodo, e Y representa un hidroxilo, con un compuesto de la fórmula (3), en la que M representa un ácido borónico, o un éster borónico, en una reacción típica de acoplamiento cruzado de Suzuki, en la presencia de una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, o CsF, y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd(OAc)₂, en un disolvente, tal como etanol, tetrahydrofurano (THF), agua, o mezclas de los mismos, típicamente, a una temperatura elevada. De una manera alternativa, se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi, cuando M representa un haluro de cinc, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF) o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. También se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, cuando M representa un residuo de estaño, típicamente trimetil-estaño o tributil-estaño, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF), dioxano o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. De una manera alternativa, el compuesto de la fórmula (19) se puede formar por medio de la disociación del alcoxilo de un compuesto de la fórmula (20), en la que R es un grupo alquilo, tal como metilo, etilo, o bencilo, bajo condiciones ácidas, tal como HCl, en un disolvente, tal como dioxano, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.



Los compuestos de la fórmula (20) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de un compuesto de la fórmula (7), en la que X representa un cloro, un bromo o un yodo, e Y representa un grupo alcoxilo, típicamente metoxilo o etoxilo, con un compuesto de la fórmula (3), en la que M representa un ácido borónico, o un éster borónico, en una reacción típica de acoplamiento cruzado de Suzuki, en la presencia de una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, o CsF, y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd(OAc)₂, en un disolvente, tal como etanol, tetrahydrofurano (THF), agua, o mezclas de los mismos, típicamente, a una temperatura elevada. De una manera alternativa, se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi, cuando M representa un haluro de cinc, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF) o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. También se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, cuando M representa un residuo de estaño, típicamente trimetil-estaño o tributil-estaño, con un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano (THF), dioxano o N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

Los compuestos de la fórmula (8), en la que R¹ es un átomo de flúor en la posición 3 y R² es un metilo, se pueden sintetizar utilizando la secuencia descrita en el esquema 8. El compuesto de la fórmula (15) se puede fluorar con un

agente fluorador tal como trifluoruro de dietil-amino-azufre (DAST), en un disolvente, tal como dicloro-metano (DCM), a una baja temperatura o a temperatura ambiente. El compuesto resultante (8-p) se puede reducir con un agente reductor tal como borano, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), a una baja temperatura o a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto de la fórmula (8-q). El nitrógeno en los compuestos de la fórmula (8-q) se pueden proteger por medio de un grupo protector **PG** tal como un grupo tosilo, o un grupo bencen-sulfonilo, mediante la reacción con cloruro de tosilo o cloruro de bencen-sulfonilo, en la presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a temperaturas bajas, o ambientales, o elevadas. Los compuestos de la fórmula (8-r) se pueden hacer reaccionar entonces con una base, tal como butil-litio, en un disolvente, tal como tetra-hidrofurano (THF), de preferencia a bajas temperaturas, y entonces con un agente metilante, tal como yodo-metano, a una baja temperatura o a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto de la fórmula (8-s). El grupo protector **PG** se puede remover entonces para proporcionar el compuesto de la fórmula (8). Cuando **PG** es un grupo bencen-sulfonilo, o un grupo tosilo, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como MeOH, típicamente, a una temperatura elevada, o con un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutil-amonio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura elevada. De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula (8-r) se pueden hacer reaccionar entonces con una base, tal como butil-litio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), de preferencia a bajas temperaturas, y entonces con una fuente de ácido carboxílico, tal como dióxido de carbono, a una baja temperatura o a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto de la fórmula (8-t). La amida primaria de la fórmula (8-u) se puede formar mediante la reacción de (8-t), con un reactivo, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o carbonil-di-imidazol (CDI), en un disolvente, tal como dicloro-metano (DCM), eventualmente con una cantidad catalítica de N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas, o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada, y entonces se hace reaccionar el intermediario de cloruro de ácido con una solución acuosa al 25 por ciento de hidróxido de amonio, de preferencia a una baja temperatura. La fracción de nitrilo en el (8-v) se puede formar mediante la deshidratación de la amida primaria correspondiente (8-u), utilizando, por ejemplo, cloruro cianúrico, en un disolvente, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF), a bajas temperaturas o a temperatura ambiente, o a una temperatura elevada. El grupo protector **PG** se puede remover entonces para proporcionar el compuesto de la fórmula (8). Cuando **PG** es un grupo bencen-sulfonilo, o un grupo tosilo, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como MeOH, típicamente, a una temperatura elevada, o con un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutil-amonio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura elevada.



Esquema 8

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Estos ejemplos son ilustrativos solamente y no deben interpretarse para limitar la invención de ninguna manera.

Parte experimental

I. Química

- 5 Todas la temperaturas se declaran en °C. Los materiales de partida comercialmente disponibles se utilizaron como recibieron sin mayor purificación. A menos que se especifique de otra manera, todas las reacciones se llevaron a cabo en cristalería secada al horno bajo una atmósfera de nitrógeno. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice o mediante HPLC de preparación. Los compuestos descritos en la invención son caracterizados por los datos de LC-MS (el tiempo de retención t_R se da en minutos; el peso molecular obtenido a partir del espectro de masas se da en gramos/mol), utilizando las condiciones enlistadas a continuación. En los casos en la que los compuestos de la presente invención aparecen como una mezcla de isómeros conformacionales, particularmente visibles en sus espectros de LC-MS, y se da el tiempo de retención del conformador más abundante. En algunos casos, los compuestos se aíslan después de la purificación en la forma de la sal de amonio correspondiente (*1), o de la sal de ácido fórmico respectiva (*2); estos compuestos están marcados de conformidad con lo anterior.

Equipo de LC-MS analítica:

- Bomba de HPLC: Bomba de gradiente binario, Agilent G4220A o su equivalente.
 Automuestreador: Gilson LH215 (con inyector Gilson 845z) o su equivalente.
 Compartimiento de columna: Dionax TCC-3000RS o su equivalente.
 20 Desgasificador: Dionax SRD-3200 o su equivalente.
 Bomba de relleno: Dionax HPG-3200SD o su equivalente.
 Detector de DAD: Agilent G4212A o su equivalente.
 Detector de MS: Analizador de masas de un solo cuadrupolo, Thermo Finnigan MSQPlus o su equivalente.
 Detector de ELS: Sedere SEDEX 90 o su equivalente.

LC-MS con condiciones ácidas

- Método A:** Columna: Zorbax SB-aq (3,5 micras, 4,6 x 50 milímetros). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,04 por ciento [eluyente B]. Gradiente: 95 por ciento de B → 5 por ciento de B durante 1,5 minutos (flujo: 4,5 mililitros/minuto). Detección: UV/Vis + MS.
Método B: Columna: Waters XBridge C18 (2,5 micras, 4,6 x 30 milímetros). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,04 por ciento [eluyente B]. Gradiente: 95 por ciento de B → 5 por ciento de B durante 1,5 minutos (flujo: 4,5 mililitros/minuto). Detección: UV/Vis + MS.
Método C: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Detector Waters SQ, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈, 1,7µm, 2,1 x 50 mm, de Waters, termostato en el Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: H₂O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,05 por ciento; B2: MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,045 por ciento. Método: Gradiente: 2 por ciento de B, 98 por ciento de B durante 2,0 minutos. Flujo: 1,2 mililitros/minuto. Detección: UV 214 nm y ELSD, y MS, t_R se da en minutos.

LC-MS con condiciones básicas

- Método D:** Columna: Ascentis 2,1 x 50 milímetros, 5 micras, Eluyentes: A: H₂O + NH₄OH al 0,05 por ciento, B: MeCN, Método: del 5 por ciento de B al 95 por ciento de B en 1,1 minutos, flujo: 1,8 mililitros/minuto, Detección UV: 214 nm.
Método E: Columna: Waters BEH C₁₈, 3,0 x 50 milímetros, 2,5 micras, Eluyentes: A: agua/NH₃ [c(NH₃) = 13 milimoles/litro], B: MeCN, Método: del 5 por ciento de B al 95 por ciento de B en 1,2 minutos, flujo: 1,6 mililitros/minuto, Detección UV: 214 nm.
Método F: Columna: Agilent Zorbax Extend C₁₈, 4,6 x 50 milímetros, 5 micras, Eluyentes: A: agua/NH₃ [c(NH₃) = 13 milimoles/litro], B: MeCN, Método: del 5 por ciento de B al 95 por ciento de B en 0,75 minutos; Flujo 4,5 mililitros/minuto, Detección UV: 214 nm.

Equipo de HPLC de preparación:

- Bomba de HPLC Gilson 333/334 equipada con Gilson LH215, desgasificador Dionax SRD-3200, Bomba de relleno Dionax ISO-3100A, detector Dionax DAD-3000 DAD, detector de MS con analizador de masas de un solo cuadrupolo, Thermo Finnigan MSQ Plus, divisor de flujo MRA100-000, detector Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS.

HPLC de preparación con condiciones básicas

- Columna:** Waters XBridge (10 micras, 75 x 30 milímetros). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + NH₄OH al 0,5 por ciento (al 25 por ciento acuoso) [eluyente B]; Gradiente véase la Tabla 1 (flujo: 75 mililitros/minuto), el porcentaje inicial del Eluyente A (x), se determina dependiendo de la polaridad del compuesto que se vaya a purificar. Detección: UV/Vis + MS.

Tabla 1

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

HPLC de preparación con condiciones ácidas

Columna: Waters Atlantis T3 (10 micras, 75 x 30 milímetros). Las condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 por ciento HCO₂H [eluyente B]; Gradiente véase la **Tabla 2** (flujo: 75 mililitros/minuto), el porcentaje de partida del Eluyente A (x), se determina dependiendo de la polaridad del compuesto para purificar. Detección: UV/Vis + MS

Tabla 2

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Abreviaturas (como se utilizan anteriormente en la presente o posteriormente en la presente):

	aq.	acuoso
	atm	atmósfera
10	d	días
	DCM	dicloro-metano (DCM)
	DIPEA	di-isopropil-etil-amina, base de Hünig
	DMF	dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
15	dppf	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
	Et	etilo
	Et ₂ O	diel-éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
20	Ejemplo	ejemplo
	FC	cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice
	h	hora(s)
	hept	heptano(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
25	HV	condiciones de alto vacío
	ⁱ Bu	isobutilo

	ⁱ Pr	isopropilo
	LC-MS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
	Lit.	literatura
	Me	metilo
5	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	ml	mililitro
	min	minuto(s)
	MW	microondas
10	ⁿ Pr	n-propilo
	OAc	acetato
	Pd ₂ dba ₃	Tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)
	Pd(dppf)Cl ₂ •DCM	complejo de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) con dicloro-metano (DCM)
15	Ph	fenil
	PPh ₃	trifenil-fosfina
	prep.	preparativo
	rac	racémico
	RM	mezcla de reacción
20	RT	temperatura ambiente
	s	segundo(s)
	sat.	saturado (si no se indica de otra manera: acuoso saturado)
	tBu	<i>tert</i> -butilo = butilo terciario
	TEA	trietyl-amina
25	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano (THF)
	TLC	cromatografía de capa delgada
	tosilo	p-toluen-sulfonilo
	t _R	tiempo de retención
30	triflato	trifluoro-metan-sulfonato

A- Preparación de precursores e intermediarios

A.1. Síntesis de derivados de haluro de pirimidina de la fórmula (III)

A.1.1. 6-cloro-N-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 35 A una solución de 4,6-dicloro-pirimidina (3,00 gramos, 20,1 milimoles) en 2-propanol (50 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregan 2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (3,68 gramos, 21,1 milimoles), y trietyl-amina (3,08 mililitros, 22,2 milimoles). La mezcla resultante se pone a reflujo durante 2 horas, entonces se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre Una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y EtOAc. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y el disolvente se remueve al vacío, para
- 40 proporcionar el producto deseado como un polvo amarillo (5,45 gramos, 94 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos;

$[M+H]^+ = 287,13$.

A.1.1.1. 2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

A una solución de 2-metil-indol (10,04 gramos, 75 milimoles) en tolueno (200 mililitros) se le agregan clorhidrato de 2-cloro-etil-amina (17,4 gramos, 150 milimoles), NaOH recién hecho polvo (21,00 gramos, 525 milimoles), y sulfato ácido de tetrabutil-amonio (2,037 gramos, 6 milimoles). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo y se agita durante 17 horas. Entonces se enfría a temperatura ambiente, y se filtra a través de a papel filtro. El residuo se tritura dos veces con tolueno, y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, utilizando un gradiente del DCM/MeOH de 100:0 a 95:5. Después de la concentración de las fracciones que contenían el producto, el compuesto del título (13,2 gramos, 99 por ciento) se obtiene como una resina amarilla: LC-MS A: $t_R = 0,54$ minutos; $[M+H]^+ = 175,31$.

En analogía al ejemplo A.1.1., se preparan las siguientes halo-pirimidinas:

A.1.2. 6-cloro-N-(2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+ = 320,99$.

A.1.2.1. 2-(4-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-cloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,61$ minutos; $[M+H]^+ = 209,12$.

A.1.3. 6-cloro-N-(2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,90$ minutos; $[M+H]^+ = 301,09$.

A.1.3.1. 2-(2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,58$ minutos; $[M+H]^+ = 189,25$.

A.1.4. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+ = 319,21$.

A.1.4.1. 2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,60$ minutos; $[M+H]^+ = 207,33$.

A.1.5. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+ = 334,93$.

A.1.5.1. 2-(7-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-2,5-dimetil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,63$ minutos; $[M+H]^+ = 222,97$.

A.1.6. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+ = 335,04$.

A.1.6.1. 2-(7-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,63$ minutos; $[M+H]^+ = 222,93$.

A.1.7. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+ = 319,02$.

A.1.7.1. 2-(7-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 207,17.

A.1.8. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 319,08.

A.1.8.1. 2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 minutos; $[M+H]^+$ = 207,17.

A.1.9. 6-cloro-N-(2-(4,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 355,06.

A.1.9.1. 2-(4,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,7-dicloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; $[M+H]^+$ = 243,04.

15 **A.1.10. 6-cloro-N-(2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 323,09.

A.1.10.1. 2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,7-difluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 211,14.

A.1.11. 6-cloro-N-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 322,95.

A.1.11.1. 2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5,7-difluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 211,13.

A.1.12. 6-cloro-N-(2-(6,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; $[M+H]^+$ = 355,03.

30 **A.1.12.1. 2-(6,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6,7-dicloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 minutos; $[M+H]^+$ = 243,05.

A.1.13. 6-cloro-N-(2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; $[M+H]^+$ = 339,13.

A.1.13.1. 2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; $[M+H]^+$ = 227,01.

A.1.14. 6-cloro-N-(2-(4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 324,42.

A.1.14.1. 2-(4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,5-difluoro-

2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 minutos; $[M+H]^+$ = 211,13.

A.1.15. 6-cloro-N-(2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; $[M+H]^+$ = 339,02.

5 **A.1.15.1. 2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-cloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; $[M+H]^+$ = 227,10.

A.1.16. 6-cloro-N-(2-(4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; $[M+H]^+$ = 354,85.

A.1.16.1. 2-(4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,6-dicloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 243,00.

A.1.17. 6-cloro-N-(2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 338,94.

A.1.17.1. 2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-cloro-6-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; $[M+H]^+$ = 227,04.

20 **A.1.18. 6-cloro-N-(2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 317,07.

A.1.18.1. 2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,54 minutos; $[M+H]^+$ = 205,34.

A.1.19. 6-cloro-N-(2-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 317,34.

A.1.19.1. 2-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,56 minutos; $[M+H]^+$ = 205,19.

A.1.20. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 330,07.

35 **A.1.20.1. 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-fluoro-2-metil-1H-indol-4-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,55 minutos; $[M+H]^+$ = 218,13.

A.1.21. 6-cloro-N-(2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 340,99.

A.1.21.1. 2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 4,5,7-trifluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 229,13.

A.1.22. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 354,28.

A.1.22.1. 2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 minutos; $[M+H]^+$ = 241,14.

A.1.23. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 335,02.

10 A.1.23.1. 2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 minutos; $[M+H]^+$ = 223,13.

A.1.24. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 350,97.

A.1.24.1. 2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 239,11.

A.1.25. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 335,04.

A.1.25.1. 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,56 minutos; $[M+H]^+$ = 223,10.

25 A.1.26. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 335,00.

A.1.26.1. 2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 minutos; $[M+H]^+$ = 223,11.

A.1.27. 6-cloro-N-(2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 335,09.

A.1.27.1. 2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,55 minutos; $[M+H]^+$ = 222,99.

A.1.28. 6-cloro-N-(2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 335,13.

40 A.1.28.1. 2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 4-fluoro-7-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 223,08.

A.1.29. 6-cloro-N-(2-(4-metoxi-2,7-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-metoxi-2,7-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 331,1.

A.1.29.1. 2-(4-metoxi-2,7-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 4-metoxi-2,7-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 minutos; $[M+H]^+$ = 219,17.

A.1.30. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 321,17

A.1.30.1. 2-(7-cloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-cloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,58 minutos; $[M+H]^+$ = 209,24.

A.1.31. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 305,11

15 **A.1.31.1. 2-(7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 7-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,58 minutos; $[M+H]^+$ = 193,27.

A.1.32. 6-cloro-N-(2-(2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 301,18.

A.1.32.1. 2-(2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente 2,5-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 189,32.

A.1.33. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-2-metil-1H-indol-7-carbonitrilo

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 1-(2-amino-etil)-2-metil-1H-indol-7-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 312,10.

A.1.33.1. 1-(2-amino-etil)-2-metil-1H-indol-7-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-metil-1H-indol-7-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,55 minutos; $[M+H]^+$ = 200,19.

30 **A.1.34. 6-cloro-N-(2-(4-etil-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-etil-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 315,11.

A.1.34.1. 2-(4-etil-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-etil-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; $[M+H]^+$ = 203,24.

A.1.35. 6-cloro-N-(2-(2,4,7-trimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(2,4,7-trimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 315,00.

A.1.35.1. 2-(2,4,7-trimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2,4,7-trimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; $[M+H]^+$ = 203,21.

A.1.36. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-4-

fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 338,84.

A.1.36.1. 2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-4-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 227,06.

5 A.1.37. 6-cloro-N-(2-(5,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 356,89.

A.1.37.1. 2-(5,7-dicloro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5,7-dicloro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; $[M+H]^+$ = 243,01.

A.1.38. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 338,87.

A.1.38.1. 2-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 227,04.

A.1.39. 6-cloro-N-(2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 317,28.

20 A.1.39.1. 2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 205,18.

A.1.40. 6-cloro-N-(2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 317,28.

A.1.40.1. 2-(7-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 205,18.

A.1.41. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(2-ciano-1H-indol-1-il)-etan-1-aminio 2,2,2-trifluoro-acetato; LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; $[M+H]^+$ = 298,05.

A.1.41.1. 2-(2-ciano-1H-indol-1-il)-etan-1-aminio 2,2,2-trifluoro-acetato

35 Una solución de butilo terciario (2-(2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato (2,08 gramos, 6,56 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se trata con ácido trifluoro-acético (TFA) (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se remueven al vacío. El residuo se tritura tres veces en Et₂O, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige (1,56 gramos, 81 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; $[M+H]^+$ = 186,25.

A.1.41.2. (2-(2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de terc-butilo

40 El NaH (0,27 gramos, 6,75 milimoles) se agregan en porciones a una solución de 1H-indol-2-carbonitrilo (0,80 gramos, 5,63 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (25 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agrega por goteo una solución de N-Boc-2-bromo-etil-amina (1,30 gramos, 5,63 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta hasta 85 °C, y se agita a esta temperatura durante 17 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se divide entre Et₂O y H₂O. La capa acuosa se vuelve a extraer con Et₂O (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H-Boc]^+$ = 186,27.

A.1.42. 6-cloro-N-(2-(5,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 341,00.

A.1.42.1. 2-(5,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 minutos; $[M+H]^+$ = 229,14.

A.1.42.2. 5,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol (Bartoli reacción)

- 10 Una solución de bromuro de isopropenil-magnesio (0,5M en tetrahidrofurano (THF), 225 mililitros, 112 milimoles) se enfría hasta -50 °C. Se agrega una solución de 2,3,4-trifluoro-nitro-benceno (6,28 gramos, 35,5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros) por goteo durante 30 minutos. Después de la adición, la reacción se agita a -50 °C durante 1 hora. Se agregan 100 mililitros de una solución saturada de cloruro de amonio por goteo a la mezcla de reacción a -40 °C antes de permitir que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 100 mililitros de agua, y se extrae con Et₂O, entonces se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc, 1:0 a 95:5, para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (2,26 gramos, 34 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; sin ionización.

A.1.43. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; $[M+H]^+$ = 357,03.

A.1.43.1. 2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; $[M+H]^+$ = 245,10.

A.1.43.2. 7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-1H-indol

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 2-cloro-4,5-difluoro-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.1.44. 6-cloro-N-(2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,99 minutos; $[M+H]^+$ = 372,97.

A.1.44.1. 2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 minutos; $[M+H]^+$ = 261,07.

A.1.44.2. 4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1,4-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; sin ionización.

A.1.45. 6-cloro-N-(2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 337,12.

A.1.45.1. 2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; $[M+H]^+$ = 225,23.

A.1.45.2. 6,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol

- 45 A una solución de 4-bromo-6,7-difluoro-2-metil-1H-indol (1,36 gramos, 5,53 milimoles), y bis-(tri-*terc*-butil-fosfina)-paladio(0) (169 miligramos, 0,332 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros), se le agrega por goteo metil-cloruro de cinc (solución 2,0 M en tetrahidrofurano (THF), 5,3 mililitros, 16,6 milimoles). La mezcla se calienta a 80 °C en el reactor de microondas durante 30 minutos. Se divide entonces entre HCl 2 N (25 mililitros), y dicloro-metano (DCM). La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra, y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con

heptano/EtOAc, de 100:0 a 97:3. Esto proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,573 gramos, 57 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 182,32.

A.1.45.3. 4-bromo-6,7-difluoro-2-metil-1H-indol

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 5-bromo-1,2-difluoro-3-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; sin ionización.

A.1.46. 6-cloro-N-(2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 353,08.

A.1.46.1. 2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 241,19.

A.1.46.2. 6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

15 A una solución de 4-bromo-6,7-difluoro-2-metil-1H-indol (1,69 gramos, 5,09 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se le agregan metóxido de sodio (5,4M en MeOH, 9,45 mililitros, 50,9 milimoles), y yoduro de cobre(I) (1,938 gramos, 10,2 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 30 minutos en el reactor de microondas. Entonces se filtra sobre Celite, y se enjuaga con dicloro-metano (DCM). El filtrado se lava con agua, la fase acuosa se extrae dos veces con dicloro-metano (DCM), y las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con la utilización de Heptano/EtOAc, de 100:0 a 93:7. Esto proporcionó el
20 compuesto del título como un aceite de naranja (0,52 gramos, 48 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 241,19.

A.1.46.3. 4-bromo-6,7-difluoro-2-metil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 5-bromo-1,2-difluoro-3-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; sin ionización.

25 A.1.47. 6-cloro-N-(2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 368,91.

A.1.47.1. 2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 257,06.

A.1.47.2. 5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1-cloro-5-fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 214,08.

A.1.48. 6-cloro-N-(2-(5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 352,95.

A.1.48.1. 2-(5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 241,11.

40 A.1.48.2. 5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 198,44.

A.1.49. 6-cloro-N-(2-(5-cloro-7-metil-6H-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil)-pirimidin-4-amina

45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5-cloro-7-metil-6H-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 366,87.

A.1.49.1. 2-(5-cloro-7-metil-6H-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5-cloro-7-metil-6H-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol; LC-MS A: $t_R = 0,59$ minutos; $[M+H]^+ = 253,09$.

A.1.49.2. 5-cloro-7-metil-6H-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 5-cloro-6-nitro-benzo-[d][1,3]-dioxol; LC-MS A: $t_R = 0,85$ minutos; $[M+H]^+ = 210,26$.

A.1.50. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,94$ minutos; $[M+H]^+ = 369,08$.

10 A.1.50.1. 2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,61$ minutos; $[M+H]^+ = 257,15$.

A.1.50.2. 7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-nitro-benceno; LC-MS A: $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+ = 214,22$.

A.1.51. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,96$ minutos; $[M+H]^+ = 373,02$.

A.1.51.1. 2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,66$ minutos; $[M+MeCN]^+ = 302,24$.

A.1.51.2. 7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metil)-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoro-metil)-benceno; LC-MS A: $t_R = 0,91$ minutos; $[M+H]^+ = 218,17$.

25 A.1.52. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+ = 388,79$.

A.1.52.1. 2-(7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,68$ minutos; $[M+MeCN]^+ = 317,90$.

A.1.52.2. 7-fluoro-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoro-metoxi)-benceno; LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[M+MeCN]^+ = 274,26$.

A.1.53. 6-cloro-N-(2-(6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+ = 373,07$.

A.1.53.1. 2-(6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,65$ minutos; $[M+MeCN]^+ = 261,08$.

40 A.1.53.2. 6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol

Se agrega acetona (7,95 mililitros, 107 milimoles) a una solución de 2,3-dicloro-4-fluoro-anilina (1,93 gramos, 10,7 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20 mililitros). Se agregan acetato de paladio(II) (0,481 gramos, 2,14 milimoles), y acetato de cobre(II) (5,84 gramos, 32,2 milimoles), y la mezcla se calienta a 85 °C durante 17 horas. La mezcla se concentra, se filtra sobre un tapón de sílice y se enjuaga con dicloro-metano (DCM). El filtrado se lava con

HCl 2 N y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc de 100:0 a 95:5, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (0,52 gramos, 23 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 218,07.

5 **A.1.54. 6-cloro-N-(2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 351,08.

A.1.54.1. 2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 239,16.

A.1.55. 6-cloro-N-(2-(4-etil-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4-etil-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 332,93.

A.1.55.1. 2-(4-etil-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4-etil-7-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 221,06.

A.1.55.2. 4-etil-7-fluoro-2-metil-1H-indol

20 Se agrega $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (39 miligramos, 0,047 milimoles) a una solución desgasificada de 4-bromo-7-fluoro-2-metil-1H-indol (0,432 gramos, 1,89 milimoles), trietil-borano (1M en tetrahidrofurano (THF), 2,27 mililitros, 2,27 milimoles), y Cs_2CO_3 (1,85 gramos, 5,68 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros). Después de agitar 24 horas a reflujo bajo una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y se filtra a través de un filtro Whatmann GF/A. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc, de 100:0 a 95:5. Esto proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,21 gramos, 62 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 178,24.

A.1.56. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-2-metil-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (véase A.1.4.), y 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 333,11.

30 **A.1.57. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-2-metil-pirimidin-4-amina**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (véase A.1.23.), y 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina; LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 349,12.

A.1.58. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-2-metil-pirimidin-4-amina

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (véase A.1.25.), y 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina; LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 349,13.

A.1.59. 6-cloro-N-(2-(6-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 334,95.

A.1.59.1. 2-(6-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6-cloro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 223,18.

A.1.59.2. 6-cloro-2,4-dimetil-1H-indol

45 A una solución de 5-cloro-2-yodo-3-metil-anilina (325 miligramos, 1,21 milimoles), PEPPSI-IPr (50,5 miligramos, 0,0729 milimoles), y *tert*-butóxido de sodio (193 miligramos, 1,94 milimoles) en tolueno (4 mililitros), se le agrega 2-bromo-propeno (0,136 mililitros, 1,52 milimoles). La mezcla se calienta a 175 °C durante 15 minutos en el reactor de microondas, entonces a 215 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y se

purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/DCM 1:0 a 3:1. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (71 miligramos, 33 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 180,29.

A.1.60. 6-cloro-N-(2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 336,96.

A.1.60.1. 2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 5,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; $[M+H]^+$ = 226,20.

10 **A.1.60.2. 5,7-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 2,4-difluoro-5-nitro-tolueno; LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; sin ionización.

A.1.61. 6-cloro-N-(2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 341,10.

A.1.61.1. 2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 229,07.

A.1.61.2. 4,6,7-trifluoro-2-metil-1H-indol

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción Bartoli descrita anteriormente, para la preparación de A.1.42.2., utilizando 1,2,5-trifluoro-3-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; sin ionización.

A.1.62. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-amina

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (véase A.1.23.), y 4,6-dicloro-2-trifluoro-metil-pirimidina; LC-MS A: t_R = 1,00 minutos; $[M+H]^+$ = 403,07.

A.1.63. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (véase A.1.4.), y 4,6-dicloro-2-trifluoro-metil-pirimidina; LC-MS A: t_R = 1,01 minutos; $[M+H]^+$ = 386,87.

30 **A.1.64. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 1-(2-amino-etil)-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 346,09.

A.1.64.1. 1-(2-amino-etil)-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

- 35 Una solución de (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo (330 miligramos, 0,99 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se trata con ácido trifluoro-acético (TFA) (0,77 mililitros, 9,9 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como la sal de trifluoro-acetato (0,235 gramos, 100 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,57 minutos; $[M+H]^+$ = 234,19.

A.1.64.2. (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

- 40 Una solución de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (1,12 gramos, 5,59 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (25 mililitros), se trata a 0 °C con NaH (al 60 por ciento en aceite, 269 miligramos, 6,72 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces una solución de N-Boc-2-bromo-etil-amina (1,36 gramos, 5,87 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agrega por goteo, y la mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga con agua, y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc, de 100:0 a 70:30, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (330 miligramos, 18 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 334,15.
- 45

A.1.64.3. 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo,

A una solución de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (2,65 gramos, 12,7 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (40 mililitros) a 0 °C, se le agregan por goteo una solución de cloruro cianúrico (3,59 gramos, 19,1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas mientras que alcanza la temperatura ambiente, entonces se trata con agua (50 mililitros), y se agita durante 30 minutos. Se diluye con agua, y se extrae con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con Na₂CO₃ saturado, salmuera y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,32 gramos, 96 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; [M+H]⁺ = 189,13.

A.1.64.4. 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida

El ácido 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (2,79 gramos, 13,3 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), bajo N₂. Se agregan N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 gota), y cloruro de tionilo (3,5 mililitros, 48 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se pone a reflujo durante 1 hora, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, entonces a 0 °C. Se agrega por goteo solución de amonio al 25 por ciento (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El residuo sólido se lava con agua, y se seca bajo un alto vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,65 gramos, 95 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; [M+H]⁺ = 207,11.

A.1.65. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 1-(2-amino-etil)-6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 330,15.

A.1.65.1. 1-(2-amino-etil)-6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

Una solución de (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo (1,75 gramos, 5,51 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se trata con ácido trifluoro-acético (TFA) (4,27 mililitros, 55,1 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como la sal de trifluoro-acetato (1,2 gramos, 100 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,58 minutos; [M+H]⁺ = 218,24.

A.1.65.2. (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo (véase A.1.64.2.), utilizando 6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺ = 318,15.

A.1.65.3. 6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (véase A.1.64.3.), utilizando 6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS D: t_R = 1,00 minutos; [M-H]⁺ = 172,96.

A.1.65.4. 6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (véase A.1.64.4.), utilizando ácido 6-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS D: t_R = 0,77 minutos; [M-H]⁺ = 191,14.

A.1.66. 6-cloro-N-(2-(4,6-difluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,6-difluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺ = 336,99.

A.1.66.1. 2-(4,6-difluoro-2,5-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,6-difluoro-2,5-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; [M+H]⁺ = 225,32.

A.1.66.2. 4,6-difluoro-2,5-dimetil-1H-indol

Una solución de 4,6-difluoro-2,5-dimetil-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol (9,50 gramos, 23,7 milimoles) en metanol (MeOH) (80 mililitros), se trata con NaOH 32 por ciento (7 mililitros, 237 milimoles). La mezcla de reacción se pone a reflujo o/n, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se divide entre agua y EtOAc, la capa acuosa se vuelve a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/tolueno 1:0 a 3:2, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café claro (4,29 gramos, 99 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 182,23.

A.1.66.3. 4,6-difluoro-2,5-dimetil-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol

La di-isopropil-amina (5,82 mililitros, 41,2 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (THF) seco (125 mililitros), a temperatura ambiente bajo Argón. La solución se enfría hasta 0 °C y se le agregan por goteo n-butil-litio (2,5M solución en hexanos, 17,2 mililitros, 42,9 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se enfría hasta -78 °C. Se disuelve 4,6-difluoro-1-(fenil-sulfonyl)-1H-indol (10,6 gramos, 34,3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (80 mililitros), y esta solución, se le agregan por goteo a -78 °C en la solución de LDA recién preparada durante un período de tiempo de 30 minutos. Entonces se deja calentar hasta 0 °C más de 30 minutos. La solución se enfría nuevamente hasta -78 °C y se le agregan por goteo yodo-metano (4,32 mililitros, 68,7 milimoles), y lentamente se deja alcanzar la temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se vierte sobre hielo y se trata con solución saturada de NH₄Cl. El tetrahidrofurano (THF) se remueve bajo presión reducida, el residuo se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/DCM 1:0 a 17:3, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,50 gramos, 80 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺ = 322,65.

A.1.66.4. 4,6-difluoro-1-(fenil-sulfonyl)-1H-indol

El NaH (1,55 gramos, 38,8 milimoles) se agrega en porciones una solución de 4,6-difluoro-indol (5,00 gramos, 31 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (120 mililitros) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 15 minutos a esta temperatura. Entonces se le agregan por goteo cloruro de benceno-sulfonyl (4,81 mililitros, 37,2 milimoles), y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Unos cuantos mililitros de hielo, se le agregan al agua para neutralizar el residuo de NaH y PhSO₂Cl, entonces se concentra al vacío. El residuo se diluye en EtOAc, y se lava con NaHCO₃ 1 N y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío. Finalmente, el producto crudo se filtra a través de un cojín de gel de sílice utilizando dicloro-metano (DCM) como el disolvente, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,08 gramos, 100 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; sin ionización.

A.1.67. 6-cloro-N-(2-(7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; [M+H]⁺ = 353,05.

A.1.67.1. 2-(7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 minutos; [M+H]⁺ = 241,13.

A.1.67.2. 7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.42.2. descrita anteriormente, utilizando 2-cloro-1-fluoro-5-metil-3-nitro-benceno; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺ = 198,24.

A.1.67.3. 2-cloro-1-fluoro-5-metil-3-nitro-benceno

Se agregan Cs₂CO₃ (487 miligramos, 1,48 milimoles), y K₂CO₃ (409 miligramos, 2,96 milimoles) a una solución desgasificada de 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-3-nitro-benceno (380 miligramos, 1,48 milimoles) en 1,4-dioxano (50 mililitros), a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. Entonces se agregan Pd(PPh₃)₄ (171 miligramos, 0,15 milimoles), y trimetil-boroxina (0,21 mililitros, 1,48 milimoles). La mezcla heterogénea naranja resultante se agita un reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se diluye con agua (30 mililitros), y se extrae con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros, 2 veces). Los extractos combinados se lavan con salmuera (50 mililitros), se seca sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/DCM de 90/10 a 0/100. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color naranja (187 miligramos, 63 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; sin ionización.

A.1.67.4. 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-3-nitro-benceno

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol (500 miligramos, 2,06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (5 mililitros) a -30/40 °C, se le agrega cloruro de oxalilo (0,35 mililitros, 4,11 milimoles, 2 equivalentes), por goteo. La mezcla heterogénea blanca resultante se agita entonces durante 15 minutos a -40 °C, y se calienta hasta 80 °C durante 4 horas 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente. Se agregan sucesivamente hielo y agua (20 mililitros) y la mezcla se agita además durante 20 minutos. El precipitado amarillo se recolecta mediante filtración, y se seca bajo un alto vacío (HV), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (418 miligramos, 79 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; sin ionización.

A.1.68. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

Una solución de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo (7,98 gramos, 17,9 milimoles) en HCl (4 N en dioxano, 75 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo se divide entre dicloro-metano (DCM) y solución

saturada acuosa de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (6,3 gramos, cuantitativo); LC-MS A: $t_R = 0,87$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,08$.

A.1.68.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 5 A una solución de (2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo (9,00 gramos, 27 milimoles) en dioxano (220 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregan en porciones NaH (al 60 por ciento en aceite, 4,86 gramos, 121 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, entonces se le agregan en porciones 4,6-dicloro-pirimidina (9,25 gramos, 62,1 milimoles), y la mezcla se calienta y se agita a 95 °C durante la noche. Bajo un baño de enfriamiento de hielo, la mezcla se apaga cuidadosamente mediante la adición por goteo de agua (50 mililitros). El disolvente orgánico se remueve al vacío, entonces el residuo acuoso se extrae una vez con dicloro-metano (DCM), entonces dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con Hept/EtOAc, 19:1 a 9:1, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,98 gramos, 66 por ciento); LC-MS A: $t_R = 1,05$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,05$.

15 **A.1.68.2. (2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo (véase A.1.64.2.), utilizando 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: $t_R = 0,91$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334,14$.

A.1.68.3. 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (véase A.1.64.3.), utilizando 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS DA: $t_R = 0,81$ minutos; sin ionización.

A.1.68.4. 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (véase A.1.64.4.), utilizando ácido 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS D: $t_R = 0,63$ minutos; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 250,21$.

25 **A.1.69. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: $t_R = 0,85$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,08$.

A.1.69.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo (véase A.1.68.1.), utilizando (2-(2-ciano-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: $t_R = 1,03$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,08$.

A.1.69.2. (2-(2-ciano-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de (2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo (véase A.1.64.2.), utilizando 4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: $t_R = 0,90$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,08$.

A.1.70. 6-cloro-N-(2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,94$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369,07$.

A.1.70.1. 2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,63$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257,19$.

A.1.70.2. 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

- 45 El 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbaldehído (355 miligramos, 1,56 milimoles) se disuelve en DEG (16 mililitros). Entonces se agregan hidróxido de potasio (438 miligramos, 7,8 milimoles), y monohidrato de hidrazina (0,247 mililitros, 7,8 milimoles) y la mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua, se extrae con EtOAc (3 veces), y la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre MgSO_4 . Los disolventes se remueven al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc de 1:0 a 90:10), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (233 miligramos, 70 por ciento). LC-MS E: $t_R = 1,06$ minutos; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 212,07$.

A.1.70.3. 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbaldehído

El (6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanol (406 miligramos, 1,77 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y se le agregan en porciones óxido de manganeso(IV) (1367 miligramos, 14,1 milimoles). La mezcla se pone a reflujo durante la noche. Entonces se filtra sobre un cojín de Celite y se lava muy bien con AcOEt caliente (60 °C). El filtrado se evaporó, el residuo se seca al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café claro (355 miligramos, 88 por ciento). LC-MS E: t_R = 0,97 minutos; $[M-H]^+$ = 226,02.

A.1.70.4. (6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanol

El 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (211 miligramos, 0,82 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (THF) seco (4 mililitros), y se enfría hasta -20 °C, entonces se agrega por goteo hidruro de litio y aluminio (solución 2M en tetrahidrofurano (THF), 0,82 mililitros, 1,64 milimoles), y las mezclas se agita durante la noche, dejando que la temperatura se levante lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se enfría hasta 0 °C y cuidadosamente se apagó con 66,4 microlitros de agua, 132,8 microlitros de NaOH al 10 por ciento y entonces 199,2 microlitros de agua. La mezcla se filtra sobre un cojín de Celite, se enjuaga con dicloro-metano (DCM), y se concentra, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS E: t_R = 0,86 minutos; $[M-H]^+$ = 228,08.

A.1.70.5. 6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo

A una solución de metanol (MeOH) seco (10 mililitros), y metóxido de sodio (30 por ciento solución en metanol (MeOH), 5,4M, 4,48 mililitros, 20,1 milimoles) a -20 °C, se le agrega por goteo una solución de 4-cloro-5-fluoro-2-metoxi-benzaldehído (1013 miligramos, 5,03 milimoles), y metilo 2-azidoacetato (2,02 mililitros, 20,1 milimoles) en metanol (MeOH) seco (5 mililitros). La mezcla se agita a -20 °C durante 3 horas, entonces a 0 °C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de la reacción se remueve bajo presión reducida. El residuo se divide entre xilenos (20 mililitros), y agua. La fase acuosa se vuelve a extraer una vez con xilenos. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se filtran. El filtrado se pone a reflujo durante la noche. (170 °C), se enfría hasta la temperatura ambiente y un baño de hielo se coloca para ayudar a precipitar el producto. El producto se filtra, y se seca bajo un alto vacío (sólido blanco, 636 miligramos, 49 por ciento). LC-MS E: t_R = 1,05 minutos; $[M-H]^+$ = 256,04.

A.1.71. 6-cloro-N-(2-(4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,99 minutos; $[M+H]^+$ = 373,06.

A.1.71.1. 2-(4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,67 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 302,12.

A.1.71.2. 4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-1H-indol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.2. descrita anteriormente, utilizando 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído; LC-MS E: t_R = 1,19 minutos; $[M-H]^+$ = 216,02.

A.1.71.3. 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-carbaldehído

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.3. descrita anteriormente, utilizando (4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-il)-metanol; LC-MS E: t_R = 1,06 minutos; $[M-H]^+$ = 229,97.

A.1.71.4. (4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-il)-metanol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.4. descrita anteriormente, utilizando 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo; LC-MS E: t_R = 0,98 minutos; $[M-H]^+$ = 232,02.

A.1.71.5. 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.5. descrita anteriormente, utilizando 2,4-dicloro-5-fluoro-benzaldehído; LC-MS E: t_R = 1,18 minutos; $[M-H]^+$ = 260,01.

A.1.72. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 330,10.

A.1.72.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-1H-

indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; $[M+H]^+$ = 430,07.

A.1.72.2. (2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 318,13.

5 **A.1.72.3. 7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (véase A.1.64.3.), utilizando 7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización.

A.1.72.4. 7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 7-fluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS D: t_R = 0,67 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 234,19.

A.1.73. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; $[M+H]^+$ = 316,07.

A.1.73.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,04 minutos; $[M+H]^+$ = 416,05.

A.1.73.2. (2-(2-ciano-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 7-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 304,12.

20 **A.1.73.3. 7-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS E: t_R = 0,91 minutos; $[M-H]^+$ = 159,05.

A.1.73.4. 7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 220,19.

A.1.74. 4,6-dicloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(4,6-dicloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 365,95.

A.1.74.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(4,6-dicloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(4,6-dicloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 353,90.

A.1.74.2. (2-(4,6-dicloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 304,12.

35 **A.1.74.3. 4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.1.74.4. 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamida

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 270,07.

A.1.75. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 348,05.

A.1.75.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+ = 448,03$.

A.1.75.2. (2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: $t_R = 0,95$ minutos; $[M+H]^+ = 336,12$.

A.1.75.3. 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: $t_R = 0,85$ minutos; sin ionización.

10 A.1.75.4. 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: $t_R = 0,71$ minutos; $[M+MeCN]^+ = 252,16$.

A.1.75.5. Ácido 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico

- 15 Una solución de 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2,200 miligramos, 9,77 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros), y metanol (MeOH) (25 mililitros), se trata a temperatura ambiente con NaOH 1 N (25 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos, entonces los disolventes orgánicos se remueven bajo presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc (3 veces). La fase acuosa entonces se acidifica con HCl 2 N, y se extrae con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, salmuera, se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un polvo ocre pálido (1,50 gramos, 73 por ciento); LC-MS E: $t_R = 0,48$ minutos; $[M-H]^+ = 210,06$.
- 20

A.1.75.6. 5,6-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.5. Utilizando 3,4-difluoro-2-metil-benzaldehído; LC-MS A: $t_R = 0,87$ minutos; sin ionización.

A.1.76. 6-cloro-N-(2-(3-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(3-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina; LC-MS A: $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+ = 305,05$.

A.1.76.1. 2-(3-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1.1. descrita anteriormente, utilizando 3-fluoro-2-metil-1H-indol; LC-MS A: $t_R = 0,55$ minutos; $[M+H]^+ = 193,29$.

30 A.1.77. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-3-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-3-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+ = 316,06$.

A.1.77.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-3-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-3-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+ = 416,11$.

A.1.77.2. (2-(2-ciano-3-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 3-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+ = 304,13$.

A.1.77.3. 3-fluoro-1H-indol-2-carbonitrilo

- 40 A una solución de 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carbonitrilo (1782 miligramos, 5,67 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (THF) (57 mililitros), se le agrega una solución de fluoruro de tetrabutil-amonio (1M en tetrahidrofurano (THF), 8,5 mililitros, 8,5 milimoles). La mezcla resultante se pone a reflujo durante 45 minutos, se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (50 mililitros), se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mililitros), y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EA-hept 0:1 a 1:4), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (655 miligramos, 72 por ciento); LC-MS A: $t_R = 0,81$ minutos; sin ionización.
- 45

A.1.77.4. 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; sin ionización.

A.1.77.5. 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carboxamida

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M-H]^+$ = 333,10.

A.1.77.6. Ácido 3-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carboxílico

- 10 El n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 4,3 mililitros, 6,9 milimoles) se agregan por goteo a una solución fría de tosilato de 3-fluoro-indol (2,000 miligramos, 6,57 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (24 mililitros) a -75 °C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se burbujea un exceso de gas de CO₂ seco (preparado mediante la adición de hielo seco sobre tolueno, y el gas formado se agrega a la mezcla por medio de una aguja) a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos a -75 °C. Entonces se remueve el baño de enfriamiento y la mezcla se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentra a sequedad. El sólido blanco obtenido se disuelve en agua (25 mililitros), y la solución acuosa se extrae con EtOAc (25 mililitros). La capa acuosa se acidifica (hasta un pH = 1) con HCl 2 N y se extrae dos veces con EtOAc (15 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a sequedad, para dar el ácido crudo del título como un sólido grisáceo (2,124 gramos, 97 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; $[M-H]^+$ = 333,99.

A.1.78. 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil-1,1,2,2-d4)-pirimidin-4-amina

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.1. descrita anteriormente, utilizando 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1,1,2,2-d4-1-amina; LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 339,12.

A.1.78.1. 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1,1,2,2-d4-1-amina

- 25 1-(2-bromo-etil-1,1,2,2-d4)-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol (373 miligramos, 1,18 milimoles) se disuelve en amoníaco (7 N en MeOH, 4,5 mililitros, 29,6 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 2 horas en el reactor de microondas. Se agregan NH₄OH (25 por ciento, 2 mililitros), y EtOH (3 mililitros) y la mezcla se calienta a 140 °C durante 3 horas. Después de enfriarse el producto crudo se trata con salmuera (15 mililitros), y se extrae con EtOAc (20 mililitros, 3 veces). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (DCM/MeOH (NH₃ al 0,5 por ciento) 1:0 a 19:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido color beige (258 miligramos, 96 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,56 minutos; $[M+H]^+$ = 227,25.

30 A.1.78.2. 1-(2-bromo-etil-1,1,2,2-d4)-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

- 35 El NaH (100 miligramos, 2,51 milimoles) se agrega en porciones una solución de 7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol (300 miligramos, 1,67 milimoles) en 7 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 minutos entonces se le agrega 1,2-dibromo-etan-d4 (0,219 mililitros, 2,51 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), por goteo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega NaH (100 miligramos, 2,51 milimoles), y después de 15 minutos a temperatura ambiente se agrega 1,2-dibromo-etan-d4 (0,51 mililitros, 5,86 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega NaH (100 miligramos, 2,51 milimoles), y después de 15 minutos a temperatura ambiente se agrega 1,2-dibromo-etan-d4 (0,51 mililitros, 5,86 milimoles, 3,5 equivalentes), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces se apaga a 0 °C con H₂O (20 mililitros), y se extrae dos veces con dicloro-metano (DCM), se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc, 1:0 a 19:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (373 miligramos, 77 por ciento); LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 292,21.

A.1.79. 4-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-6,7-difluoro-1H-indol-2-carbonitrilo

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-1H-indol-1-il)-etil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 368,02.

A.1.79.1. (2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-1H-indol-1-il)-etil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,08 minutos; $[M+H]^+$ = 467,99.

A.1.79.2. (2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *tert*-butilo

- 50 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 381,97.

A.1.79.3. 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; sin ionización.

A.1.79.4. 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida

- 5 A una solución de 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (500 miligramos, 2,04 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agrega amoníaco (7 N solución en MeOH, 8,73 mililitros, 61,1 milimoles), y NaCN (9,98 miligramos, 0,204 milimoles), y esta solución se calienta en un frasco sellado a 130 °C durante 10 hora en el reactor de microondas. Los disolventes se remueven bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color café claro (0,510 gramos, cuantitativo); LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 271,93.

10 A.1.79.5. 4-cloro-6,7-difluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.5. Utilizando 2-cloro-4,5-difluoro-benzaldehído; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; sin ionización.

A.1.80. 4-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (2-(4-cloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 332,03.

A.1.80.1. (2-(4-cloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(4-cloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; $[M+H]^+$ = 432,02.

A.1.80.2. (2-(4-cloro-2-ciano-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 4-cloro-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 320,08.

A.1.80.3. 4-cloro-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 4-cloro-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; sin ionización.

25 A.1.80.4. 4-cloro-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 4-cloro-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 236,14.

A.1.81. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 348,11.

A.1.81.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,07 minutos; $[M+H]^+$ = 448,11.

A.1.81.2. (2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; $[M+H]^+$ = 336,12.

A.1.81.3. 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS E: t_R = 1,01 minutos; $[M-H]^+$ = 191,15.

40 A.1.81.4. 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 252,23

A.1.81.5. Ácido 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.75.5. Utilizando 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2 de

metilo; LC-MS E: t_R = 0,47 minutos; $[M-H]^+$ = 210,08

A.1.81.6. 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.5. Utilizando 4,5-difluoro-2-metil-benzaldehído; LC-MS E: t_R = 1,04 minutos; $[M-H]^+$ = 224,10

5 **A.1.82. 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68. Utilizando (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 364,12.

A.1.82.1. (6-cloro-pirimidin-4-il)-(2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.1. Utilizando (2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo; LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; $[M+H]^+$ = 464,1.

A.1.82.2. (2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.68.2. Utilizando 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo; LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 352,16.

A.1.82.3. 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.3. Utilizando 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida; LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización.

A.1.82.4. 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.64.4. Utilizando ácido 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2-carboxílico; LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 268,23

20 **A.1.82.5. Ácido 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.75.5. Utilizando 6,7-difluoro-4-metil-1H-indol-2 de metilo; LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; sin ionización

A.1.82.6. 6,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de A.1.70.5. Utilizando 4,5-difluoro-2-metoxi-benzaldehído; LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización

A.2. Síntesis del ácido borónico derivados de la fórmula (III)

A.2.1. Ácido (4-fluoro-5-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-il)-borónico

30 A una solución de di-isopropil-amina (0,815 mililitros, 5,76 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a -78 °C, se le agregan por goteo *n*-butil-litio (2,5M en hexanos, 2,3 mililitros, 5,76 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a -78 °C entonces se calienta a 0 °C durante 30 minutos, entonces se enfría nuevamente hasta -78 °C. Se le agrega por goteo una solución de 3-fluoro-2-tiofenocarboxilato de metilo (615 miligramos, 3,84 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y la mezcla de reacción resultante se agita durante 10 minutos a -78 °C, entonces se le agrega por goteo una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 mililitros, 5,76 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 15 minutos a -78 °C, entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora. Se agrega HCl 1 N (30 mililitros), y la mezcla se extrae con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y el disolvente se remueve al vacío, para proporcionar un sólido amarillo pálido (800 miligramos, 100 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,62 minutos; sin ionización.

A.2.2. Ácido (4-etil-5-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-il)-borónico

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis de ácido (4-fluoro-5-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-il)-borónico (véase A.2.1.), utilizando 3-etil-tiofen-2-carboxilato de metilo; LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; sin ionización.

A.2.3. 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol

45 Una solución de 4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol (1,72 gramos, 7,71 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (2,94 gramos, 11,6 milimoles), acetato de potasio (2,27 gramos, 23,1 milimoles), y aducto de dicloro-metano de dicloro-(1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno) paladio(II) (378 miligramos, 0,463 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (30 mililitros), se calienta a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un cojín de Celite, el filtrado se concentra, y se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con

dicloro-metano (DCM) /MeOH (100:0 a 97:3), para proporcionar el compuesto del título como un polvo verdoso (1,01 gramos, 48 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; $[M+H]^+$ = 271,14.

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de A.2.3. descrita anteriormente, se sintetizan los siguientes derivados de ácido borónico, empezando a partir de los haluros comercialmente disponibles correspondientes (véase la Tabla 3).

5

Tabla 3: Derivados de ácido borónico A.2.4. - A.2.44.

n.º	Compuesto	t_R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z $[M+H]^+$
A.2.4.	Ácido 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxílico	0,97 (A)	316,27
A.2.5.	Ácido 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,83 (A)	312,97
A.2.6.	Ácido 2-(difluoro-metoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,37 (E)	313,11
A.2.7.	2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,65 (A)	285,22
A.2.8.	Ácido 3-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxazol-2-il)-propanoico	0,83 (A)	344,05
A.2.9.	Ácido 3-(4-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxazol-2-il)-propanoico	0,83 (A)	358,12
A.2.10.	1-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,63 (A)	284,92
A.2.11.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isotiazol	0,97 (A)	288,11
A.2.12.	2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxazol	0,92 (A)	286,18
A.2.13.	5-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-pirazol	0,84 (A)	285,21
A.2.14.	3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol	0,92 (A)	272,16
A.2.15.	1-metil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-pirazol	0,89 (A)	285,26

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M+H] ⁺
A.2.16.	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo-[d]-imidazol	0,85 (A)	313,21
A.2.17.	Ácido 2-(etil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,84 (A)	292,26
A.2.18.	Ácido 2-(pirrolidin-1-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,72 (A)	318,14
A.2.19.	Ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,91 (A)	359,08
A.2.20.	2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona	0,84 (A)	274,11
A.2.21.	2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona	0,87 (A)	288,16
A.2.22.	2-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona	0,90 (A)	302,14
A.2.23.	2-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-1-ona	0,93 (A)	316,14
A.2.24.	2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencen-sulfonamida	0,47 (F)	Sin ionización
A.2.25.	Ácido 2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,85 (A)	Sin ionización
A.2.26.	Ácido 2-cloro-6-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,38 (E)	309,05
A.2.27.	Ácido 2-(<i>terc</i> -butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,61 (E)	303,21
A.2.28.	Ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-((2,2,2-trifluoro-etil)-amino)-benzoico	0,90 (A)	346,18

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M+H] ⁺
A.2.29.	3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona	0,83 (A)	330,01
A.2.30.	Ácido 2-etil-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,87 (A)	Sin ionización
A.2.31.	Ácido 2-fluoro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,84 (A)	Sin ionización
A.2.32.	Ácido 2-metoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,80 (A)	293,16
A.2.33.	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida	0,86 (A)	Sin ionización
A.2.34.	N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida	0,92 (A)	Sin ionización
A.2.35.	N,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencen-sulfonamida	0,92 (A)	Sin ionización
A.2.36.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol-3-amina	0,84 (A)	287,11
A.2.37.	Ácido 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxílico	0,89 (A)	299,08
A.2.38.	Ácido 2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,86 (A)	330,18
A.2.39.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxazol-2-amina	0,68 (A)	287,20
A.2.40.	Ácido 2-(tiometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,96 (A)	309,18
A.2.41.	Ácido 2-ciclobutoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,91 (A)	319,11

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos de MS m/z [M+H] ⁺
A.2.42.	4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-tiazol-2-carboxilato de etilo	1,01 (A)	360,00
A.2.43.	3-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de metilo	1,00 (A)	344,17
A.2.44.	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxilato de metilo	0,95 (A)	302,23

A.2.45. 2-(tiopropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de propilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-(tiopropil)-benzoato de propilo. LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; [M+H]⁺ = 365,04.

A.2.45.1. 4-bromo-2-(tiopropil)-benzoato de propilo

- 5 Se agregan por goteo yoduro de propilo (1,51 mililitros, 15,3 milimoles) a una solución a 0 °C de ácido 4-bromo-2-sulfanil-benzoico (1,50 gramos, 6,11 milimoles), y Cs₂CO₃ (4,18 gramos, 12,8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (60 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0 °C, y entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se apaga con agua, entonces, se le agrega EtOAc y capas se separan. La
- 10 capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,66 gramos, 86 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,04 minutos; sin ionización.

A.2.46. 2-(isotiopropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de isopropilo

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-(isotiopropil)-benzoato de isopropilo. LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; [M+H]⁺ = 365,21.

A.2.46.1. 4-bromo-2-(isotiopropil)-benzoato de isopropilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.45.1., utilizando yoduro de isopropilo. LC-MS A: t_R = 1,04 minutos; sin ionización.

A.2.47. 2-(isotiobutil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de isopropilo

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-(isotiobutil)-benzoato de isobutilo. LC-MS A: t_R = 1,12 minutos; [M+H]⁺ = 393,26.

A.2.47.1. 4-bromo-2-(isotiobutil)-benzoato de isopropilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.45.1., utilizando 1-yodo-2-metil-propano. LC-MS A: t_R = 1,09 minutos; [M+H]⁺ = 345,06.

A.2.48 2-(ciclotiobutil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de ciclobutilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-(ciclotiobutil)-benzoato de ciclobutilo. LC-MS A: t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺ = 389,26.

A.2.48.1. 4-bromo-2-(ciclotiobutil)-benzoato de ciclobutilo

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.45.1., utilizando bromo-ciclobutano. LC-MS A: t_R = 1,07 minutos; sin ionización.

A.2.49. Ácido 2-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-isobutil-benzoico. LC-MS F: t_R = 0,48 minutos; $[M-H]^+$ = 303,26.

A.2.49.1. Ácido 4-bromo-2-isobutil-benzoico

- 5 El ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (2,00 gramos, 9,13 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (THF) seco (15 mililitros) en un matraz de fondo redondo con pistola de calor seco de 100 mililitros bajo N_2 . La solución se enfría hasta 0 °C y se le agrega por goteo bromuro de isobutil-magnesio (2M en Et_2O , 13,7 mililitros, 27,4 milimoles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega por goteo EtOH (10 mililitros). Después de agitar durante 5 minutos, los disolventes se remueven bajo presión reducida. El residuo se divide entre EtOAc y NaOH 1 N. La fase acuosa se vuelve a extraer con EtOAc (2 veces). La fase acuosa entonces se acidifica con HCl 1 N y se extrae 3 veces con EtOAc. Estos extractos se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida. El residuo se tritura en EtOAc, el sólido se filtra, se lava con EtOAc, y se seca, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (0,756 gramos, 32 por ciento). LC-MS F: t_R = 0,51 minutos; $[M-H]^+$ = 257,15.

A.2.50. ácido 2-isopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-isopentil-benzoico. LC-MS F: t_R = 0,52 minutos; $[M-H]^+$ = 317,25.

A.2.50.1. Ácido 4-bromo-2-isopentil-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.49.1., empezando con bromuro de isopentil-magnesio. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización.

- 20 **A.2.51. Ácido 2-cloro-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-cloro-6-propil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; sin ionización.

A.2.51.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-propil-benzoico

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.49.1., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-cloro-benzoico y cloruro de propil-magnesio. LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; sin ionización.

A.2.52. Ácido 2-fluoro-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propil-benzoico. LC-MS E: t_R = 0,48 minutos; $[M-H]^+$ = 307,11.

A.2.52.1. Ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propil-benzoico

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.49.1., empezando con ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico y cloruro de propil-magnesio. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización.

A.2.53. Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-cloro-6-etoxi-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 327,03.

- 35 **A.2.53.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-etoxi-benzoico**

A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-cloro-benzoico (1,175 gramos, 4,64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (8 mililitros), se le agrega en porciones NaH (suspensión al 60 por ciento en aceite, 408 miligramos, 10,2 milimoles). Una vez que se termina desprendimiento de gas, se le agregan por goteo una solución de EtOH seco, (0,297 mililitros, 5,1 milimoles) en 3 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF) seca. La mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C, se agita durante 1 hora, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se vierte en agua. El pH se ajusta a 3 con HCl 1 N y entonces se extrae tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran al vacío, para proporcionar cuantitativamente, el producto deseado como un sólido color beige. LC-MS F: t_R = 0,43 minutos; $[M-H]^+$ = 278,97.

A.2.54. Ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; $[M+H]^+$ = 311,03.

A.2.54.1. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., empezando con ácido 4-

bromo-2,6-difluoro-benzoico. LC-MS F: t_R = 0,49 minutos; $[M-H]^+$ = 261,07.

A.2.55. Ácido 2-cloro-6-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-cloro-6-propoxi-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 341,21.

5 **A.2.55.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-propoxi-benzoico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., con propanol en lugar de etanol. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; sin ionización.

A.2.56. Ácido 2-fluoro-6-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propoxi-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 325,14.

A.2.56.1. Ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propoxi-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.55.1., empezando con ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico. LC-MS E: t_R = 0,45 minutos; $[M-H]^+$ = 274,93.

A.2.57. Ácido 2-etoxi-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-etoxi-6-metil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 293,16.

A.2.57.1. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-metil-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; sin ionización.

20 **A.2.58. Ácido 2-etoxi-6-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-etoxi-6-etil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 321,08.

A.2.58.1. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-etil-benzoico

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., empezando con ácido 4-bromo-2-etil-6-fluoro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; sin ionización.

A.2.59. Ácido 2-etoxi-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-etoxi-6-propil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 335,11.

A.2.59.1. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-propil-benzoico

30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 286,98.

A.2.60. Ácido 2-metoxi-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-metoxi-6-propil-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 321,12.

35 **A.2.60.1. Ácido 4-bromo-2-metoxi-6-propil-benzoico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., empezando con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propil-benzoico y metanol (MeOH). LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 315,99.

A.2.61. 2-(ciclopentiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 5-bromo-2-(ciclopentiloxi)-benzoato de metilo. LC-MS A: t_R = 1,01 minutos; $[M+H]^+$ = 347,15.

A.2.61.1. 5-bromo-2-(ciclopentiloxi)-benzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzato de metilo (2,00 gramos, 8,4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), se le agregan bromo-ciclobutano (1,01 mililitros, 9,24 milimoles), y K_2CO_3 (1,74 gramos, 12,6 milimoles).

La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 19 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente, y se divide entre agua y Et₂O. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua adicional, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con Heptano/DCM (100:0 a 40:60) hasta el producto como un aceite incoloro (1,88 gramos, 75 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺ = 298,89.

A.2.62. Ácido 2-cloro-6-(etil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-cloro-6-(etil-amino)-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; [M+H]⁺ = 326,07.

A.2.62.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-(etil-amino)-benzoico

Un frasco para microondas se carga con ácido 4-bromo-2-fluoro-6-cloro-benzoico (2,00 gramos, 7,89 milimoles), clorhidrato de etil-amina (3,25 gramos, 39,5 milimoles), trietil-amina (5,49 mililitros, 39,5 milimoles), y piridina (12 mililitros). Se purga con N₂, se tapa y se calienta en el reactor de microondas (MW) a 150 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se acidifica con HCl 1 N. El precipitado se recolecta mediante filtración como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.2.63. Ácido 2-(etil-amino)-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-(etil-amino)-6-fluoro-benzoico. LC-MS F: t_R = 0,17 minutos; [M-H]⁺ = 308,28.

A.2.63.1. Ácido 4-bromo-2-(etil-amino)-6-fluoro-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.62.1., empezando con ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; [M+H]⁺ = 262,00.

A.2.64. 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencen-sulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-etoxi-bencen-sulfonamida. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; [M+H]⁺ = 328,03.

A.2.64.1. 4-bromo-2-etoxi-bencen-sulfonamida

A una suspensión de NaH (60 por ciento, suspensión en aceite, 220 miligramos, 5,51 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (7 mililitros), se le agrega una solución de EtOH seco, (0,505 mililitros, 8,66 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se le agrega por goteo una solución de 4-bromo-2-fluoro-bencen-sulfonamida (1,00 gramos, 3,94 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros), durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y a 70 °C durante 4 horas. La suspensión se vierte en una solución acuosa de HCl (1 N, 20 mililitros) a 0 °C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra para recolectar el precipitado, y el precipitado se lava con agua y hexano, entonces se seca y se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, utilizando heptano/EtOAc con un gradiente desde 100:0 a 70:30. Esto proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (305 miligramos, 28 por ciento). LC-MS F: t_R = 0,74 minutos; [M-H]⁺ = 280,02.

A.2.65. 1-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-2,2,2-trifluoro-etan-1-ol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 1-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-2,2,2-trifluoro-etan-1-ol. LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; sin ionización.

A.2.65.1. 1-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-2,2,2-trifluoro-etan-1-ol

Una solución de 4-bromo-2-etoxi-benzaldehído (500 miligramos, 2,18 milimoles), y (trifluoro-metil)-trimetil-silano (0,395 mililitros, 2,62 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se enfría hasta 0 °C, y se trata con fluoruro de tetrabutil-amonio (1 M en tetrahidrofurano (THF), 0,327 mililitros, 0,327 milimoles). La solución resultante se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita a esta temperatura durante 2 horas, y se apaga con HCl 1 N (10 mililitros, 10 milimoles), 1 equivalente de la mezcla se extrae con Et₂O. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea utilizando Hept/EtOAc, de 100:0 a 90:10. Esto proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (610 miligramos, 93 por ciento). LC-MS F: t_R = 0,93 minutos; [M-H]⁺ = 342,95.

A.2.66. Ácido 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxílico

Se agregan por goteo di-isopropil-amida de litio (2,0 M en tetrahidrofurano (THF)/hexanos, 25 mililitros, 49,6 milimoles) a una solución de ácido 3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (4,00 gramos, 22,5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (130 mililitros) a -78 °C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a -78 °C entonces a 0 °C durante 10 minutos. De

nuevo a -78°C , se le agrega por goteo una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,38 mililitros, 45,1 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (30 mililitros), y la mezcla se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, durante la noche. Se agrega por goteo HCl 2 N (50 mililitros) a 0°C , entonces el tetrahidrofurano (THF) se remueve al vacío, y la mezcla se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y el disolvente se remueve. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando Hept/DCM/EtOAc, 1:0:0 a 0:9:1, como el eluyente. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (5,26 gramos, 78 por ciento). LC-MS A: $t_R = 0,48$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,07$ (ácido borónico, a partir de la hidrólisis del pinacol-éster sobre la columna de LCMS).

5 A.2.67. 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 5-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol. LC-MS A: $t_R = 0,81$ minutos; sin ionización.

10 A.2.68. Ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.66., empezando con ácido 3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico. LC-MS A: $t_R = 0,59$ minutos; sin ionización.

15 A.2.68.1. Ácido 3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico

A la solución de 3-(trifluoro-metil)-tiofeno (0,4 mililitros, 3,68 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 mililitros), a -78°C se le agrega por goteo una solución de butil-litio (1,38M en hexano, 2,93 mililitros, 4,05 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre un exceso de dióxido de carbono en hielo seco triturado fresco. Una vez que la mezcla de reacción vuelve a temperatura ambiente, se agrega HCl 1 N hasta un $\text{pH} < 3$, y la mezcla se extrae con dicloro-metano (DCM) (3 veces). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,72 gramos, cuantitativo). LC-MS A: $t_R = 0,69$ minutos; sin ionización.

20 A.2.69. rac-(R)-3-metil-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 miligramos, 1,39 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros) a -78°C , se le agregan por goteo bis-(trimetil-silil)-amida de sodio (0,6M en tolueno, 2,8 mililitros, 1,67 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Se agregan yodo-metano (0,13 mililitros, 2,09 milimoles), y la mezcla se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trata con agua, y se extrae con dicloro-metano (DCM). Los extractos orgánicos se secan (MgSO_4), y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente lento de Hept/EtOAc 0 a 15 por ciento. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (175 miligramos, 34 por ciento). LC-MS A: $t_R = 0,99$ minutos; sin ionización.

25 A.2.69.1. 1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS A: $t_R = 0,96$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,06$.

30 A.2.70. rac-(R)-3-etil-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.69., utilizando yoduro de etilo. LC-MS A: $t_R = 1,01$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,13$.

35 A.2.71. rac-(R)-1-oxo-3-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.69., utilizando yoduro de propilo. LC-MS A: $t_R = 1,03$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401,99$.

40 A.2.72. rac-(R)-3-isobutil-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.69., utilizando 1-yodo-2-metil-propano. LC-MS F: $t_R = 0,58$ minutos; sin ionización.

45 A.2.73. 2-fluoro-6-(tiometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 4-bromo-2-fluoro-6-(tiometil)-benzoato de metilo. LC-MS A: $t_R = 0,98$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327,11$.

A.2.73.1. 4-bromo-2-fluoro-6-(tiometil)-benzoato de metilo

El yodo-metano (0,113 mililitros, 1,81 milimoles) se agrega por goteo a una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(tiometil)-benzoico (500 miligramos, 1,51 milimoles), y Cs_2CO_3 (492 miligramos, 1,51 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (20 mililitros) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0 °C, y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. Se apagó con agua, entonces se agrega EtOAc y capas se separaron. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, (173 miligramos, 41 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.2.73.2. Ácido 4-bromo-2-fluoro-6-(tiometil)-benzoico

A una suspensión de hidróxido de sodio recién hecho polvo (397 miligramos, 9,92 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) a 0°, se le agrega 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico ácido (2,00 gramos, 8,27 milimoles, 1 equivalente), y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos. Se agregan tiometóxido de sodio (732 miligramos, 9,92 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se lava durante 2 horas. Se apaga con HCl 2 N, y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran, y se concentran bajo presión reducida, para dar el producto crudo cuantitativamente como un aceite color amarillo. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; sin ionización.

A.2.74. 2-cloro-6-(tiometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 4-bromo-2-fluoro-6-(tiometil)-benzoato de metilo. LC-MS A: t_R = 1,00 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 343,14.

A.2.74.1. 4-bromo-2-cloro-6-(tiometil)-benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.73.1., utilizando ácido 4-bromo-2-cloro-6-(tiometil)-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; sin ionización.

A.2.74.2. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-(tiometil)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.73.2., utilizando ácido 4-bromo-2-fluoro-6-cloro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; sin ionización.

A.2.75. 1-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-N-metil-metanamina

Una mezcla de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (300 miligramos, 1,09 milimoles), y metil-amina (2M en MeOH, 1,65 mililitros, 3,3 milimoles), se agita a 65 °C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se le agrega borohidruro de sodio (64 miligramos, 1,63 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, y entonces se concentra al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc, y se lava mediante una solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se basifica con dos gotas de NaOH 1 N (pH =13), y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, concentran, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 292,15.

A.2.75.1. 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

A una mezcla de (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metanol (957 miligramos, 3,23 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) a 0 °C, se le agrega peryodinano Dess-Martin (2,06 gramos, 4,85 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 horas, entonces se diluye con dicloro-metano (DCM), se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 por ciento, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se concentra, y se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano/EtOAc de 100:0 a 80:20. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (700 miligramos, 78 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 277,13.

A.2.75.2. (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metanol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando (4-bromo-2-etoxi-fenil)-metanol. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; sin ionización.

A.2.76. N-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencil)-ciclopropanamina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.75., utilizando ciclopropil-amina. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 318,12.

A.2.77. N-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencil)-2-metoxi-etan-1-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.75., utilizando 2-metoxi-etil-amina. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; $[M+H]^+$ = 336,10.

A.2.78. N-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencil)-2-metil-propan-1-amina

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.75., utilizando isobutil-amina. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 334,13.

A.2.79. N-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencil)-ciclobutanamina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.75., utilizando ciclobutil-amina. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 332,08.

A.2.80. 2-(metil-sulfonamido)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

10 El cloruro de metil-sulfonilo (141 miligramos, 1,22 milimoles) se agrega a una solución de 2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (75 miligramos, 0,271 milimoles), y piridina (0,131 mililitros, 1,62 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros). La mezcla se agita a 50 °C durante 3 días. Se trata a temperatura ambiente con 1 mililitro de 1 N NaHCO_3 , se pasa a través de un separador de fases y se enjuaga con dicloro-metano (DCM). El disolvente se evapora bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, que se utiliza como tal en el
15 acoplamiento paso. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; sin ionización.

A.2.81. 2-(etil-sulfonamido)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.80., utilizando cloruro de etil-sulfonilo. LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[M+H]^+$ = 370,03.

A.2.82. 2-(butil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

20 Una solución de 2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo (50 miligramos, 0,18 milimoles), y propionaldehído (0,020 mililitros, 0,271 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (3 mililitros), se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agrega triacetoxi-borohidruro de sodio (115 miligramos, 0,541 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trata con NaHCO_3 acuoso 1 N (1 mililitro), y se extrae con dicloro-metano (DCM) utilizando un separador de fases. La
25 evaporación de los disolventes bajo presión reducida proporciona el compuesto del título crudo. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; sin ionización.

A.2.83. 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol-3-ol

A una solución de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propiolato de etilo (477 miligramos, 1,59 milimoles) en metanol (MeOH) seco (10 mililitros) se le agregan a temperatura ambiente clorhidrato de hidroxilamina (442 miligramos, 6,36 milimoles), e hidróxido de potasio (5M en MeOH, 1,91 mililitros, 9,53 milimoles). La mezcla de
30 reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se concentra al vacío, y la mezcla resultante se divide entre EtOAc y agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a pH3 mediante la adición de HCl 1 N. Ambas fases se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc entonces las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por medio de
35 cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de Heptano:EtOAc, de 100:0 a 60:40. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido rosáceo (58 miligramos, 13 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; $[M+H]^+$ = 288,34.

A.2.83.1. 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propiolate de etilo

40 Una solución de ácido 4-yodo-fenil-borónico, pinacol-éster (495 miligramos, 1,5 milimoles) en trietil-amina (6,19 mililitros, 43,5 milimoles) se desgasifica 3 veces (vacío/argón), entonces se le agregan sucesivamente tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (173 miligramos, 0,15 milimoles), yoduro de cobre(I) (85,7 miligramos, 0,45 milimoles), y propiolato de etilo (0,155 mililitros, 1,5 milimoles). La mezcla de reacción se inunda con argón y se calienta a 70 °C durante la noche, y entonces se concentra al vacío. El residuo, que se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de Heptano:EtOAc de 100:0 a 80:20. Esto proporcionó el
45 compuesto del título como un aceite amarillo (482 miligramos, 54 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,02 minutos; $[M+H]^+$ = 301,19.

A.2.84. 5-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-tetrazol

Una mezcla de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (500 miligramos, 1,83 milimoles), azido-tributil-estaño(IV) (0,768 mililitros, 2,75 milimoles), y tolueno seco (4 mililitros), se calienta a 180 °C durante 1
50 hora. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se trata con HCl 0,1 N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de Heptano:EtOAc, de 100:0 a 10:90. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (135 miligramos, 23 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos;

[M+H]⁺ = 317,14.

A.2.84.1. 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo

Una solución de 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (1,50 gramos, 6,12 milimoles), K₂CO₃ (1,69 gramos, 12,2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros), y yodo-etano (0,596 mililitros, 7,34 milimoles) se calienta a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se dividió entre dicloro-metano (DCM) y NaHCO₃ 1 N. La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM), los materiales orgánicos combinados se secan (MgSO₄), y se concentran bajo presión reducida. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color beige (1,31 gramos, 78 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; [M+CH₃CN+H]⁺ = 315,10

A.2.85. 5-(2-etoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-tetrazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 5-(4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-fenil)-1H-tetrazol. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; [M+H]⁺ = 335,03.

A.2.85.1. 5-(4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-fenil)-1H-tetrazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.84., utilizando 4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-benzonitrilo. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; [M+H]⁺ = 288,96.

A.2.85.2. 4-bromo-2-etoxi-6-fluoro-benzonitrilo

A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-benzonitrilo (1,00 gramos, 4,59 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 mililitros), se le agrega en porciones a temperatura ambiente etóxido de sodio (375 miligramos, 5,5 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en NH₄Cl acuoso saturado, se extrae con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Los extractos combinados se secan (MgSO₄), y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,10 gramos, 98 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.2.86. N-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-anilina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 5-bromo-N-etil-2-(1H-tetrazol-5-il)-anilina. LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; [M+H]⁺ = 316,14.

A.2.86.1. 5-bromo-N-etil-2-(1H-tetrazol-5-il)-anilina

Una solución de 4-bromo-2-(etil-amino)-benzonitrilo (387 miligramos, 1,72 milimoles) en EtOH (12 mililitros), se trata con azida de sodio (374 miligramos, 5,76 milimoles), y bromuro de cinc (465 miligramos, 2,06 milimoles), y la mezcla se calienta mediante microondas en un tubo sellado a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con HCl 0,1 N y se extrae dos veces con dicloro-metano (DCM). Los extractos se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con Heptano/DCM/EtOAc, 1:0:0 a 0:3:1 proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (363 miligramos, 79 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; [M+H]⁺ = 268,02.

A.2.87. 3-propoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.66., utilizando 3-propoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; [M+H]⁺ = 245,11 (ácido borónico, a partir de la hidrólisis del pinacol-éster sobre la columna de LCMS).

A.2.87.1. 3-propoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-hidroxi-tiofen-2-carboxilato de metilo (1,00 gramos, 6,32 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (12 mililitros), se enfría hasta 0 °C, se le agregan NaH (suspensión al 60 por ciento en aceite, 316 miligramos, 7,9 milimoles), en porciones. Una vez que se termina desprendimiento de gas, se le agrega por goteo 1-bromo-propano (0,64 mililitros, 6,95 milimoles). Después de 5 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, luego a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,17 gramos, 92 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; [M+H]⁺ = 201,12.

A.2.88. 3-butoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.66., utilizando 3-butoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; [M+H]⁺ = 245,16 (ácido borónico, a partir de la hidrólisis del pinacol-éster sobre la columna de LCMS).

A.2.88.1. 3-butoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.87.1., utilizando bromuro de butilo. LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; $[M+H]^+$ = 215,11.

A.2.89. 3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.66., utilizando 3-isopropoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; $[M+H]^+$ = 259,12 (ácido borónico, a partir de la hidrólisis del pinacol-éster sobre la columna de LCMS).

A.2.89.1. 3-isopropoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.87.1., utilizando 2-bromo-propano. LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 201,16.

A.2.90. 5-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-tetrazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.84., utilizando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 303,12.

A.2.90.1. 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo

- 15 A una solución de 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (1,00 gramos, 4,08 milimoles), K_2CO_3 (1,13 gramos, 8,16 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) se le agregó yodo-metano (0,305 mililitros, 4,9 milimoles), y la mezcla se calienta a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se dividió entre dicloro-metano (DCM) y $NaHCO_3$ 1 N. La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM), los materiales orgánicos combinados se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color beige (0,93 gramos, 88 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+MeCN+H]^+$ = 301,13.
- 20

A.2.91. 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-[1,2,4]-triazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 1-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,4]-triazol. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 272,25.

- 25 **A.2.92. 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+MeCN+H]^+$ = 313,24.

A.2.93. 4-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 5-(4-bromo-fenil)-4-metil-isoxazol. LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[M+H]^+$ = 286,21.

A.2.94. 3-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 5-(4-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol. LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; $[M+H]^+$ = 286,21.

A.2.95. 3-metil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando ácido 5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. LC-MS E: t_R = 0,96 minutos; $[M-H]^+$ = 270,16.

A.2.96. Ácido 2-cloro-6-isobutoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando ácido 4-bromo-2-cloro-6-isobutoxi-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 355,12.

- 40 **A.2.96.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-isobutoxi-benzoico**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., utilizando 2-metil-1-propanol. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; sin ionización.

A.2.97. Ácido 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando ácido 4-bromo-2-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.2.97.1. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.53.1., utilizando 2,2,2-trifluoro-etanol. LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; sin ionización.

A.2.98. Ácido 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acético

- 5 Una solución de 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acetato de etilo (1,285 gramos, 3,82 milimoles) en EtOH (15 mililitros), se trata con NaOH al 10 por ciento (7,64 mililitros, 19,1 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. Se agrega HCl 2 N (15 mililitros) para alcanzar pH ácido (<1). La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄ y se concentra, para proporcionar el compuesto del
- 10 título como una pasta naranja. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; [M+H]⁺ = 323,12.

A.2.98.1. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acetato de etilo

- Una solución de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (3,47 gramos, 12,5 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (50 mililitros), se trata sucesivamente con Cs₂CO₃ (6,10 gramos, 18,7 milimoles), y bromo-acetato de etilo (1,48 mililitros, 13,1 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante
- 15 1 hora, se le agrega agua, y la mezcla se extrae con Et₂O (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces sucesivamente con agua (2 veces), y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a sequedad bajo presión reducida, para proporcionar el producto puro como un aceite incoloro, (1,46 gramos, 77 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; [M+H]⁺ = 351,18.

A.2.99. (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-glicina

- 20 A una solución de (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-glicinato de metilo (207 miligramos, 0,61 milimoles) en THF/H₂O (4:1) (5 mililitros), se le agrega LiOH.H₂O (51 miligramos, 1,21 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trata con HCl 1 N (1 mililitro), y se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO₄ y se concentra, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (0,151 gramos, 78 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; [M+H]⁺ = 322,07.

A.2.99.1. (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-glicinato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con (4-bromo-2-etoxi-fenil)-glicinato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; [M+H]⁺ = 336,28.

A.2.99.2. (4-bromo-2-etoxi-fenil)-glicinato de metilo

- 30 A una solución de 4-bromo-2-etoxi-anilina (0,60 gramos, 2,64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2,5 mililitros), se le agregan di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,673 mililitros, 3,96 milimoles), seguida por bromo-acetato de metilo (0,275 mililitros, 2,9 milimoles). La mezcla se agita a 90 °C durante 1 hora en el aparato de microondas. La N,N-dimetil-formamida (DMF) se evapora bajo un alto vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con Hept/EtOAc, 1:0 a 17:3 para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojo oscuro (0,71 gramos, 94 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 288,08.

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de A.2.3. descrita anteriormente, se sintetizan los siguientes derivados de ácido borónico, empezando a partir de los haluros comercialmente disponibles correspondientes (véase la Tabla 4).

Tabla 4: Derivados ácido borónico A.2.100. - A.2.109.

n.º	Compuesto	t_R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.100.	2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina	0,73 (A)	264,25
A.2.101.	4,4-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-4,5-dihidro-oxazol	0,73 (A)	302,22

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.102.	2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol	0,87 (A)	No ionización
A.2.103.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ol	0,82 (A)	290,10
A.2.104.	3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona	0,38 (E)	287,14
A.2.105.	1,2-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,67 (A)	299,20
A.2.106.	5-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,66 (A)	285,24
A.2.107.	2,5-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,68 (A)	299,22
A.2.108.	2-ciclopropil-1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol	0,70 (A)	325,16
A.2.109.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol-3-ol	0,85 (A)	288,17

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de A.2.98.1. descrita anteriormente, se sintetizan los siguientes derivados de ácido borónico, empezando a partir de los derivados de ácido borónico y haluros de alquilo comercialmente disponible correspondientes (véase la Tabla 5).

Tabla 5: Derivados de ácido borónico A.2.110. - A.2.114.

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.110.	2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluoro-metoxi)-fenoxi)-acetato de metilo	0,98 (A)	376,99
A.2.111.	2-(2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo	0,96 (A)	321,17
A.2.112.	2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-propanoato de metilo	0,94 (A)	351,23

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.113.	2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-2-fluoro-acetato de etilo	0,99 (A)	369,12
A.2.114.	2-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo	0,94 (A)	327,10

A.2.115. Ácido 2-(2-Propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acético

A una solución de 2-(2-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de propilo (308 miligramos, 0,85 milimoles) en EtOH (9 mililitros), se le agrega NaOH (una solución acuosa al 10 por ciento, 3,4 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El EtOH se remueve al vacío. El pH de la capa acuosa básica resultante se ajusta a pH ≈ 3-4, utilizando HCl 1 N y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y el disolvente se remueve al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (0,238 gramos, 87 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; [M+H]⁺ = 321,08.

A.2.115.1. 2-(2-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acetato de propilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-(4-bromo-2-propoxi-fenil)-acetato de propilo. LC-MS A: t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺ = 363,12.

A.2.115.2. 2-(4-bromo-2-propoxi-fenil)-acetato de propilo

A una solución de ácido 4-bromo-2-hidroxi-fenil-acético (1,50 gramos, 6,37 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (50 mililitros), se le agregan 1-yodo-propano (1,38 mililitros, 14 milimoles, 2,2 equivalentes), y Cs₂CO₃ (6,23 gramos, 19,1 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante la noche, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, se le agrega agua, y la N,N-dimetil-formamida (DMF) se remueve bajo presión reducida. El residuo se divide entre EtOAc y agua. La capa acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (H:EE 100:0 a 90:10), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,775 gramos, 39 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,00 minutos; [M+H]⁺ = 315,07.

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de A.2.115. descrita anteriormente, se sintetizan los siguientes derivados de ácido borónico, utilizando el yoduro de alquilo correspondiente (véase la Tabla 6).

Tabla 6: Derivados ácido borónico A.2.116. - A.2.117.

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.116.	Ácido 2-(2-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acético	0,92 (A)	335,18
A.2.117.	Ácido 2-(2-ciclobutoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-acético	0,88 (A)	333,15

A.2.118. Ácido 2-butoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-butoxi-6-fluoro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; [M+H]⁺ = 339,21.

A.2.118.1. Ácido 4-bromo-2-butoxi-6-fluoro-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.115., empezando con 4-bromo-2-butoxi-6-fluoro-benzoato de metilo. LC-MS E: t_R = 0,52 minutos; $[M-H]^+$ = 290,89.

A.2.118.2. 4-bromo-2-butoxi-6-fluoro-benzoato de metilo

- 5 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxi-benzoato de metilo (1,00 gramos, 4,02 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregan Cs_2CO_3 (2,62 gramos, 8,03 milimoles), seguida por 1-yodobutano (0,685 mililitros, 6,02 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 2 horas en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, el residuo se divide entre dicloro-metano (DCM) y agua. La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM), los materiales orgánicos combinados se secan
- 10 (MgSO_4), y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Hept/EtOAc, 1:0 a 19:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (1,24 gramos, 99 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 306,84.

A.2.119. Ácido 2-butoxi-6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 4-bromo-2-butoxi-6-cloro-benzoico. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 355,16.

A.2.119.1. Ácido 4-bromo-2-butoxi-6-cloro-benzoico

- 20 A una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-cloro-benzoico (1,00 gramos, 3,95 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (7 mililitros) a 0 °C, se le agrega NaH (347 miligramos, 8,68 milimoles) en porciones. Una vez que se termina el desprendimiento de gas, se le agrega por goteo una solución de 1-butanol (0,397 mililitros, 4,34 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (3 mililitros). Una vez que se termina el desprendimiento de gas, se calienta hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla se vierte en agua. El pH se ajusta a 1 con HCl 1 N y entonces se extrae tres veces con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra al vacío, para proporcionar cuantitativamente el producto deseado como un sólido color naranja claro. LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+\text{MeCN}]^+$ = 349,99

A.2.120. Metil-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-carbamato de metilo

- 25 A una solución de pinacol-éster de ácido 4-(metil-amino)-fenil-borónico (100 miligramos, 0,416 milimoles) en dicloro-metano (DCM) seco (3,6 mililitros) se le agregan di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,214 mililitros, 1,25 milimoles), y cloro-formato de metilo (0,039 mililitros, 0,499 milimoles). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se divide entre agua (5 mililitros), y dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc-heptano 2:8), para obtener el compuesto del título como un sólido grisáceo (92 miligramos, 63 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 292,21.

A.2.121. 2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 35 A una solución de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxetan-3-ol (150 miligramos, 0,543 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3,2 mililitros), se le agrega NaH al 60 por ciento (26,1 miligramos, 0,652 milimoles). La suspensión gris se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan yodo-metano (0,169 mililitros, 2,72 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega NaH al 60 por ciento (26,1 miligramos, 0,652 milimoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se le agregan yodo-metano (0,0845 mililitros, 1,36 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega NaH al 60 por ciento (52,1 miligramos, 1,3 milimoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se le agregan yodo-metano (0,169 mililitros, 2,72 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. La suspensión gris se apaga mediante la adición de 12 mililitros de agua. La mezcla se extrae dos veces con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavan en secuencia con agua y salmuera, se secan (MgSO_4), y se concentran al vacío.
- 40 La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (gradiente Heptano/AcOEt) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (20 miligramos, 13 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; sin ionización.

A.2.122. 2-((2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-amino)-2-oxo-acetato de etilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-((4-bromo-2-etoxi-fenil)-amino)-2-oxo-acetato de etilo. LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 364,21.

A.2.122.1. 2-((4-bromo-2-etoxi-fenil)-amino)-2-oxo-acetato de etilo

A una solución de 4-bromo-2-etoxi-anilina (1,10 gramos, 4,84 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (35 mililitros), se le agrega trietil-amina (0,748 mililitros, 5,32 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se le agregan por goteo etil-cloruro de oxalilo (0,61 mililitros, 5,32 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0 °C entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las dos capas se separan y las capas orgánicas se lavan con agua, salmuera entonces se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se remueve el disolvente al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café (1,52 gramos, 99 por ciento). LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 316,04$.

5 **A.2.123. (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-alaninato de metilo**

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con (4-bromo-2-etoxi-fenil)-alaninato de metilo. LC-MS A: $t_R = 0,96$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350,25$.

A.2.123.1. (4-bromo-2-etoxi-fenil)-alaninato de metilo

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.99.2. Utilizando 2-bromo-propionato de metilo. LC-MS A: $t_R = 0,93$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,12$.

A.2.124. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-benzo-[d]-oxazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-benzo-[d]-oxazol. LC-MS A: $t_R = 1,02$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,20$.

A.2.124.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-benzo-[d]-oxazol

15 A una solución de 4-bromo-2-etoxi-benzaldehído (1,00 gramos, 4,37 milimoles) en metanol (MeOH) (25 mililitros), a temperatura ambiente bajo argón, se le agregan 2-amino-fenol (481 miligramos, 4,37 milimoles). La solución resultante se agita durante la noche a 45°C , y entonces se concentra al vacío. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y dicloro-metano (DCM) (22,5 mililitros), y se agrega DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) (991 miligramos, 4,37 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, entonces se diluye con NaHCO_3 saturado acuoso y se extrae con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se evaporan a sequedad proporcionar el compuesto del título como un residuo amarillo (1,40 gramos, 99 por ciento). LC-MS A: $t_R = 0,97$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,09$.

A.2.125. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-4,5-dimetil-oxazol

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol. LC-MS A: $t_R = 0,92$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,27$.

A.2.125.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol

30 A una solución de acetil-metil-carbinol (379 miligramos, 4 milimoles), y 4-DMAP (125 miligramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), a temperatura ambiente bajo argón se le agrega DCC (1042 miligramos, 5 milimoles). La mezcla resultante se agita 2 horas a temperatura ambiente, y entonces se filtra. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se trata con AcOH (15 mililitros), y acetato de amonio (1573 miligramos, 20 milimoles). La mezcla resultante se calienta durante 1 hora 30 minutos, a reflujo, entonces se mantiene agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se divide entonces entre EtOAc y agua. Las fases se separan, y la capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se evaporan al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un residuo amarillo (1,40 gramos, 99 por ciento).

35 LC-MS A: $t_R = 0,88$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,99$.

A.2.126. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-oxazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-oxazol. LC-MS A: $t_R = 0,93$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,25$.

A.2.126.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-oxazol

40 A la 4-bromo-N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benzamida (550 miligramos, 1,66 milimoles), a temperatura ambiente bajo argón, se le agregan reactivo de Eaton (pentóxido de fósforo, 7,7 por ciento en peso en ácido metan-sulfónico) (13,6 mililitros, 6,62 milimoles). La mezcla resultante se agita a 145°C utilizando a plato calentado previamente durante 6 horas, entonces el calentamiento se detiene y la mezcla de reacción (RM) se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos, entonces se extrae con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se evaporan a sequedad proporcionar el compuesto del título como un aceite negro (475 miligramos, 100 por ciento). LC-MS A: $t_R = 0,86$ minutos; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,1$.

A.2.126.2. 4-bromo-N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-etoxi-benzamida

50 El ácido 4-bromo-2-etoxi-benzoico (500 miligramos, 2 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14 mililitros), a temperatura ambiente bajo argón. La solución resultante se enfría hasta 0°C y se agregan clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida (587 miligramos, 3 milimoles), hidrato de HOBT (461 miligramos, 3

milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1,37 mililitros, 8 milimoles). La mezcla de reacción se agita 5 minutos a 0 °C entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se le agregan dimetil-acetal de amino-acetaldehído (0,242 mililitros, 2,2 milimoles), seguido por 4-DMAP (62,3 miligramos, 0,5 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye en EtOAc, se lava con HCl 0,1 N, solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se remueve al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (550 miligramos, 83 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; [M+H]⁺ = 302,11.

A.2.127. Ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)tiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.1., empezando con ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)tiofen-2-carboxílico. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; sin ionización.

A.2.127.1. Ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)tiofen-2-carboxílico

A una solución de ácido 3-fluorotiofen-2-carboxílico (678 miligramos, 4,64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (11 mililitros) a 0 °C, se le agrega NaH (suspensión al 60 por ciento en aceite, 408 miligramos, 10,2 milimoles) en porciones. Una vez que se termina el desprendimiento de gas, se agrega por goteo 2,2,2-trifluoro-etanol (0,391 mililitros, 5,1 milimoles). Después de 10 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante la noche. Se enfría entonces hasta 0 °C, y se apaga con agua, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre agua y EtOAc. La capa acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (H:EE 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (365 miligramos, 35 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,67 minutos, sin ionización.

A.2.128. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺ = 361,13.

A.2.128.1. 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoato de metilo

Una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (300 miligramos, 1,3 milimoles), y K₂CO₃ (549 miligramos, 3,9 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros), se trata con 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (0,384 mililitros, 3,9 milimoles). La mezcla se agita entonces a 150 °C durante la noche, se enfría hasta la temperatura ambiente, y se trata con agua, se extrae con dicloro-metano (DCM), y se concentra para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido color naranja (186 miligramos, 46 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,91 minutos, sin ionización.

A.2.129. 3-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 3-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 333,06.

A.2.129.1. 3-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona

La solución de (Z)-4-bromo-2-etoxi-N'-hidroxi-bencimidamida (1,395 gramos, 5,38 milimoles), 1,1'-carbonil-di-imidazol (1,31 gramos, 8,08 milimoles), y 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno (1,23 mililitros, 8,08 milimoles) en dioxano (20 mililitros), se agita a 90 °C durante 4 horas 30 minutos. Una vez a temperatura ambiente, el producto se precipita después de la adición de HCl 1M. El dioxano se evapora parcialmente por medio de vapor de N₂ antes de filtrar el sólido al vacío, lavando con agua.

Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (1,375 gramos, 90 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,81 minutos, [M+MeCN]⁺ = 325,89.

A.2.129.2. (Z)-4-bromo-2-etoxi-N'-hidroxi-bencimidamida

Una suspensión de 4-bromo-2-etoxi-benzonitrilo (1,50 gramos, 6,5 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (913 miligramos, 13 milimoles), y NaHCO₃ (1,365 gramos, 16,3 milimoles) en agua (1,32 mililitros), y EtOH (26,6 mililitros), se agita en un tubo sellado a 90 °C durante 3 horas. Una vez a temperatura ambiente, el producto se precipita a partir de la mezcla de reacción después de la adición de agua. El sólido se filtra bajo un alto vacío, lavando con agua y algo de Et₂O. Se obtuvo una primera cosecha del compuesto del título puro (947 miligramos) de esta manera como un sólido blanco. El filtrado se extrae con AcOEt. La capa orgánica luego se lavó dos veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (hept/AcOEt 5:5), para proporcionar otra cosecha del compuesto del título puro como un sólido blanco (448 miligramos), fusionado con el primero lote a partir de la precipitación. Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (1,395 gramos, 83 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,53 minutos, [M+H]⁺ = 259,03.

A.2.130. Ácido 2-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-acético

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 2-(5-bromo-3-etoxi-tiofen-2-il)-acético. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 333,06.

A.2.130.1. Ácido 2-(5-bromo-3-etoxi-tiofen-2-il)-acético

A una solución de ácido 2-(3-etoxi-tiofen-2-il)-acético (205 miligramos, 1,1 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), se le agrega en porciones N-bromo-succinimida (237 miligramos, 1,32 milimoles). La mezcla se agita a 70 °C durante la noche. Se agrega N-bromo-succinimida (237 miligramos, 1,32 milimoles), y la mezcla se agita a 80 °C durante 2 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se trata con HCl 1 N (5 mililitros), y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/DCM 1:0 a 0:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (0,195 gramos, 67 por ciento). LC-MS E: t_R = 0,47 minutos, $[M-H]^+$ = 262,95.

A.2.130.2. Ácido 2-(3-etoxi-tiofen-2-il)-acético

Se agrega sodio (65,2 miligramos, 2,84 milimoles) cuidadosamente a 0 °C en EtOH (3,76 mililitros, 64,5 milimoles) con agitación y atmósfera de N_2 . Entonces se agregan CuO (51,3 miligramos, 0,645 milimoles), y KI (21,4 miligramos, 0,129 milimoles), seguidos por ácido 2-(3-bromo-tiofen-2-il)-acético (300 miligramos, 1,29 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 1 hora en el reactor de microondas, entonces a 130 °C durante 1 hora y a 150 °C durante 1 hora. La mezcla se vierte en HCl 2 N (5 mililitros), y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/DCM 1:0 a 0:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (1,395 gramos, 83 por ciento). LC-MS E: t_R = 0,35 minutos, $[M-H]^+$ = 185,10.

A.2.131. 4-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol. LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 301,19.

A.2.131.1. 4-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol

Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-etan-1-ona (2,30 gramos, 7,47 milimoles) en formamida (25 mililitros, 314 milimoles), se agita a 165 °C durante 8 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept->AcOEt al 100 por ciento), para dar el producto como un sólido pegajoso color beige, que además se tritura con algo de heptano para obtener un polvo color beige (0,84 gramos, 44 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,58min, $[M+H]^+$ = 253,09.

A.2.131.2. 2-bromo-1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-etan-1-ona

Una solución de 1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-etan-1-ona (3,04 gramos, 13,3 milimoles), y bromuro de cobre(II) (4,50 gramos, 19,9 milimoles) en EtOAc (30 mililitros), se agita a 100 °C durante la noche. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada. La mezcla bifásica se filtra, entonces el pH se ajusta con $NaHCO_3$ acuoso saturado y las fases se separan. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se evapora. El residuo se tritura con MeOH, se filtra y se seca al vacío (sólido color café, 2,40 gramos, 59 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos, sin ionización.

A.2.132. 1-etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 1-etil-3-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,54 minutos; $[M+H]^+$ = 199,26 (masa del ácido borónico a partir de hidrólisis de boronato sobre LCMS).

A.2.132.1. 1-etil-3-(((trifluoro-metil)-sulfonil)-oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 2-etil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (814 miligramos, 4,54 milimoles), y N-fenil-bis-(trifluoro-metan-sulfonimida) (2153 miligramos, 5,91 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) a 0 °C, se le agregan trietil-amina (6,32 mililitros, 45,4 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos, entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept:EtOAc, 1:0 a 9:1), para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,061 gramos, 77 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,93 minutos, sin ionización.

A.2.132.2. 2-etil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de acetilen-dicarboxilato de dimetilo (1,75 mililitros, 14,1 milimoles) en tolueno (20 mililitros), y AcOH (20 mililitros) a 0 °C, se le agrega etil-hidrazina oxalato (2,00 gramos, 12,8 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se pone a reflujo durante 4 horas, y se enfría hasta la temperatura

ambiente. Se concentra al vacío, dividiendo entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una pasta amarilla (863 miligramos, 40 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,57 minutos, [M+H]⁺ = 171,03.

A.2.133. 5-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isoxazol-3-ol

- 5 El butil-litio (1,6M en hexano, 1,1 mililitros, 1,76 milimoles), se le agregan por goteo, a -78 °C bajo nitrógeno, a una solución agitada de 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ol (158 miligramos, 0,585 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (4 mililitros). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 25 minutos, entonces se agrega por goteo ácido isopropoxi-borónico, pinacol-éster (0,418 mililitros, 2,05 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 45 minutos entonces a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se apaga con NH₄Cl saturado acuoso y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept->Hept/EtOAc, 9:1 a 8:2), para proporcionar el producto esperado como un sólido blanco (42 miligramos, 23 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; [M+H]⁺ = 318,14.

A.2.133.1. 5-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ol

- 15 El HCl concentrado (6,8 mililitros), se agrega por goteo a temperatura ambiente, a una suspensión agitada de 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-oxo-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-propanamida (284 miligramos, 0,763 milimoles) en metanol (MeOH) (1,7 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega agua (4 mililitros), y el precipitado se filtra, lavando con 1,2 mililitros de agua para proporcionar el producto esperado como un sólido blanco (169 miligramos, 82 por ciento) LC-MS A: t_R = 0,79 minutos, [M+H]⁺ = 271,99.

A.2.133.2. 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-oxo-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-propanamida

- 20 A una solución de 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-oxo-propanoato de etilo (971 miligramos, 1,33 milimoles) en NMP seca (15,7 mililitros) se le agregan en secuencia O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (512 miligramos, 4,19 milimoles), y DMAP (433 miligramos, 3,55 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 115 °C, y se agita durante la noche, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se divide entre 40 mililitros de HCl 0,5M (pH 2), y 40 mililitros de EtOAc. La capa orgánica se lava tres veces con 40 mililitros de NaCl saturado. La capa acuosa se vuelve a extraer con 40 mililitros de trietil-amina. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept-EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (301 miligramos, 25 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,76 minutos, [M+H]⁺ = 373,98.

A.2.133.3. 3-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-3-oxo-propanoato de etilo

- 30 La 1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-etanona (1,00 gramos, 4,37 milimoles) se disuelve en carbonato de dietilo (5,6 mililitros, 46,2 milimoles). Se agregan cuidadosamente NaH (66 por ciento, suspensión en aceite, 384 miligramos, 9,6 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agregan agua cuidadosamente y la mezcla se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept-EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (933 miligramos, 71 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos, [M+H]⁺ = 303,01

A.2.134. 1,5-dimetil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-(4-bromo-fenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; [M+H]⁺ = 299,19.

A.2.134.1. 4-(4-bromo-fenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol

- 45 NaH (suspensión al 60 por ciento en aceite, 25,3 miligramos, 0,633 milimoles) se agrega a 0 °C, bajo nitrógeno, a una solución agitada de 5-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-imidazol (100 miligramos, 0,422 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 minutos, entonces se agregan yodo-metano (0,032 mililitros, 0,506 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se apaga con NH₄Cl saturado acuoso y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra para proporcionar el compuesto del título (4:1 proporción de regioisómeros), como un sólido color beige (99 miligramos, 93 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,58min, [M+H]⁺ = 251,10.

A.2.135. 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.1., empezando con 3-(tiofen-2-il)-oxetan-3-ol. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; sin ionización.

A.2.135.1. 3-(Tiofen-2-il)-oxetan-3-ol

A una solución de 2-bromo-tiofeno (0,0594 mililitros, 0,601 milimoles) en Et₂O (2,1 mililitros) enfriada a -78 °C, se le agrega butil-litio (1,6M en hexano, 0,45 mililitros, 0,721 milimoles). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 hora, entonces se le agrega por goteo 3-oxetanone (0,0533 mililitros, 0,902 milimoles) en Et₂O (0,7 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a -78 °C, y se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. La solución se diluye con agua, la capa acuosa se extrae tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica con cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept a Hept/EtOAc 8:2), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, (62 miligramos, 66 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,49 minutos, no ionización

A.2.136. 3-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.1., empezando con 3-(3-metoxi-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol. LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; [M-H₂O]⁺ = 295,12.

A.2.136.1. 3-(3-metoxi-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol

A una solución agitada de 3-metoxi-tiofeno (1,00 gramos, 8,58 milimoles), y N,N,N',N'-tetrametil-etilen-diamina (1,55 mililitros, 10,3 milimoles) en Et₂O (30 mililitros), se le agrega butil-litio (1,6M en hexano, 6,4 mililitros, 10,3 milimoles) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se agrega por goteo 3-oxetanona (0,761 mililitros, 12,9 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos, entonces se diluye con agua, la capa acuosa se extrae tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept a Hept/EtOAc 8:2), para dar el compuesto del título como un aceite ligero amarillo (1-123 gramos, 70 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,53 minutos; [M-H₂O]⁺ = 169,04.

A.2.137. 2-(5-(3-metoxioxetan-3-il)-tiofen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.1., empezando con 3-metoxi-3-(tiofen-2-il)-oxetano. LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; sin ionización.

A.2.137.1. 3-metoxi-3-(tiofen-2-il)-oxetano

A una solución de 3-(tiofen-2-il)-oxetan-3-ol (A.2.135.1) (242 miligramos, 1,55 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (12,1 mililitros) a 0 °C, se le agrega NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 0,062 miligramos, 1,86 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0 °C. Se agregan yodo-metano (0,145 mililitros, 2,32 milimoles), y la mezcla de reacción se agita y se monitoreó mediante LCMS/TLC hasta que esté completa. Se agrega EtOAc, y la mezcla de reacción se lava con solución de NaHCO₃. La capa orgánica se seca, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept a Hept/EtOAc, 9:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, (187 miligramos, 71 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,67 minutos; sin ionización.

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de A.2.3. descrita anteriormente, se sintetizan los siguientes derivados de ácido borónico, empezando a partir de los haluros comercialmente disponibles correspondientes (véase la Tabla 7).

Tabla 7: Derivados de ácido borónico A.2.138. - A.2.144.

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.138.	3-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol	0,86 (A)	275,21
A.2.139.	1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-quinazolin-2(1H)-ona	0,80 (A)	289,18
A.2.140.	2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona	0,76 (A)	275,23
A.2.141.	1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona	0,77 (A)	275,27

(continuación)

n.º	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
A.2.142.	ácido 3-(Tioetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico	0,42 (E)	307,15
A.2.143.	5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol	0,80 (A)	272,26
A.2.144.	ácido 3-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propanoico	0,87 (A)	321,18

A.2.145. 2-(3-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indazol-1-il)-acetato de etilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 3-(3-bromo-5-etoxi-fenoxi)-propanoico. LC-MS E: t_R = 0,49 minutos; [M-H]⁺ = 335,14.

5 A.2.145.1. Ácido 3-(3-bromo-5-etoxi-fenoxi)-propanoico

A una mezcla de 6-bromo-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona (1,00 gramos, 4,69 milimoles), carbonato de potasio (1,97 gramos, 14,1 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (16 mililitros), se le agrega bromo-acetato de etilo (0,557 mililitros, 4,69 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua (260 mililitros), se acidifica con HCl 2 N y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se tritura en diclorometano (DCM), para proporcionar un precipitado blanco correspondiente a 6-bromo-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona sin reaccionar y el filtrado además se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (heptano/AcOEt 6:4), para proporcionar el producto esperado como un sólido blanco (744 miligramos, 26 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 300,91.

15 A.2.146. Ácido 3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-propanoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 3-(4-bromo-3-etoxi-fenoxi)-propanoico. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; [M+H]⁺ = 337,17.

A.2.146.1. Ácido 3-(4-bromo-3-etoxi-fenoxi)-propanoico

Un frasco para microondas se carga con 3-bromo-5-etoxi-fenol (600 miligramos, 2,76 milimoles), H₂O (2 mililitros), NaOH al 32 por ciento (0,615 mililitros, 6,63 milimoles), y ácido 3-cloro-propiónico (337 miligramos, 3,04 milimoles). Se sella y se irradia a 120 °C, durante 15 minutos a nivel de energía alto. La mezcla de reacción se diluye en agua y el pH se reduce hasta un pH de 9 con HCl 2 N, entonces se extrae dos veces con EtOAc. La capa acuosa básica entonces se acidifica hasta un pH de 2, y se extrae dos veces con EtOAc: los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan a sequedad, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (187 miligramos, 23 por ciento). LC-MS E: t_R = 0,51 minutos; [M-H]⁺ = 287,05.

25 A.2.147. Ácido 3-(2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi)-propanoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con ácido 3-(4-bromo-2-etoxi-fenoxi)-propanoico. LC-MS E: t_R = 0,45 minutos; [M-H]⁺ = 335,18.

A.2.147.1. Ácido 3-(4-bromo-2-etoxi-fenoxi)-propanoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.146.1., empezando con (4-bromo-2-etoxi-fenol. LC-MS E: t_R = 0,48 minutos; [M-H]⁺ = 287,01.

30 A.2.148. Ácido 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico

El 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de etilo (960 miligramos, 2,38 milimoles) se disuelve en MeOH/THF (1:1) (10 mililitros). Se agregan NaOH al 10 por ciento (4,77 mililitros, 11,9 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se trata con HCl 2 N para alcanzar pH ácido (<2), y se extrae con EtOAc. La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄ y se concentra, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (735 miligramos, 99 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; [M+MeCN]⁺

= 352,2.

A.2.148.1. 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de etilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3, empezando con 4-bromo-2-etoxi-3-fluoro-benzoato de etilo. LC-MS A: t_R = 1,10 minutos; $[M+H]^+$ = 339,26

5 A.2.148.2. 4-bromo-2-etoxi-3-fluoro-benzoato de etilo

A una solución de ácido 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxi-benzoico (750 miligramos, 3,1 milimoles), y K_2CO_3 (1,07 gramos, 7,74 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros), se le agrega yoduro de etilo (0,508 mililitros, 6,35 milimoles). La reacción se agita durante 60 horas a temperatura ambiente. Se divide entre dicloro-metano (DCM) y salmuera. La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM), los materiales orgánicos combinados se lavan con salmuera entonces se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite de naranja oscuro. LC-MS A: t_R = 1,03 minutos; $[M+H]^+$ = 291,01

A.2.149. 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencen-sulfonamida

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 4-bromo-2-etoxi-bencen-sulfonamida. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 328,26.

15 A.2.149.1. 4-bromo-2-etoxi-bencen-sulfonamida

El etóxido de sodio (0,546 mililitros, 6,61 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (DMF) (11 mililitro.). Se agrega 4-bromo-2-fluoro-bencen-sulfonamida (1,20 gramos, 4,72 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), por goteo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces la temperatura es sube a 60 °C durante 2 horas. Se agregan etóxido de sodio (0,39 mililitros, 4,72 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante otra hora. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (H/EtOAc a partir de 0:100 a 50:50), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (841 miligramos, 64 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; sin ionización.

25 A.2.150. 5-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-1H-[1,2,3]-triazol

Se le agrega azido-trimetil-silano (0,136 mililitros, 0,97 milimoles) a una solución de yoduro de cobre(I) (6,22 miligramos, 0,0323 milimoles), y 2-(3-etoxi-4-etinil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (176 miligramos, 0,647 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF)/MeOH (9:1) (2 mililitros), bajo argón (Ar) en un frasco para microondas (MW). La mezcla de reacción se agita a 130 °C durante 20 minutos en el reactor de microondas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se filtra a través de un filtro Whatman de 0,45 micras y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc, 1:0 a 7:3), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; $[M+H]^+$ = 316,32.

A.2.150.1. 2-(3-etoxi-4-etinil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (solución al 10 por ciento en MeCN, 4,67 mililitros, 2,06 milimoles) se le agrega a temperatura ambiente a una solución de 2-etoxi-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (500 miligramos, 1,72 milimoles), y K_2CO_3 (475 miligramos, 3,44 milimoles) en metanol (MeOH) (7 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra, se agregan dicloro-metano (DCM) y agua. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (1 vez), se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/DCM del 0 al 25 por ciento), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (176 miligramos, 38 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,09 minutos; $[M+H]^+$ = 273,36.

A.2.151. (E)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-acrilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.1., empezando con (E)-3-(3-etoxi-tiofen-2-il)-acrilato de metilo. LC-MS A: t_R = 1,02 minutos; $[M+H]^+$ = 339,14.

A.2.151.1. (E)-3-(3-etoxi-tiofen-2-il)-acrilato de metilo

Una suspensión de 3-etoxi-tiofen-2-carbaldehído (2,90 gramos, 18,6 milimoles), bromo-acetato de metilo (3,07 mililitros, 33,4 milimoles), y trifenil-fosfina (7,305 gramos, 27,8 milimoles) en $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agrega tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros), y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extrae dos veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc, 9:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja oscuro (2,9 gramos, 100 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,69 minutos;

[M+MeCN]⁺ = 198,26.

A.2.152. Ácido 3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-propanoico

A una solución de (E)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-acrilato de metilo [A.2.151.] (250 miligramos, 0,786 milimoles) en metanol (MeOH) (15 mililitros), se le agrega Pd/C húmedo al 5 por ciento (50 miligramos). Entonces el recipiente se hace inerte con N₂, y se inunda con H₂. La mezcla se coloca en un autoclave y se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo 4 bar de H₂, entonces durante 1 día a 50 °C bajo 4 bar de H₂. Después de la filtración sobre un filtro Whatman, se agrega NaOH 10 por ciento (1,18 mililitros, 11,8 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se trata entonces con HCl 2 N hasta un pH < 1 y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (287 miligramos, 74 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; [M+H]⁺ = 327,09.

A.2.153. 3-etoxi-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

La 3-etoxi-4-(tributil-estanol)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (335 miligramos, 0,807 milimoles), y ácido 4-yodo-fenil-borónico, pinacol-éster (298 miligramos, 0,904 milimoles) se disuelven en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros) con burbujeo de N₂ durante 5 minutos. Se agregan trans-bencil-(cloro)-bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (36,7 miligramos, 0,0484 milimoles), y CuI (15,4 miligramos, 0,0807 milimoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas., entonces se filtra sobre un filtro de microvidrio, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (H:EtOAc, de 100:0 a 80:20), para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (127 miligramos, 48 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; [M+MeCN]⁺ = 370,07.

A.2.154. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-2-oxo-acetato de etilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.3., empezando con 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-2-oxo-acetato de etilo. LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; [M+H]⁺ = 349,19.

A.2.154.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-2-oxo-acetato de etilo

A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)-2-oxoacético (1,00 gramos, 3,88 milimoles), y K₂CO₃ (1,605 gramos,) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agrega yod-etano (0,799 mililitros, 9,69 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 días. Se agregan K₂CO₃ (1,605 gramos, 11,6 milimoles), y yod-etano (0,799 mililitros, 9,69 milimoles) y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtra, se enjuaga con dicloro-metano (DCM), y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc, 1:0 a 4:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige (0,921 gramos, 79 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; [M+H]⁺ = 303,03.

A.2.155. 3-(3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-propanoato de metilo

En un frasco seco para microondas de 20 mililitros bajo argón, se agregan 3-(3-isopropoxi-tiofen-2-il)-propanoato de metilo (476 miligramos, 1,88 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (389 miligramos, 1,5 milimoles), dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metoxi)-iridio(I) (62,2 miligramos, 0,0938 milimoles), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (40,3 miligramos, 0,15 milimoles) en ciclohexano (15 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta a 125 °C durante 15 minutos en el reactor de microondas. La mezcla se lava con HCl 2 N, se filtra sobre un filtro Whatman de 0,45 micras, se enjuaga con dicloro-metano (DCM), y se concentra. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Hept/EtOAc, 1:0 a 4:1) proporciona el compuesto del título como un aceite incoloro (518 miligramos, 78 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺ = 355,22.

A.2.155.1. 3-(3-isopropoxi-tiofen-2-il)-propanoato de metilo

A una solución de (E)-3-(3-isopropoxi-tiofen-2-il)-acrilato de metilo (870 miligramos, 3,84 milimoles) en EtOH (30 mililitros), se le agrega Pd/C húmedo al 10 por ciento (200 miligramos). Entonces el recipiente se hace inerte con N₂, y se inunda con H₂. La mezcla se agita bajo 5 Bar de H₂. La mezcla se filtra sobre un Whatman de 0,45 micras, se enjuaga y se concentra, para proporcionar el compuesto del título como un aceite de naranja (2,9 gramos, 100 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺ = 229,26.

A.2.155.2. (E)-3-(3-isopropoxi-tiofen-2-il)-acrilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.151.1., empezando con 3-isopropoxi-tiofen-2-carbaldehído. LC-MS A: t_R = 1,02 minutos; [M+H]⁺ = 339,14. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 227,18.

A.2.156. 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.155., empezando con 3-etoxi-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; [M+H]⁺ = 310,28.

A.2.157. 3-(N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.155., empezando con 3-(N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamido)-tiofen-2-carboxilato de metilo. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; sin ionización.

5 A.2.157.1. 3-(N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamido)-tiofen-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-(2,2,2-trifluoro-acetamido)-tiofen-2-carboxilato de metilo (330 miligramos, 1,3 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) se le agregan K_2CO_3 (450 miligramos, 1,95 milimoles), y yodo-etano (0,159 mililitros, 1,95 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se apaga con agua, y se extrae con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lava dos veces con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (Hept/EtOAc de 0 a 15 por ciento), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (510 miligramos, 100 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 323,00.

B- Preparación de los Ejemplos**Procedimiento general A: Acoplamiento de Suzuki con $Pd(PPh_3)_4$**

Una mezcla del derivado de haluro de pirimidina(II) respectivo (0,15 milimoles), el derivado de ácido borónico (III) respectivo (0,18 milimoles), y K_2CO_3 2M (0,3 mililitros, 0,6 milimoles) en etanol (3 mililitros) se purga con argón, se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0,0075 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante la noche. De una manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un aparato de microondas, a 120 °C durante 15 a 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de microfibras de vidrio de 0,45 micras, se lava con EtOH/MeCN y N,N-dimetil-formamida (DMF). El filtrado se purifica ya sea mediante HPLC de preparación o cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice. De una manera alternativa, se diluye con agua, si es necesario el pH se ajusta, y se extrae con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación o por cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice.

25 Procedimiento general B: Acoplamiento de Suzuki con $Pd(PPh_3)_4$ seguido por hidrólisis de éster:

Una mezcla del derivado de haluro de pirimidina(II) respectivo (0,15 milimoles), el derivado de ácido borónico (III) respectivo (0,18 milimoles), y K_2CO_3 2M (0,3 mililitros, 0,6 milimoles) en EtOH (3 mililitros) se purga con argón, se agrega $Pd(PPh_3)_4$ (0,0075 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante la noche. De una manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un aparato de microondas, a 120 °C durante 15 a 30 minutos. Se agrega NaOH (solución al 32 por ciento, 0,5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 a 20 horas o a 90 °C durante 0,5 a 20 horas. Entonces se filtra a través de un filtro de microfibras de vidrio de 0,45 micras, se lava con EtOH y agua. El filtrado se purifica directamente mediante HPLC de preparación o se diluye con HCl 1 N, y se extrae 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación o por cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice.

Procedimiento general C: Acoplamiento de Suzuki con $PdCl_2(dppf)$, seguido por hidrólisis de éster:

Una mezcla del derivado de haluro de pirimidina(II) respectivo (0,15 milimoles), el derivado de ácido borónico (III) respectivo (0,18 a 0,3 milimoles), y Cs_2CO_3 (0,75 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), y agua (0,5 mililitros) se purga con argón, se agrega complejo de [1,1'-bis-(difenil-fosfina)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) con dicloro-metano (DCM) (0,015 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante la noche. Se agrega NaOH (solución al 32 por ciento, 0,5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 2 horas. Entonces se filtra a través de un filtro de microfibras de vidrio de 0,45 micras, se lava con EtOH y agua. El filtrado se purifica directamente mediante HPLC de preparación o se diluye con HCl 1 N, y se extrae 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan ($MgSO_4$), y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación o por cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 745 enlistados en la Tabla 8 en seguida se preparan mediante la aplicación, ya sea mediante los procedimientos A, B o C mencionados anteriormente a los derivados de haluro de pirimidina A.1.1. a A.1.67. acoplados con derivados de ácido borónico o con derivados de ácido borónico A.2.1. a A.2.97. comercialmente disponibles

Tabla 8: Ejemplos 1 – 745

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1	[6-(4-amino-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,73 (C)	376,3
2	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metoxi-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina	1,07 (C)	414,3
3	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metoxi-tiazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,95 (C)	414,3
4	[6-(4-amino-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,67 (C)	392,3
5	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,13 (C)	413,2
6	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,11 (C)	407,3
7	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,83 (C)	401,3
8	[6-(1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,56 (C)	399,3
9	[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,77 (C)	402,4
10	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,83 (C)	400,3
11	[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,78 (C)	402,4
12	[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,68 (C)	400,4
13	(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-metanol	0,68 (C)	403,4
14	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	1,25 (C)	465,2

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
15	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,72 (A)	404,95
16	(2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,82 (C)	423,3
17	(2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,76 (C)	407,3
18	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,88 (A)	445,0
19	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	1,19 (C)	445,3
20	(2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,97 (C)	425,3
21	(2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,90 (C)	409,4
22	(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-metanol	0,80 (C)	405,4
23	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,81 (A)	443,1
24	[6-(4-amino-metil-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,53 (C)	406,4
25	4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,79 (C)	404,3
26	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico	0,93 (C)	415,4
27	(2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,89 (C)	441,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
28	(2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,82 (C)	425,3
29	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,04 (C)	439,3
30	(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-metanol	0,81 (C)	421,4
31	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico	0,93 (C)	419,4
32	(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-metanol	0,73 (C)	421,4
33	Ácido 2-etil-sulfanil-4-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,96 (C)	433,3
34	2,6-difluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenol	0,91 (C)	429,3
35	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico	0,86 (C)	417,3
36	(2-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,70 (C)	419,4
37	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfónico	0,83 (C)	441,3
38	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	1,11 (C)	461,3
39	(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea	0,60 (C)	417,3
40	(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea	0,70 (C)	419,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
41	Ácido 2-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,84 (C)	420,3
42	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,72 (C)	420,3
43	Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,66 (A)	433,9
44	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,31 (C)	481,2
45	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,14 (C)	425,3
46	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,97 (C)	425,3
47	Ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,16 (C)	429,3
48	Ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,14 (C)	429,3
49	Ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,02 (C)	427,3
50	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,03 (C)	423,3
51	Ácido 5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,99 (C)	423,3
52	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,86 (C)	415,4
53	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,91 (C)	415,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
54	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,64 (C)	415,4
55	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-quinoxalin-6-il-pirimidin-4-il]-amina	0,75 (A)	413,20
56	[6-(1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,67 (C)	433,3
57	[6-(1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,61 (C)	417,3
58	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,76 (C)	417,3
59	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,87 (C)	418,4
60	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,80 (C)	414,4
61	5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,72 (C)	416,3
62	[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,72 (C)	418,4
63	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,78 (C)	416,3
64	5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,73 (C)	416,3
65	5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,81 (C)	414,3
66	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,77 (C)	434,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
67	[6-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,72 (C)	418,4
68	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,78 (C)	416,3
69	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,63 (C)	427,4
70	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,86 (C)	427,4
71	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,65 (C)	427,4
72	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,64 (C)	427,4
73	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,99 (C)	427,4
74	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzo[d]-imidazol-2-ona	0,64 (C)	433,3
75	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,74 (C)	425,4
76	{6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,55 (C)	425,4
77	{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,53 (C)	425,4
78	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,85 (C)	425,4
79	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,90 (C)	429,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
80	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,64 (C)	447,3
81	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,59 (C)	431,4
82	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,91 (C)	447,3
83	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,84 (C)	431,4
84	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isotiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,80 (A)	444,10
85	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,98 (C)	444,3
86	rac-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,72 (C)	428,4
87	5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,73 (C)	428,4
88	5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,67 (C)	432,4
89	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,87 (C)	432,4
90	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,73 (C)	432,4
91	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,67 (C)	432,3
92	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,82 (C)	434,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
93	5-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,77 (C)	434,3
94	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-3-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,79 (A)	428,24
95	5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,87 (C)	430,4
96	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,86 (C)	430,4
97	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,96 (C)	428,4
98	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,85 (C)	442,3
99	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,79 (C)	428,4
100	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,67 (C)	426,4
101	(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol (*2)	0,70 (C)	413,3
102	Ácido 4-{6-[2-(4,6-difluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	0,81 (A)	479,19
103	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,20 (C)	439,3
104	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,17 (C)	439,3
105	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,02 (C)	439,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
106	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico (*1)	0,98 (C)	439,3
107	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,05 (C)	441,3
108	Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,11 (C)	457,3
109	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,84 (C)	421,3
110	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,06 (C)	437,3
111	Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,15 (C)	461,2
112	Ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,07 (C)	445,3
113	Ácido 3-fluoro-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,06 (C)	445,3
114	Ácido 3-cloro-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,13 (C)	461,2
115	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona	0,63 (A)	433,08
116	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfónico	0,75 (C)	457,3
117	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	1,01 (C)	453,3
118	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(4-etil-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,99 (C)	429,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
119	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,00 (C)	429,4
120	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	0,99 (C)	429,4
121	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico	0,97 (C)	437,4
122	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico	0,96 (C)	437,4
123	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,99 (C)	453,3
124	(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,88 (C)	435,4
125	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,00 (C)	433,4
126	Ácido 2-bromo-5-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,14 (C)	501,2
127	(2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,76 (C)	433,4
128	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,94 (C)	431,4
129	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico	0,91 (C)	435,4
130	(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-metanol	0,75 (C)	437,4
131	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,83 (C)	451,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
132	(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea	0,64 (C)	435,4
133	(6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,63 (A)	380,21
134	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,90 (C)	438,3
135	4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-bencen-sulfonamida	0,90 (C)	454,3
136	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,91 (C)	434,4
137	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico	1,00 (C)	450,3
138	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,88 (C)	428,4
139	4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-bencen-sulfonamida	0,76 (C)	452,3
140	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,05 (C)	443,4
141	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-metil-sulfanil-benzoico	1,17 (C)	505,2
142	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico	1,19 (C)	521,2
143	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,11 (C)	467,3
144	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,03 (C)	451,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
145	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,02 (C)	451,4
146	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	1,13 (C)	481,3
147	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,05 (C)	447,4
148	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,06 (C)	447,4
149	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	1,19 (C)	501,3
150	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico	0,78 (A)	501,07
151	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,78 (A)	485,17
152	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,05 (C)	469,3
153	Ácido 4-{6-[2-(5,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,12 (C)	485,3
154	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,98 (C)	453,3
155	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,98 (C)	485,3
156	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,90 (C)	469,3
157	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,06 (C)	465,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
158	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,99 (C)	449,4
159	(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol	0,81 (C)	451,4
160	Ácido 2-cloro-6-etil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,90 (C)	465,3
161	[6-(3-fluoro-4-metan-sulfonil-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	1,04 (C)	473,3
162	Ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,82 (A)	473,10
163	Ácido 4-{6-[2-(7-ciano-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico	0,92 (C)	441,4
164	[6-(1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,67 (C)	401,3
165	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,00 (C)	440,4
166	2,6-difluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfonamida	1,06 (C)	476,3
167	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico	0,96 (C)	452,4
168	4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	0,77 (C)	448,4
169	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-ciclopropil-benzoico (*1)	0,97 (C)	447,3
170	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,87 (C)	446,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
171	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-bencen-sulfonamida	0,83 (C)	470,3
172	2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfonamida	0,95 (C)	490,3
173	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,96 (C)	449,3
174	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,98 (C)	445,4
175	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,84 (C)	443,4
176	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,67 (C)	445,4
177	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,77 (A)	441,28
178	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,74 (A)	441,00
179	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,93 (C)	441,4
180	{6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,77 (C)	441,4
181	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,90 (C)	469,4
182	3-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,74 (A)	445,08
183	Ácido 6-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico	0,80 (C)	445,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
184	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,83 (C)	445,3
185	3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,97 (C)	445,3
186	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,83 (C)	445,4
187	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,95 (C)	447,3
188	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,58 (C)	443,4
189	{6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,89 (C)	443,4
190	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,91 (C)	443,4
191	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,58 (A)	443,02
192	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,60 (C)	443,4
193	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	0,79 (C)	443,4
194	3-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,84 (C)	443,3
195	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina	1,05 (C)	458,4
196	rac-3-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,78 (C)	442,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
197	2-etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,79 (C)	442,4
198	Ácido 5-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-2-carboxílico	0,87 (C)	480,3
199	5-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,72 (C)	450,3
200	5-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-isoxazol-3-ol	0,73 (A)	444,08
201	Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-2-carboxílico	0,83 (C)	460,3
202	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,88 (C)	444,4
203	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,78 (C)	446,4
204	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,79 (C)	446,4
205	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isotiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,79 (A)	460,22
206	2-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,93 (C)	444,4
207	rac-3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,91 (C)	444,4
208	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,73 (C)	444,4
209	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,90 (C)	434,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
210	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,78 (A)	483,08
211	Ácido 4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,92 (C)	434,4
212	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico (*1)	0,98 (C)	450,3
213	Ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,78 (C)	432,4
214	Ácido 2-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,77 (C)	434,3
215	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-metoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,77 (C)	457,3
216	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,98 (C)	453,3
217	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico (*1)	1,06 (C)	467,3
218	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico (*1)	0,97 (C)	437,3
219	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,96 (C)	433,4
220	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,98 (C)	433,4
221	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico (*1)	1,12 (C)	487,2
222	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,10 (C)	473,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
223	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,84 (C)	431,4
224	Ácido 5-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,83 (A)	471,07
225	Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,19 (C)	471,3
226	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,91 (C)	471,3
227	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,12 (C)	455,3
228	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,13 (C)	455,3
229	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,10 (C)	455,3
230	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,11 (C)	455,3
231	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,12 (C)	455,3
232	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico (*1)	0,90 (C)	435,3
233	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico (*1)	0,85 (C)	435,3
234	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,99 (C)	451,3
235	Ácido 5-{6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,07 (C)	459,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
236	Ácido 5-{6-[2-(6,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,21 (C)	491,3
237	Ácido 5-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,16 (C)	475,3
238	Ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,22 (C)	491,3
239	Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,15 (C)	475,3
240	Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,15 (C)	475,3
241	Ácido 3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*2)	1,22 (C)	439,3
242	Ácido 5-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etil-tiofen-2-carboxílico (*2)	1,24 (C)	459,3
243	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico (*1)	0,97 (C)	452,4
244	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,96 (C)	448,4
245	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,98 (C)	448,4
246	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,99 (C)	448,4
247	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,91 (C)	446,4
248	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,85 (C)	446,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
249	Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,81 (A)	465,86
250	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,90 (C)	466,3
251	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,84 (C)	450,4
252	Ácido 4-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico (*1)	0,88 (C)	450,4
253	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,85 (C)	447,4
254	Ácido 2-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico (*1)	0,74 (C)	447,4
255	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,87 (C)	447,4
256	Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,10 (C)	487,3
257	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,03 (C)	471,3
258	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,03 (C)	471,3
259	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,04 (C)	471,3
260	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico (*1)	0,83 (C)	451,3
261	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metoxi-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,04 (C)	467,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
262	Ácido 4-{6-[2-(2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,06 (C)	443,4
263	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,10 (C)	467,3
264	Ácido 2-cloro-6-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,04 (C)	467,3
265	Ácido 2-etil-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,04 (C)	451,4
266	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,13 (C)	463,4
267	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,05 (C)	447,4
268	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,10 (C)	463,4
269	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,27 (C)	479,3
270	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico (*1)	1,09 (C)	485,3
271	Ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	0,91 (C)	445,4
272	Ácido 5-{6-[2-(6,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,22 (C)	509,2
273	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,12 (C)	477,3
274	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,83 (A)	477,04

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
275	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,12 (C)	477,3
276	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-metil-benzoico (*1)	0,96 (C)	469,3
277	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico (*1)	0,88 (C)	453,3
278	Ácido 4-{6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,96 (C)	453,4
279	Ácido 4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,13 (C)	485,3
280	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,05 (C)	469,3
281	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,04 (C)	469,3
282	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,98 (C)	449,4
283	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,90 (C)	449,4
284	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,07 (C)	465,4
285	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,00 (C)	449,4
286	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-metil-benzoico (*1)	0,87 (C)	449,4
287	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,6-dimetil-benzoico (*1)	0,86 (C)	465,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
288	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico (*1)	0,97 (C)	465,4
289	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,6-dimetil-benzoico (*1)	0,80 (C)	449,4
290	Ácido 2-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,90 (C)	449,4
291	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,99 (C)	489,3
292	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,09 (C)	505,2
293	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,99 (C)	489,3
294	Ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,14 (C)	473,3
295	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico	0,95 (C)	479,3
296	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,90 (C)	461,4
297	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,76 (A)	469,27
298	{6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,82 (C)	473,4
299	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,89 (C)	463,3
300	{6-[3-fluoro-4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,96 (C)	459,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
301	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,06 (C)	459,4
302	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,07 (C)	459,4
303	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,00 (C)	459,4
304	{6-[4-(3-amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,82 (C)	459,4
305	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-fluoro-4-(5-metil-1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,09 (C)	461,4
306	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-fluoro-4-(5-metil-1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,11 (C)	461,4
307	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,63 (C)	461,4
308	[6-(3-fluoro-4-pirazol-1-il-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,93 (C)	457,4
309	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,74 (A)	457,06
310	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,95 (C)	457,4
311	{6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,71 (C)	471,4
312	3-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,72 (A)	461,04
313	3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,90 (C)	461,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
314	rac-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,85 (C)	456,4
315	5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,86 (C)	456,4
316	{6-[4-(1,1-dioxo-1H-isotiazolidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,84 (C)	480,4
317	1-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-pirrolidin-2-ona	0,79 (C)	460,4
318	1-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-pirrolidin-2-ona	0,79 (C)	460,4
319	rac-3-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,84 (C)	460,4
320	2-etil-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,85 (C)	460,4
321	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,97 (C)	474,4
322	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,98 (C)	458,4
323	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-7-carboxílico	0,77 (C)	460,4
324	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,74 (A)	474,20
325	[6-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,80 (C)	419,4
326	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,91 (C)	465,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
327	Ácido 4-{6-[2-(4-etil-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,11 (C)	457,4
328	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(2,4,7-trimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,12 (C)	457,4
329	Ácido 4-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(3-metil-butil)-benzoico	1,13 (C)	457,4
330	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-metil-sulfanil-benzoico	1,15 (C)	503,3
331	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico	1,17 (C)	519,3
332	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,09 (C)	465,4
333	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,09 (C)	465,4
334	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico	1,20 (C)	495,3
335	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico	1,23 (C)	497,3
336	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	1,11 (C)	461,4
337	Ácido rac-2-sec-butil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,08 (C)	461,4
338	Ácido 4-{6-[2-(4-etil-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,11 (C)	461,4
339	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-sulfanil-benzoico	1,17 (C)	523,2

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
340	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico	1,17 (C)	485,3
341	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	1,16 (C)	499,3
342	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico	1,20 (C)	501,3
343	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(6-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,98 (C)	459,4
344	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,09 (C)	483,3
345	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-etil-benzoico	1,05 (C)	499,3
346	Ácido 2-cloro-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,97 (C)	483,4
347	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,92 (C)	463,4
348	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	0,97 (C)	463,4
349	Ácido 4-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico	0,78 (A)	487,03
350	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,09 (C)	487,3
351	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,14 (C)	503,3
352	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,54 (C)	413,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
353	Ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,04 (C)	482,4
354	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,96 (C)	445,4
355	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,72 (A)	412,11
356	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-amino-benzoico	1,05 (C)	462,4
357	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,68 (A)	412,06
358	[6-(3-etoxi-4-metil-amino-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,62 (C)	464,4
359	2,6-difluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfonamida	0,98 (C)	492,3
360	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,N-dimetil-bencen-sulfonamida	0,93 (C)	484,4
361	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	0,71 (C)	464,4
362	Ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,89 (C)	480,3
363	{6-[4-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,66 (A)	428,14
364	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,95 (C)	483,4
365	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-6-metil-benzoico	0,91 (C)	495,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
366	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metil-benzoico	0,85 (C)	479,4
367	Ácido 4-{6-[2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(3-metil-butil)-benzoico	1,17 (C)	479,4
368	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-sulfanil-benzoico	1,26 (C)	509,3
369	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(3-metil-butil)-benzoico	1,18 (C)	475,4
370	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-sulfanil-benzoico	1,32 (C)	529,3
371	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico	1,22 (C)	513,3
372	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico	1,05 (C)	497,4
373	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,01 (C)	481,4
374	1-etil-3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-urea	0,84 (C)	477,4
375	1-etil-3-(2-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea	0,74 (C)	475,4
376	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-(6-quinoxalin-6-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,70 (A)	429,25
377	2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencen-sulfonamida	0,89 (C)	500,4
378	Ácido 1-(2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopropan-carboxílico (*1)	1,01 (C)	463,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
379	4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida	1,10 (C)	508,3
380	4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida	0,98 (C)	506,3
381	Ácido 2-cloro-6-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,95 (C)	498,4
382	Ácido 2-ciclopropil-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,89 (C)	461,4
383	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-(6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,64 (A)	428,17
384	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,68 (A)	428,20
385	{6-[4-(1-amino-ciclopropil)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,56 (C)	432,4
386	Ácido 1-(2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopropan-carboxílico (*1)	0,88 (C)	461,4
387	{6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,69 (A)	442,17
388	Ácido 6-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico (*1)	0,80 (C)	477,3
389	Ácido 6-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico (*1)	0,74 (C)	461,3
390	Ácido 2,6-dicloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	1,08 (C)	473,3
391	Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,79 (A)	481,81

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
392	Ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,08 (C)	466,4
393	Ácido 4-{6-[2-(4-ciano-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	0,95 (C)	458,4
394	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-nitro-benzoico (*1)	0,98 (C)	466,3
395	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,73 (A)	460,08
396	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico (*1)	0,97 (C)	480,4
397	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,91 (C)	464,4
398	Ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,93 (C)	464,4
399	Ácido 2-etil-amino-4-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,94 (C)	464,4
400	Ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	0,93 (C)	461,4
401	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-metoxi-benzoico (*1)	0,90 (C)	485,3
402	Ácido 4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,97 (C)	481,3
403	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,91 (C)	465,4
404	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-metil-benzoico (*1)	0,86 (C)	481,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
405	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,99 (C)	481,3
406	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-metil-benzoico (*1)	0,80 (C)	465,4
407	Ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,88 (C)	465,4
408	Ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,08 (C)	489,3
409	Ácido 5-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,10 (C)	505,3
410	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico (*1)	1,19 (C)	495,3
411	Ácido 4-{6-[2-(4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,07 (C)	465,4
412	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,11 (C)	481,4
413	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,14 (C)	481,4
414	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,15 (C)	481,4
415	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,09 (C)	465,4
416	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,11 (C)	465,4
417	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,13 (C)	465,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
418	Ácido 4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,23 (C)	497,3
419	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,16 (C)	481,4
420	Ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,31 (C)	497,3
421	Ácido 4-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,80 (A)	477,17
422	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,09 (C)	461,4
423	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,24 (C)	493,3
424	Ácido 4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico (*1)	1,24 (C)	515,3
425	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico (*1)	1,17 (C)	485,3
426	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,19 (C)	501,3
427	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,20 (C)	501,3
428	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,97 (C)	459,4
429	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-6-fluoro-benzoico (*1)	1,03 (C)	483,4
430	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,75 (A)	466,90

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
431	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,03 (C)	467,4
432	Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,03 (C)	483,3
433	Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,05 (C)	483,3
434	Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,07 (C)	483,3
435	Ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,03 (C)	467,4
436	Ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,04 (C)	467,4
437	Ácido 2-etil-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,95 (C)	467,4
438	Ácido 2-cloro-6-etil-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,96 (C)	483,3
439	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	1,05 (C)	463,4
440	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,83 (C)	463,4
441	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	1,07 (C)	463,4
442	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,04 (C)	479,4
443	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	0,97 (C)	463,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
444	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	0,98 (C)	479,4
445	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	0,96 (C)	463,4
446	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,21 (C)	495,3
447	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,19 (C)	495,3
448	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-sulfanil-benzoico (*1)	1,03 (C)	501,3
449	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,02 (C)	471,3
450	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-etoxi-benzoico (*1)	1,11 (C)	503,3
451	Ácido 4-{6-[2-(4-ciano-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico (*1)	0,89 (C)	459,4
452	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutil-sulfanil-benzoico	1,24 (C)	507,3
453	Ácido 2-ciclobutil-sulfanil-4-{6-[2-(4,7-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,30 (C)	527,3
454	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,96 (C)	495,3
455	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-fluoro-4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	1,02 (C)	477,4
456	Ácido 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico	0,77 (C)	471,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
457	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-fluoro-4-pirazol-1-il-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,99 (C)	475,4
458	{6-[4-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,76 (C)	489,3
459	{6-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,99 (C)	471,4
460	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-amino-benzoico	0,95 (C)	494,3
461	rac-3-isobutil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,92 (C)	470,5
462	2-isobutil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,93 (C)	470,4
463	[6-(4-ciclopropil-amino-metil-3-etoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,62 (C)	472,4
464	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-benzoico	0,89 (C)	474,4
465	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,91 (C)	474,4
466	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,92 (C)	474,4
467	5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	1,07 (C)	472,4
468	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	1,05 (C)	472,4
469	{6-[4-(1,1-dioxo-1H-isotiazolidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,78 (C)	496,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
470	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1-metil-1H-indol-7-carboxílico	0,77 (C)	474,4
471	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,71 (A)	490,18
472	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,76 (A)	491,07
473	[6-(4-ciclopropil-amino-metil-3-etoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,66 (C)	490,5
474	rac-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,97 (C)	488,4
475	5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	0,99 (C)	488,4
476	Ácido 4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico	0,85 (C)	504,3
477	Ácido 5-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico	1,03 (C)	486,4
478	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-pirrolidin-1-il-benzoico	0,81 (C)	490,4
479	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metan-sulfonil-amino-benzoico (*1)	0,99 (C)	498,3
480	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,73 (A)	476,07
481	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,79 (A)	472,09
482	Ácido 4-{6-[2-(7-ciano-4-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,09 (C)	472,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
483	Ácido 2-etil-amino-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,99 (C)	482,4
484	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,01 (C)	475,4
485	Ácido 2-isobutoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,00 (C)	475,4
486	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,03 (C)	499,3
487	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,97 (C)	483,4
488	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-etoxi-benzoico (*1)	1,04 (C)	515,3
489	Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,97 (C)	499,3
490	Ácido 2-etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,94 (C)	483,4
491	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,01 (C)	499,3
492	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,78 (C)	479,4
493	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	0,98 (C)	479,4
494	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,78 (C)	479,4
495	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	1,06 (C)	495,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
496	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico (*1)	0,99 (C)	479,4
497	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	0,98 (C)	495,4
498	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	0,96 (C)	479,4
499	Ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,03 (C)	487,3
500	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4,5-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico (*1)	1,21 (C)	517,3
501	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,80 (A)	479,12
502	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,14 (C)	479,4
503	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,93 (C)	475,4
504	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico (*1)	1,22 (C)	513,3
505	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,81 (A)	483,02
506	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,13 (C)	483,4
507	Ácido 2-isobutil-4-{6-[2-(4-metoxi-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,04 (C)	473,5
508	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,18 (C)	489,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
509	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-metil-sulfanil-benzoico (*1)	1,08 (C)	519,3
510	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico (*1)	0,77 (A)	489,11
511	Ácido 4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico (*1)	1,09 (C)	497,4
512	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico (*1)	1,11 (C)	497,4
513	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,13 (C)	513,3
514	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,05 (C)	497,4
515	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	0,76 (A)	480,93
516	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-5-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,03 (C)	481,4
517	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,02 (C)	497,4
518	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,11 (C)	513,3
519	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,04 (C)	497,4
520	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,00 (C)	481,4
521	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,02 (C)	481,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
522	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	0,80 (A)	512,99
523	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,11 (C)	497,4
524	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,09 (C)	481,4
525	Ácido 5-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,24 (C)	513,3
526	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (*1)	1,12 (C)	477,4
527	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,13 (C)	477,4
528	Ácido 2- <i>terc</i> -butil-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,94 (C)	477,4
529	Ácido 4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,08 (C)	493,4
530	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,02 (C)	477,4
531	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-propil-benzoico (*1)	0,98 (C)	477,4
532	Ácido 2-etoxi-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,97 (C)	477,4
533	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,15 (C)	477,4
534	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (*1)	1,14 (C)	477,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
535	Ácido 2- <i>terc</i> -butil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,95 (C)	475,4
536	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,1 (C)	493,4
537	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,02 (C)	477,4
538	Ácido 4-{6-[2-(5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,00 (C)	477,4
539	Ácido 4-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,06 (C)	477,4
540	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,15 (C)	509,3
541	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico (*1)	1,16 (C)	509,3
542	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico (*1)	1,1 (C)	515,3
543	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-4-trifluoro-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,08 (C)	503,4
544	Ácido 4-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico (*1)	0,91 (C)	488,3
545	Ácido 2-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	0,96 (C)	488,3
546	Ácido 2-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	0,97 (C)	488,3
547	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,64 (C)	441,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
548	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,63 (C)	441,4
549	N-(2-dimetil-amino-etil)-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,56 (C)	491,4
550	Ácido 4-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico (*1)	1,05 (C)	524,3
551	Ácido 2-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	1,10 (C)	524,3
552	{6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,77 (C)	443,4
553	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,75 (A)	443,17
554	1-(4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-3-etil-urea	0,83 (C)	509,4
555	1-etil-3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-urea	0,78 (C)	493,4
556	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,75 (A)	443,25
557	Ácido 2-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	0,83 (C)	486,3
558	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-3-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,76 (A)	444,09
559	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	1,06 (C)	500,3
560	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	1,07 (C)	502,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
561	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,74 (A)	438,31
562	(6-{3-etoxi-4-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-fenil}-pirimidin-4-il)-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,71 (C)	492,5
563	4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-metil-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida	1,19 (C)	522,3
564	Ácido 1-(2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopropan-carboxílico (*1)	0,94 (C)	479,4
565	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-(C)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,77 (A)	442,16
566	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,92 (C)	456,4
567	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida	1,03 (C)	524,3
568	Ácido 4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	0,94 (C)	500,4
569	{6-[4-(5-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,71 (A)	460,24
570	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2-metil-4-trifluoro-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,15 (C)	517,4
571	rac-1-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol	1,02 (C)	519,4
572	{6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,71 (C)	459,4
573	{6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,71 (C)	459,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
574	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,71 (A)	459,14
575	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,66 (C)	459,4
576	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,68 (C)	459,4
577	{6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,81 (C)	461,4
578	Ácido 4-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-carboxílico (*1)	0,85 (C)	504,3
579	Ácido 2-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	0,89 (C)	504,3
580	Ácido 2-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-4-carboxílico (*1)	0,89 (C)	504,4
581	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,58 (C)	457,4
582	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,59 (C)	457,4
583	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,72 (A)	457,11
584	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,59 (C)	457,4
585	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,75 (A)	458,16
586	{6-[3-etoxi-4-(isobutil-amino-metil)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,73 (C)	506,5

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
587	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	0,99 (C)	518,4
588	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	1,00 (C)	518,4
589	(6-{3-etoxi-4-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-fenil}-pirimidin-4-il)-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,66 (C)	508,4
590	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,71 (A)	454,10
591	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-metil-2-trifluoro-metil-bencen-sulfonamida	1,12 (C)	538,3
592	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,74 (A)	474,25
593	Ácido 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (*1)	0,71 (C)	487,4
594	Ácido 5-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (*1)	0,77 (C)	487,4
595	Ácido 2-ciclopentiloxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,78 (A)	505,1
596	Ácido 5-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-metil-isoxazol-4-carboxílico	0,74 (A)	501,88
597	[6-(4-ciclobutil-amino-metil-3-etoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,70 (C)	504,4
598	Ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	0,92 (C)	469,4
599	Ácido 2-cloro-6-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	0,90 (C)	481,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
600	Ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	1,05 (C)	471,3
601	Ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	1,06 (C)	471,3
602	Ácido 2-etan-sulfonil-amino-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,76 (A)	512,2
603	Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,78 (A)	488,18
604	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,09 (C)	505,3
605	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,17 (C)	521,3
606	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,1 (C)	505,3
607	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,04 (C)	513,3
608	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,01 (C)	497,4
609	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,05 (C)	513,4
610	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,02 (C)	497,4
611	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,06 (C)	493,4
612	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (*1)	1,05 (C)	493,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
613	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,14 (C)	509,4
614	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (*1)	1,13 (C)	509,4
615	Ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,07 (C)	493,4
616	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (*1)	1,06 (C)	493,4
617	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-6-etil-benzoico (*1)	0,96 (C)	509,4
618	Ácido 2-etoxi-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,90 (C)	493,4
619	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-6-propil-benzoico (*1)	0,91 (C)	493,4
620	Ácido 2-cloro-6-propoxi-4-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,81 (A)	519,05
621	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,08 (C)	495,4
622	Ácido 4-{6-[2-(5-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	1,12 (C)	511,4
623	Ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,88 (C)	491,5
624	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	1,03 (C)	491,4
625	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)	0,88 (C)	491,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
626	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-2-trifluoro-metil-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,99 (A)	523,16
627	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico (*1)	1,14 (C)	499,4
628	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,16 (C)	515,4
629	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	0,80 (A)	515,06
630	Ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	0,98 (C)	487,4
631	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico (*2)	1,06 (C)	503,3
632	Ácido 2-difluoro-metoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*2)	0,98 (C)	487,3
633	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-6-propil-benzoico (*1)	1,02 (C)	523,4
634	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	0,96 (C)	507,4
635	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-2-trifluoro-metil-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,98 (A)	539,03
636	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-benzoico (*1)	1,15 (C)	523,3
637	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico (*1)	1,08 (C)	515,4
638	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico (*1)	1,10 (C)	531,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
639	{6-[4-(2-amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*2)	0,76 (C)	477,4
640	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-trifluoro-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,72 (A)	484,82
641	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,64 (C)	475,4
642	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,63 (C)	475,4
643	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,9 (C)	500,4
644	Ácido 4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-benzoico	1,04 (C)	536,4
645	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metil-amino-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*2)	0,72 (A)	490,26
646	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,83 (C)	516,4
647	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,91 (C)	514,4
648	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,92 (C)	514,4
649	Ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,01 (C)	513,4
650	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(4-fluoro-fenoxi)-benzoico (*1)	1,14 (C)	515,4
651	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,85 (C)	530,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
652	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,86 (C)	530,4
653	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,96 (C)	532,4
654	Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(4-fluoro-fenoxi)-benzoico (*1)	1,07 (C)	531,4
655	Ácido 3-[5-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-metil-oxazol-2-il]-propiónico (*1)	0,90 (C)	548,4
656	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*1)	0,77 (A)	525,16
657	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*1)	0,79 (A)	509,12
658	{6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	0,74 (A)	507,07
659	[2-(5-cloro-7-metil-[1,3]-dioxolo-[4,5-e]-indol-6-il)-etil]-{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,96 (C)	518,4
660	{6-[3-etoxi-5-fluoro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	0,76 (A)	491,14
661	{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	0,92 (C)	489,4
662	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (*1)	0,99 (C)	505,4
663	{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	1,00 (C)	473,4
664	{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	0,87 (C)	471,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
665	{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,91 (C)	488,4
666	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,97 (C)	504,4
667	{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,86 (C)	470,4
668	{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,98 (C)	472,4
669	{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (*1)	0,90 (C)	441,4
670	[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,81 (C)	457,4
671	{6-[3-etil-amino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,89 (C)	440,4
672	Ácido 3-butoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,85 (A)	499,14
673	Ácido 3-butoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,85 (A)	499,15
674	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,81 (A)	485,09
675	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,80 (A)	485,16
676	Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,81 (A)	485,0
677	Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)	0,82 (A)	485,0

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
678	3-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,73 (A)	479,11
679	3-(4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,73 (A)	477,10
680	3-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,75 (A)	463,11
681	3-(4-{6-[2-(4,6-dicloro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,77 (A)	480,97
682	3-(4-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona	0,74 (A)	466,90
683	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,87 (C)	475,4
684	[2-(7-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,93 (C)	491,3
685	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,70 (A)	429,28
686	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,74 (A)	416,20
687	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,72 (A)	432,18
688	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,71 (A)	432,17
689	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,74 (A)	449,79
690	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico (*1)	0,79 (A)	527,0

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
691	Ácido 2-cloro-6-isobutoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,76 (A)	509,0
692	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico (*1)	0,79 (A)	527,0
693	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico (*1)	0,81 (A)	511,0
694	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico (*1)	0,84 (A)	529,0
695	[6-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,72 (A)	368,20
696	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,78 (A)	417,98
697	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,76 (A)	400,28
698	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,77 (A)	400,25
699	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,73 (A)	416,24
700	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,73 (A)	416,19
701	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,75 (A)	434,03
702	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,82 (A)	432,26
703	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,80 (A)	414,27
704	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,80 (A)	414,29

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
705	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,77 (A)	430,27
706	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,76 (A)	430,25
707	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,80 (A)	448,24
708	3-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo	0,76 (A)	428,18
709	3-(4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo	0,74 (A)	444,16
710	3-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo	0,73 (A)	444,18
711	3-(4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-3-oxo-propionitrilo	0,76 (A)	462,15
712	[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,76 (A)	410,25
713	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,80 (A)	442,16
714	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,81 (A)	442,19
715	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,78 (A)	458,16
716	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,78 (A)	458,18
717	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,80 (A)	476,10

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
718	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico	0,81 (A)	497,14
719	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,82 (A)	460,14
720	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,75 (A)	535,0
721	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,77 (A)	553,0
722	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,82 (A)	571,0
723	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,79 (A)	537,0
724	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,82 (A)	555,0
725	Ácido 2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (*1)	0,78 (A)	553,0
726	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,75 (A)	443,0
727	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,72 (A)	454,0
728	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,66 (A)	428,0
729	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(3-pirazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,79 (A)	428,0
730	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-piridin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (*2)	0,73 (A)	438,0

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
731	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-isoquinolin-7-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,67 (A)	412,0
732	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,71 (A)	412,0
733	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-(6-quinoxalin-6-il-pirimidin-4-il)-amina (*2)	0,74 (A)	413,30
734	[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,80 (A)	442,22
735	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,81 (A)	442,19
736	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,78 (A)	458,20
737	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,78 (A)	458,11
738	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,80 (A)	476,13
739	[6-(3H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,68 (A)	402,05
740	[6-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,77 (A)	419,17
741	[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,73 (A)	428,18
742	[2-(6,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,79 (A)	446,08
743	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,74 (A)	444,17

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
744	[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,73 (A)	444,09
745	[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-isoxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,77 (A)	462,06

Ejemplo 746: {6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.84., utilizando 2-metoxi-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzonitrilo. LC-MS A: t_R = 0,69 minutos; [M+H]⁺ = 426,97.

a) 2-metoxi-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzonitrilo

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando el bloque de construcción A.1.1. y ácido 4-ciano-3-metoxi-fenil-borónico. LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺ = 383,99.

Ejemplo 747: [2-(4,7-difluoro-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.84., utilizando 4-(6-((2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-metoxi-benzonitrilo. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; [M+H]⁺ = 463,21.

a) 4-(6-((2-(4,7-difluoro-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-metoxi-benzonitrilo

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando el bloque de construcción A.1.10. y ácido 4-ciano-3-metoxi-fenil-borónico. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; [M+H]⁺ = 420,03.

Ejemplo 748: [2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-{6-[3-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para A.2.84., utilizando 4-(6-((2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-metoxi-benzonitrilo. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 459,12.

a) 4-(6-((2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-metoxi-benzonitrilo

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando el bloque de construcción A.1.8. y ácido 4-ciano-3-metoxi-fenil-borónico. LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; [M+H]⁺ = 416,04.

Ejemplo 749: [2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-pirimidin-4-amina y 4-cloro-6-metoxi-pirimidina. LC-MS E: t_R = 1,10 minutos; [M+H]⁺ = 484,88.

a) N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-pirimidin-4-amina

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando el bloque de construcción A.1.23. y ácido 1,4-fenilenodiborónico, pinacol-éster. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; [M+H]⁺ = 503,22.

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 749, el acoplamiento de N-(2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-pirimidin-4-amina y el bromuro heteroarilo seleccionado comercialmente disponibles, se sintetizan los siguientes ejemplos:

Tabla 9: Ejemplos 750 - 763

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
750	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirazin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	1,02 (E)	454,89
751	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	1,10 (E)	459,85
752	{6-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,69 (E)	470,91
753	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(2-metil-2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,75 (E)	457,93
754	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,91 (E)	484,89
755	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina	0,83 (E)	454,9
756	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,85 (E)	484,87
757	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,89 (E)	484,88
758	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,91 (E)	473,88
759	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(4-fluoro-piridin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,89 (E)	471,86
760	{6-[4-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,96 (E)	487,88
761	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(6-metoxi-pirazin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,89 (E)	484,88
762	[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina	0,89 (E)	472,87
763	6-(4-(6-((2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-N,N-dimetil-pirimidin-4-amina	0,75 (E)	497,95

Ejemplo 764: [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(4-tiazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando N-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-pirimidin-4-amina. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 412,15.

a) N-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-pirimidin-4-amina

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento general A descrito anteriormente, utilizando el bloque de construcción A.1.1. y ácido 1,4-fenilenodiborónico, pinacol-éster. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 455,36.

Ejemplo 765: 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-metoxi-benzamida

- 10 A una solución de ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (ejemplo 326) (50 miligramos, 0,108 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se le agrega clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (13,5 miligramos, 0,161 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,0553 mililitros, 0,323 milimoles), y la mezcla se enfría hasta 0 °C. Se agrega anhídrido propil-fosónico (solución al 50 por ciento en dicloro-metano (DCM), 0,0705 mililitros, 0,118 milimoles), y la solución se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se
15 agita durante la noche. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de HPLC de preparación (columna de preparación C18 grande X Bridge, básica), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; $[M+H]^+$ = 493,92.

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 765, el acoplamiento de ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (ejemplo 326) o 2 ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (ejemplo 158), y el alquil-clorhidrato de hidroxilaminas seleccionado comercialmente disponible, se sintetizan los siguientes ejemplos:

Tabla 10: Ejemplos 766 - 771

Ej.	Compuesto	t_R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z $[M+H]^+$
766	N-benciloxi-2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,81 (A)	571,03
767	2,N-dietoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,95 (C)	508,4
768	N-benciloxi-2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzamida	1,18 (C)	554,5
769	2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida	0,83 (C)	522,4
770	2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-isopropoxi-benzamida	1,00 (C)	522,4
771	2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etoxi)-benzamida	0,69 (A)	508,97

Ejemplo 772: 6-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona

- 25 Una solución de 2-fluoro-4-{6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-benzoato de metilo (100 miligramos, 0,247 milimoles) en hidrato de hidrazina (1,15 mililitros, 23,7 milimoles) se pone a reflujo durante 5 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante LCMS de preparación bajo condiciones básicas, para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (76 miligramos, 80 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 385,14.

a) 2-fluoro-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo

A una solución de ácido 2-fluoro-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoico (300 miligramos, 0,768 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (7,6 mililitros), se le agregan K₂CO₃ (191 miligramos, 1,38 milimoles), y yodo-metano (218 miligramos, 1,54 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agrega agua a la mezcla de reacción, y se extrae con Et₂O (3 veces). Las capas orgánicas se mezclan y se lavan con agua (2 veces), entonces se secan sobre MgSO₄ y se concentran a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con dicloro-metano (DCM)/MeOH (50:1), para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,295 gramos, 95 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; [M+H]⁺ = 405,15.

b) Ácido 2-fluoro-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoico

Siguiendo el procedimiento general A con A.1.1. y ácido 3-fluoro-4-metoxi-carbonil-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; [M+H]⁺ = 391,16.

Ejemplo 773: 6-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Siguiendo el mismo método como se describe para el Ejemplo 772, utilizando 2-fluoro-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; [M+H]⁺ = 433,01.

a) 2-fluoro-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo

Siguiendo el mismo método como se describe para el Ejemplo 772 a), utilizando ácido 2-fluoro-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; [M+H]⁺ = 453,05.

b) 2-fluoro-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoico ácido

Siguiendo el procedimiento general A con A.1.25. y ácido 3-fluoro-4-metoxi-carbonil-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; [M+H]⁺ = 439,03.

Ejemplo 774: 6-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzo-[d]-isoxazol-3-ona

A una solución de N-hidroxi-acetamida (83,1 miligramos, 1,11 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1,3 mililitros), se le agrega *tert*-butóxido de potasio (124 miligramos, 1,11 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos antes de agregar 2-fluoro-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo (ejemplo 760 a) (179 miligramos, 0,443 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,5 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría, y se divide entre EtOAc (10 mililitros), y solución de NaOH 1 N (10 mililitros). La capa acuosa se lava con EtOAc, entonces se acidifica con una solución de HCl 2 N (10 mililitros). El producto deseado se recolecta mediante filtración a partir de la capa acuosa como un sólido amarillo pálido (109 miligramos, 64 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; [M+H]⁺ = 386,03.

Ejemplo 775: Ácido 4-{6-[2-(2,7-dicloro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)

A una suspensión de 4-(6-((2-(2,7-dicloro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo (80 miligramos, 0,151 milimoles) en EtOH/H₂O (2:1, 1,2 mililitros), se le agrega monohidrato de LiOH (31,7 miligramos, 0,756 milimoles), y se agita a 80 °C durante 1 hora 30 minutos, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de filtros de 0,45 micras y 0,22 micras y se purifica por medio de HPLC de preparación bajo condición básica, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color rosado (40 miligramos, 30 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; [M+H]⁺ = 500,86.

a) 4-(6-((2-(2,7-dicloro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

El 4-(6-((2-(7-cloro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo (157 miligramos, 0,307 milimoles) se disuelve en POCl₃ (1 mililitro), y se agita bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y cuidadosamente se apaga con NaOH al 32 por ciento hasta pH básico, entonces se agrega cuidadosamente agua adicional. La capa acuosa se extrae con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, se le agregan metanol (MeOH), y el disolvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido color café, cuantitativamente. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; [M+H]⁺ = 528,79.

b) 4-(6-((2-(7-cloro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

Siguiendo el procedimiento general A, 7-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-4-metoxi-indolin-2-ona y 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de etilo se acoplan, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; [M+H]⁺ = 511,05.

c) 7-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-4-metoxi-indolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para A.1.1. con 1-(2-amino-etil)-7-cloro-4-metoxi-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 352,97.

d) 1-(2-amino-etil)-7-cloro-4-metoxi-indolin-2-ona

- 5 A una suspensión de 7-cloro-1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-4-metoxi-indolina-2,3-diona (2,694 gramos, 7 milimoles) en etanol (60 mililitros), se le agrega monohidrato de hidrazina (4,08 mililitros, 84 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 110 °C en un tubo sellado durante la noche, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se divide entre dicloro-metano (DCM) y NaOH 1M. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío, para proporcionar el producto crudo. Se tritura en Et_2O y se filtra. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color beige (1,156 gramos, 69 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,52 minutos; $[M+H]^+$ = 241,09.

e) 7-cloro-1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-4-metoxi-indolina-2,3-diona

- 15 A una suspensión de NaH (926 miligramos, 23,2 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (39 mililitros) a 0 °C se le agrega 7-cloro-4-metoxi-indolina-2,3-diona (2,45 gramos, 11,6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros). La mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos. Entonces la mezcla se calienta hasta 60 °C y se agrega por goteo N-(2-bromo-etil)-ftalimida (4,65 gramos, 17,4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) a la mezcla. La mezcla de reacción se agita entonces a 60 °C durante la noche. Se enfría hasta 0 °C, se apaga con agua, el precipitado se filtra, se lava con Et_2O , y se seca, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,70 gramos, 61 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 385,03.

g) 7-cloro-4-metoxi-indolina-2,3-diona

- 20 Un matraz se carga con H_2SO_4 concentrado (13,5 mililitros), y se calienta hasta 60 °C. Se agregan en porciones (E)-N-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida (573 miligramos, 2,51 milimoles). La mezcla se agita a 60 °C durante 20 minutos, entonces se deja enfriar hasta 0 °C y se agrega agua cuidadosamente. El precipitado se filtra, se lava bien con agua, se disuelve en acetona y se seca con $MgSO_4$. La fase orgánica se filtra y el disolvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja profundo (3,00 gramos, 79 por ciento). LCMS A: t_R = 0,60 minutos, sin ionización.

h) (E)-N-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida

- 30 A una solución de 2-cloro-5-metoxi-anilina (8,00 gramos, 50,8 milimoles) en agua (72 mililitros), se le agregan HCl concentrado (35 por ciento) (4,32 mililitros), luego una solución de hidrato de cloral (8,43 gramos, 51 milimoles) en agua (176 mililitros), seguida por sulfato de sodio (24,6 gramos, 156 milimoles). Se agrega hidroxilamina (al 50 por ciento en agua, 7,68 mililitros, 254 milimoles), y la mezcla se pone a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, la mezcla de reacción se filtra y el precipitado obtenido se lava con agua (3 veces). El sólido se disuelve en acetona y se seca con $MgSO_4$. La fase orgánica se filtra y el disolvente se remueve bajo presión reducida, para proporcionar un sólido color café oscuro. Se tritura en Et_2O , el sólido se remueve mediante filtración, se lava bien con Et_2O y se desecha. El filtrado se concentra a sequedad. El sólido color naranja resultante se tritura en dicloro-metano (DCM), el sólido se filtra, y el filtrado se concentra al vacío, para triturarse nuevamente en dicloro-metano (DCM) antes de filtrarse (3 veces). Esto proporciona el producto puro como un sólido color beige (4,08 gramos, 35 por ciento). LCMS A: t_R = 0,73 minutos, $[M+H]^+$ = 229,07.

Ejemplo 776: Ácido 4-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775, utilizando 4-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo color rosado. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 484,89.

a) 4-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 a), utilizando 2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; $[M+H]^+$ = 512,97.

b) 2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de etilo

- 50 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 b), utilizando 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 495,07.

c) 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 c), utilizando 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolin-2-ona,

se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 336,96.

d) 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolin-2-ona

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 d), utilizando 1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,46 minutos; $[M+H]^+$ = 225,18.

e) 1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolina-2,3-diona

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 e), utilizando 7-fluoro-4-metoxi-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 369,043.

f) 7-fluoro-4-metoxi-indolina-2,3-diona

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 f), utilizando (E)-N-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,54 minutos; sin ionización.

g) (E)-N-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 g), utilizando 2-fluoro-5-metoxi-anilina, se obtiene el compuesto del título como un sólido grisáceo. LC-MS A: t_R = 0,65 minutos; $[M+H]^+$ = 213,06.

Ejemplo 777: Ácido 5-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775, utilizando 5-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo color beige. LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 491,03.

a) 5-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 a), utilizando 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 505,00.

b) 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

Una suspensión de 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-indolin-2-ona (ejemplo 775 c)) (115 miligramos, 0,273 milimoles), 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (A.2.66.) (298 miligramos, 0,82 milimoles), K_3PO_4 (203 miligramos, 0,956 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (3,5 mililitros) se desgasifica mediante burbujeo a través de N_2 . Se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0) (31,9 miligramos, 0,0273 milimoles), y se continúa el burbujeo de N_2 durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 1 hora 30 minutos, se enfría hasta la temperatura ambiente, y se filtra sobre un filtro Whatmann 0,45 micras y se purifica mediante HPLC de preparación bajo condiciones básicas. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (40 miligramos, 30 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 487,05.

Ejemplo 778: Ácido 4-{6-[2-(2,4-dicloro-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775, utilizando 4-(6-((2-(2,4-dicloro-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo color rosado. LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; $[M+H]^+$ = 488,82.

a) 4-(6-((2-(2,4-dicloro-7-fluoro-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 a), utilizando 4-(6-((2-(4-cloro-7-fluoro-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 517,03.

b) 4-(6-((2-(4-cloro-7-fluoro-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 b), utilizando 4-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; $[M+H]^+$ = 499,02.

c) 4-cloro-1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-indolin-2-ona

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 c), utilizando 1-(2-amino-etil)-4-cloro-7-fluoro-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 341,02.

d) 1-(2-amino-etil)-4-cloro-7-fluoro-indolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 d), utilizando 4-cloro-1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color púrpura. LC-MS A: t_R = 0,50 minutos; $[M+H]^+$ = 229,07.

5 e) 4-cloro-1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-indolina-2,3-diona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 e), utilizando 4-cloro-7-fluoro-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 373,05.

f) 4-cloro-7-fluoro-indolina-2,3-diona

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 f), utilizando (E)-N-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,63 minutos; sin ionización.

g) (E)-N-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(hidroxi-imino)-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 g), utilizando 5-cloro-2-fluoro-anilina, se obtiene el compuesto del título como un sólido grisáceo. LC-MS A: t_R = 0,71 minutos; sin ionización.

Ejemplo 779: Ácido 4-{6-[2-(2-cloro-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775, utilizando 4-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 468,93.

a) 4-(6-((2-(2-cloro-7-fluoro-4-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 a), utilizando 2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de etilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 496,99.

b) 2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoindolin-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoato de etilo

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 b), utilizando 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metil-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 451,03.

c) 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metil-indolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 c), utilizando 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-4-metil-indolin-2-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; $[M+H]^+$ = 321,01.

d) 1-(2-amino-etil)-7-fluoro-4-metil-indolin-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 d), utilizando 1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-4-metil-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un aceite color café pálido. LC-MS A: t_R = 0,48 minutos; $[M+H]^+$ = 209,20.

e) 1-(2-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-etil)-7-fluoro-4-metil-indolina-2,3-diona

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 775 e), utilizando 7-fluoro-4-metil-indolina-2,3-diona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 353,82.

Ejemplo 780: Ácido 4-{6-[2-(4-bromo-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico

40 La 2-(4-bromo-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (70 miligramos, 0,274 milimoles) se disuelve en EtOH (2,5 mililitros), bajo N_2 a temperatura ambiente. Se agrega trietil-amina (0,0572 mililitros, 0,411 milimoles), seguida por 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo (84 miligramos, 0,274 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante la noche. Se agregan NaOH al 10 por ciento (1,88 mililitros, 4,69 milimoles), y la mezcla se agita a 100 °C durante 2 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se purifica mediante HPLC de preparación bajo condiciones básicas, entonces bajo condiciones ácidas. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 495,24.

a) 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoato de etilo

45 A una solución de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de etilo (200 miligramos, 0,625 milimoles), 4,6-dicloro-pirimidina (144 miligramos, 0,937 milimoles), K_2CO_3 2M (0,935 mililitros, 1,87 milimoles) en dioxano (3 mililitros), bajo argón, se le agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (37,2 miligramos, 0,0312 milimoles).

La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 2 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro Whatmann de 0,45 micras y se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con Heptano/EtOAc, 1:0 a 4:1. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (82 miligramos, 54 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 306,98.

5 **b) 2-(4-bromo-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina**

Siguiendo el procedimiento descrito para A.1.1.1. utilizando 4-bromo-2-metil-1H-indol, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,61 minutos; $[M+H]^+$ = 253,07.

Ejemplo 781: Ácido 5-{6-[2-(4-bromo-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (*1)

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 780, utilizando 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 503,23.

a) 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxilato de metilo

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 780 a), utilizando ácido (4-etoxi-5-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-il)-borónico (A.2.66.), se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 299,02.

Ejemplo 782: 6-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 772, utilizando 4-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; $[M+H]^+$ = 467,16.

a) 4-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoato de metilo

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 772 a), utilizando ácido 4-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 487,15.

b) Ácido 4-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoico

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 780 b), utilizando 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.50.), se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 473,15.

30 **Ejemplo 783: 5-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 772, utilizando 5-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,67 minutos; $[M+H]^+$ = 467,18.

35 **a) 5-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoato de metilo**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 772 a), utilizando ácido 5-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluorobenzoico, se obtiene el compuesto del título como un aceite color amarillo. LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; $[M+H]^+$ = 487,13.

40 **b) Ácido 5-(6-((2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-fluoro-benzoico**

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 780 b), utilizando 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.50.), y ácido 3-etoxi-carbonil-4-fluoro-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un aceite color café. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 473,15.

Ejemplo 784: 2-[4-(4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida

45 Siguiendo el procedimiento general A con 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.8.), y 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-tiazol-2-il)-acetnitrilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; $[M+H]^+$ = 500,88.

a) 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-tiazol-2-il)-acetnitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 772 a), utilizando 2-(4-(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il)-acetonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo color beige. LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 327,03.

Ejemplo 785: 2-[4-(4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida

En seguida de la síntesis descrita para el Ejemplo 784, con 6-cloro-N-(2-(4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.18.), se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 498,88.

Ejemplo 786: 2-[4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida

En seguida de la síntesis descrita para el Ejemplo 784, con 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25.), se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,68 minutos; $[M+H]^+$ = 516,89.

Ejemplo 787: Ácido 4-{6-[2-(5,6-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico

Una solución de ácido 4-(6-((2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoico (62 miligramos, 0,12 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros) se purga con N_2 , entonces se agrega paladio sobre carbón activado (10 por ciento Pd; 62 miligramos). La suspensión color negro resultante se pone bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera), y se agita enérgicamente a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción heterogénea se filtra sobre un cojín de Celite, eluyendo con metanol. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 467,17.

a) Ácido 4-(6-((2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoico

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina y ácido 4-borono-2-etoxi-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 501,10.

b) 6-cloro-N-(2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

Siguiendo el procedimiento descrito para A.1.1., utilizando 2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,99 minutos; $[M+H]^+$ = 371,04.

c) 2-(7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

Siguiendo el procedimiento descrito para A.1.1.1., utilizando 7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol, se obtiene el compuesto del título como un aceite color café. LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 259,10.

d) 7-cloro-5,6-difluoro-2,4-dimetil-1H-indol

Siguiendo el procedimiento descrito para A.1.42.2., utilizando 2-cloro-3,4-difluoro-5-metil-1-nitro-benceno, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 216,18.

e) 2-cloro-3,4-difluoro-5-metil-1-nitro-benceno

A una solución de 2,3-difluoro-4-metil-6-nitrofenol (2,00 gramos, 10,60 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) anhidra (24 mililitros) a -30/40 °C, se le agrega cloruro de oxalilo (1,81 mililitros, 21,20 milimoles), por goteo. La mezcla heterogénea blanca resultante se calienta hasta reflujo (80 °C) durante 4 horas 30 minutos, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente. Se agregan hielo y agua (60 mililitros) sucesivamente, y la mezcla se extrae con Et_2O (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua/salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/DCM 80/20. Esto proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (727 miligramos, 30 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; sin ionización.

e) 2,3-difluoro-4-metil-6-nitrofenol

A una solución de 2,3-difluoro-4-metil-fenol (3,95 gramos, 26,60 milimoles) en ácido acético (40 mililitros) a 0 °C, se le agregan ácido nítrico al 65 por ciento (3,60 mililitros, 79,80 milimoles), por goteo. Después de 5 minutos de agitación a 0 °C, la mezcla color naranja homogénea se calienta a temperatura ambiente, y se agita además durante 45 minutos. Se agrega agua (80 mililitros) a la mezcla de reacción, y se enfrió hasta 0 °C. El precipitado amarillo se filtra y se seca bajo un alto vacío (HV) para dar el compuesto del título (4,57 gramos, 91 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; sin ionización.

Ejemplo 788: Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-((E)-2-fluoro-vinil-sulfanil)-benzoico

Seguendo el procedimiento general C, utilizando 6-cloro-N-(2-(7-cloro-2,4-dimetil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.6.), y 2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 497,15.

a) 2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoato de metilo

- 5 En seguida del método descrito para A.2.3., utilizando 4-bromo-2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un aceite color café. LC-MS A: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 359,17.

b) 4-bromo-2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-benzoato de metilo

En seguida del método descrito para A.2.73.1., utilizando ácido 4-bromo-2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; sin ionización.

10 **c) Ácido 4-bromo-2-((2,2-difluoro-etil)-tio)-benzoico**

En seguida del método descrito para A.2.73.2., utilizando ácido 4-bromo-2-sulfanil-benzoico y 1,1-difluoro-2-yodo-etano, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; sin ionización.

Ejemplo 789: 5-{6-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(1H-tetrazol-5-il)-fenol

- 15 Un frasco para microondas se carga con 2-metoxi-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzonitrilo (460 miligramos, 1,2 milimoles), azida de sodio (102 miligramos, 1,56 milimoles), formato de amonio (113 miligramos, 1,8 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (12 mililitros). La mezcla de reacción se irradia a 130 °C durante 1 hora, entonces a 150 °C durante 5 horas. La mezcla se filtra sobre un filtro de 0,45 micras, se enjuaga con MeCN y se purifica mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,69 minutos; $[M+H]^+$ = 426,97.

20 **a) 2-metoxi-4-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-benzonitrilo**

Seguendo el procedimiento general A, utilizando 6-cloro-N-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.1.), y ácido 4-ciano-3-metoxi-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; $[M+H]^+$ = 383,99.

25 **Ejemplo 790: Etíl-éster de ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico**

- A una solución de ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1) (ejemplo 258) (90 miligramos, 0,191 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (4 mililitros), se le agrega K_2CO_3 (58,1 miligramos, 0,421 milimoles), seguido por yodo-etano (0,0308 mililitros, 0,383 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra sobre un filtro de 0,45 micras y se purifica mediante HPLC de preparación bajo condiciones ácidas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 499,08.

Ejemplo 791: Ácido 1-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopentan-carboxílico (*1)

- 35 A una solución de 1-(4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-ciclopentan-1-carbonitrilo (37 miligramos, 0,076 milimoles) en EtOH (1 mililitro), y agua (1 mililitro), se le agregan hidróxido de sodio (16 miligramos, 0,38 milimoles), y la mezcla se agita un reflujo durante 2,5 días. La mezcla se filtra sobre un filtro de 0,45 micras, se enjuaga con N,N-dimetil-formamida (DMF)/agua. El producto se purifica por medio de HPLC de preparación bajo condiciones básicas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 488,97.

40 **a) 1-(4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-ciclopentan-1-carbonitrilo**

Seguendo el procedimiento general A, utilizando el bloque de construcción A.1.25. y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-ciclopentan-1-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 470,00.

45 **b) 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-ciclopentan-1-carbonitrilo**

Seguendo el procedimiento descrito para A.2.3., utilizando 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentan-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 1,00 minutos; $[M+MeCN+H]^+$ = 339,06.

Ejemplo 792: [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-amina

- 50 Una solución de 5-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo (125 miligramos, 0,316 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (5 mililitros), se trata con NaN_3 (103 miligramos, 1,58 milimoles), y

ZnBr₂ (143 miligramos, 0,633 milimoles), y la mezcla se calienta a 150 °C durante 3 horas. La mezcla se enfría, se filtra a través filtros de 0,45 micras y 0,22 micras y se enjuaga bien con N,N-dimetil-formamida (DMF)/agua. El producto se purifica por medio de HPLC de preparación bajo condiciones básicas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; [M+H]⁺ = 403,01.

5 **a) 5-(6-((2-(2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo**

10 Un frasco para microondas se carga con A.1.1. (100 miligramos, 0,349 milimoles), ácido 5-cianotiofen-2-borónico (107 miligramos, 0,697 milimoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (16,6 miligramos, 0,0349 milimoles), acetato de paladio(II) (6,26 miligramos, 0,0279 milimoles), fluoruro de potasio (102 miligramos, 1,74 milimoles), y dimetil-éter de etilenglicol (1,5 mililitros). La mezcla de reacción se purga tres veces con nitrógeno/al vacío y se somete a radiación de microondas (MW) a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se filtra a través filtros de 0,45 micras y 0,22 micras y se enjuaga bien con N,N-dimetil-formamida (DMF)/agua. El producto se purifica por medio de HPLC de preparación bajo condiciones básicas para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23 miligramos, 18 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; [M+H]⁺ = 360,00.

15 **Ejemplo 793: [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il]-amina**

En seguida del método descrito para el Ejemplo 792, utilizando 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 451,01.

a) 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo

20 En seguida del método descrito para el Ejemplo 792 a), utilizando el bloque de construcción A.1.25., se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; [M+H]⁺ = 408,04.

Ejemplo 794: Ácido rac-2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)

25 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando rac-6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-pirimidin-4-amina y ácido 4-borono-2-etoxi-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,71 minutos; [M+H]⁺ = 479,17.

a) rac-6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-pirimidin-4-amina

30 En seguida del método descrito para el Ejemplo A.1.1., utilizando rac-2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-1-amina, se obtiene el compuesto del título como un aceite de naranja. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 349,08.

b) rac-2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-1-amina

35 A una solución de rac-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-carbamato de *tert*-butilo (1,00 gramos, 2,97 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agrega por goteo ácido trifluoro-acético (TFA) (2,41 mililitros, 31,2 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se enfría hasta 0 °C, y se apaga mediante la adición por goteo de NaOH al 10 por ciento (15 mililitros, 37,5 milimoles), y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), y se concentran bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,58 minutos; [M+H]⁺ = 237,16.

c) rac-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-carbamato de *tert*-butilo

40 A una suspensión de NaH (al 60 por ciento en aceite, 161 miligramos, 4,02 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) a 0 °C, se le agrega por goteo una solución del bloque de construcción A.1.25. (600 miligramos, 3,35 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros). La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agrega por goteo una solución de rac-N-boc-2-bromo-1-propanamina (837 miligramos, 3,52 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros). La mezcla de reacción se calienta hasta 85 °C durante la noche, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, y se divide entre H₂O (30 mililitros), y dicloro-metano (DCM). La capa acuosa se vuelve a extraer con dicloro-metano (DCM). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; [M+H]⁺ = 337,14.

Ejemplo 795: Ácido rac-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (*1)

50 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando rac-6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-pirimidin-4-amina (ejemplo 794 a), y ácido 2-(2-metil-propil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; [M+H]⁺ = 491,16.

Ejemplo 796: Ácido rac-3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-propil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)

5 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando rac-6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-pirimidin-4-amina (ejemplo 794 a), y el bloque de construcción A.2.66., se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 485,11.

Ejemplo 797: Ácido rac-3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (*1)

10 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando rac-6-cloro-N-(1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-2-il)-pirimidin-4-amina y el bloque de construcción A.2.66., se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; $[M+H]^+$ = 485,11.

a) rac-6-cloro-N-(1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propil)-pirimidin-4-amina

En seguida del método descrito, por ejemplo, A.1.1., utilizando rac-1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-1-amina, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 349,13.

b) rac-1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-1-amina

15 En seguida del método descrito para el Ejemplo 794 b), utilizando rac-(1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo, se obtiene el compuesto del título como un aceite de naranja. LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 237,25.

c) rac-(1-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-propan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo

20 En seguida del método descrito para el Ejemplo 794 c), utilizando rac-N-(1-bromo-propan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo, se obtiene el compuesto del título como un aceite de naranja. LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; $[M+H]^+$ = 337,17.

Ejemplo 798: 4-(4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tiazol-2-ol

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando el bloque de construcción A.1.25. y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-tiazol-2-ol, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; $[M+H]^+$ = 476,13.

a) 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-tiazol-2-ol

25 En seguida del método descrito para el Ejemplo A.2.3., utilizando 4-(4-bromo-fenil)-2-hidroxi-tiazol, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+MeCN+H]^+$ = 345,04.

Ejemplo 799: Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico (*2)

30 Siguiendo el procedimiento general B, utilizando el bloque de construcción A.1.25. y 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo color ocre. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 443,10.

a) 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo

35 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo A.2.66., utilizando 3-hidroxi-tiofen-2-carboxilato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,56 minutos; sin ionización.

Ejemplo 800: Ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-hidroxi-tiofen-2-carboxílico (*2)

40 Siguiendo el procedimiento general B, utilizando el bloque de construcción A.1.23. y 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (ejemplo 799 a), se obtiene el compuesto del título como un polvo color beige. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 443,11.

Ejemplo 801: 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-ol (*1)

Siguiendo el procedimiento general B, utilizando el bloque de construcción A.1.23. y 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (ejemplo 799 a), se obtiene el compuesto del título después de descarboxilación después de HPLC de preparación básica. LC-MS C: t_R = 0,83 minutos; $[M+MeCN]^+$ = 443,05.

Ejemplo 802: Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.89., se obtiene el

compuesto del título como un sólido color café claro. LC-MS C: t_R = 0,82 minutos; $[M+H]^+$ = 496,12.

Ejemplo 803: 1-(2-{6-[3-etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.84., se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 500,10.

Ejemplo 804: Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.68., se obtiene el compuesto del título como un sólido grisáceo. LC-MS C: t_R = 0,89 minutos; $[M+H]^+$ = 505,84.

10 **Ejemplo 805:** Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.66., se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,78 minutos; $[M+H]^+$ = 481,90.

15 **Ejemplo 806:** Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.01., se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 456,01.

Ejemplo 807: Ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico

20 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando el bloque de construcción A.1.68. y ácido 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,72 minutos; $[M+H]^+$ = 476,17.

Ejemplo 808: Ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético

25 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.68. y A.2.99., se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS C: t_R = 0,71 minutos; $[M+H]^+$ = 506,08.

Ejemplo 809: N-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-metan-sulfonamida

30 A una solución de ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (210 miligramos, 0,436 milimoles) en MeCN (6 mililitros) se le agregan clorhidrato de N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-carbodi-imida (127 miligramos, 0,654 milimoles), 4-(dimetil-amino)-piridina (113 miligramos, 0,916 milimoles), y finalmente metan-sulfonamida (131 miligramos, 1,31 milimoles). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agrega ácido fórmico (0,5 mililitros) y el precipitado resultante se filtra, se lava con MeCN frío, y se seca bajo un alto vacío. El filtrado se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones ácidas). Los lotes se combinan, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,14 gramos, 57 por ciento). LC-MS C: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 558,98.

Ejemplo 810: Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.25. y A.2.99., se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS C: t_R = 0,70 minutos; $[M+H]^+$ = 495,11.

40 **Ejemplo 811:** Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético

Siguiendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.25. y A.2.98., se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS C: t_R = 0,72 minutos; $[M+H]^+$ = 494,18.

Ejemplo 812: Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-2,7-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico

45 Siguiendo el procedimiento general A, utilizando el bloque de construcción A.1.8. y ácido 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico, se obtiene el compuesto del título como un sólido grisáceo. LC-MS C: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 449,19.

Ejemplo 813: Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

Seguendo el procedimiento general A, utilizando los bloques de construcción A.1.69. y A.2.66., se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS C: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 464,04.

Ejemplo 814: N-{5-[6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-bencen-sulfonamida

- 5 En seguida del método descrito, por ejemplo, 809, utilizando bencen-sulfonamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,98 minutos; $[M+H]^+$ = 621,16.

Ejemplo 815: (5-[6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida de ácido propan-2-sulfónico

- 10 En seguida del método descrito, por ejemplo, 809, utilizando propan-2-sulfonamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,95 minutos; $[M+H]^+$ = 587,13.

Ejemplo 816: (5-[6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida de ácido ciclopropan-sulfónico

En seguida del método descrito para el Ejemplo 809, utilizando ciclopropan-sulfonamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 585,10.

- 15 **Ejemplo 817:** (5-[6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-amida de ácido etan-sulfónico

En seguida del método descrito para el Ejemplo 809, utilizando etan-sulfonamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS C: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 573,11

- 20 Los compuestos de los Ejemplos 818 a 1021 enlistados en la Tabla 11 en seguida se preparan mediante la aplicación de cualquiera de los procedimientos A, B o C mencionados anteriormente a los derivados de haluro de pirimidina A.1.1. a A.1.82. acoplados con derivados de ácido borónico o con derivados de ácido borónico A.2.1. a A.2.157 comercialmente disponible.

Tabla 11: Ejemplos 818 a 1021

Ej.	Compuesto	t_R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z $[M+H]^+$
818	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,62 (A)	484,06
819	7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo	0,61 (A)	468,03
820	1-(2-{6-[3-etoxi-4-((5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,78 (A)	516,03
821	1-(2-{6-[4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,62 (A)	481,82
822	1-{2-[6-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,75 (A)	432,11
823	1-(2-{6-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,62 (A)	481,89

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
824	1-(2-{6-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,62 (A)	481,83
825	7-fluoro-1-(2-{6-[4-((5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	471,99
826	7-fluoro-1-(2-{6-[5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-4-metoxi-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	496,34
827	1-(2-{6-[4-(2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,64 (A)	507,99
828	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-fenoxi)-acético	0,77 (A)	545,95
829	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,60 (A)	454,1
830	3-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona	0,76 (A)	504,98
831	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,72 (A)	472,06
832	ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofen-2-carboxílico	0,84 (A)	525,09
833	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético	0,76 (A)	504,11
834	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenoxi)-acético	0,74 (A)	490,06
835	3-(2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona	0,78 (A)	489,05

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
836	ácido 2-butoxi-6-cloro-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil-1,1,2,2-d4)-amino)-pirimidin-4-il)-benzoico	0,79 (A)	531,17
837	ácido 5-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,86 (A)	489
838	ácido 5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofen-2-carboxílico	0,84 (A)	525,12
839	rac-ácido 2-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-propiónico	0,75 (A)	508,18
840	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,89 (A)	475,92
841	ácido (2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,72 (A)	495,99
842	[6-(3-etoxi-4-oxazol-2-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,76 (A)	488,18
843	ácido 2-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico racémico	0,72 (A)	509,18
844	ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico	0,74 (A)	519,14
845	ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico	0,74 (A)	519,17
846	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	426,05
847	ácido (3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético	0,72 (A)	485,1

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
848	{6-[4-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-3-etoxi-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,80 (A)	516,23
849	[6-(4-benzo-oxazol-2-il-3-etoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,85 (A)	538,19
850	ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,89 (A)	475,91
851	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	440,03
852	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	471,03
853	Ácido N-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxalámico	0,72 (A)	519,11
854	ácido (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-acético	0,74 (A)	496,03
855	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,75 (A)	501,02
856	ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,94 (A)	525,9
857	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,91 (A)	508,15
858	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,90 (A)	489,98
859	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,88 (A)	476,16

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
860	7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[5-(3-metoxi-oxetan-3-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo	0,80 (A)	479,95
861	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,74 (A)	505,11
862	rac-1-(2-{6-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,63 (A)	448,08
863	1-(2-{6-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,63 (A)	493,94
864	ácido 5-{6-[2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,82 (A)	505,09
865	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,72 (A)	487,1
866	7-fluoro-1-{2-[6-(4-hidroxi-3-trifluoro-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,77 (A)	488,07
867	1-{2-[6-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	438,02
868	ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,87 (A)	509,05
869	ácido 5-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	501,11
870	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,69 (A)	488,09
871	ácido 5-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,79 (A)	487,11

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
872	ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,79 (A)	504,2
873	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético	0,73 (A)	490,08
874	4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-trifluoro-metoxi-fenol	0,76 (A)	477,06
875	ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,77 (A)	441
876	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,81 (A)	452,05
877	ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético	0,76 (A)	478,22
878	ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,80 (A)	511,19
879	ácido 5-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-carboxílico	0,80 (A)	451,17
880	ácido 5-{6-[2-(2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,76 (A)	437,18
881	3-(2-etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona	0,73 (A)	487,05
882	ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético	0,73 (A)	494,17
883	ácido 5-{6-[2-(4,7-dicloro-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,86 (A)	508,94

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
884	ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(6-cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,82 (A)	527,18
885	ácido 5-{6-[2-(7-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	504,98
886	ácido (4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético	0,69 (A)	465,03
887	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acético	0,66 (A)	481,91
888	ácido 2-ciano-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,71 (A)	446,18
889	ácido 5-{6-[2-(4,6-dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,86 (A)	501,94
890	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,82 (A)	484,01
891	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,81 (A)	465,92
892	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,78 (A)	452,02
893	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,74 (A)	508,04
894	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,72 (A)	490,05
895	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,77 (A)	507,28

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
896	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,74 (A)	475,31
897	etil-éster del ácido (4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,78 (A)	463,12
898	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-metoxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,77 (A)	419,15
899	1-{2-[6-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,74 (A)	448,1
900	amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,71 (A)	437,11
901	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,81 (A)	426,07
902	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,79 (A)	438,08
903	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	441,96
904	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofen-2-carboxílico	0,88 (A)	478
905	ácido 2-butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-benzoico	0,8 (A)	522,13
906	ácido 2-butoxi-6-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,81 (A)	538,09
907	ácido 2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico	0,78 (A)	524,08

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
908	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico	0,77 (A)	508,11
909	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,80 (A)	468,05
910	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,85 (A)	488,07
911	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,89 (A)	492,05
912	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico	0,93 (A)	527,97
913	ácido 2-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico	0,81 (A)	538,09
914	ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,75 (A)	528,03
915	ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,75 (A)	491
916	ácido (4-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,78 (A)	527,08
917	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-difluoro-metoxi-benzoico	0,76 (A)	497,97
918	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(3-metoxi-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	458,1
919	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,69 (A)	472,07

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
920	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,65 (A)	458,38
921	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,69 (A)	458,09
922	ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etil-sulfanil-benzoico	0,77 (A)	492,03
923	7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo	0,69 (A)	455,15
924	ácido 3-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-propiónico	0,75 (A)	504,19
925	ácido (6-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-oxo-2,3-dihidro-indazol-1-il)-acético	0,66 (A)	501,83
926	ácido 3-(3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-fenoxi)-propiónico	0,79 (A)	520,15
927	ácido 3-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-propiónico	0,76 (A)	520,14
928	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-3-fluoro-benzoico	0,78 (A)	494,14
929	4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-bencen-sulfonamida	0,78 (A)	511,13
930	1-(2-{6-[3-etoxi-4-(3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,77 (A)	499,14
931	ácido (E)-3-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-acrílico	0,83 (A)	508,14

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
932	ácido 3-(5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-propiónico	0,83 (A)	510,16
933	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,69 (A)	484,03
934	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxo-acético	0,70 (A)	504,15
935	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico	0,78 (A)	506,15
936	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-sulfanil-benzoico	0,87 (A)	506,17
937	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico	0,77 (A)	506,11
938	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isopropil-sulfanil-benzoico	0,86 (A)	506,14
939	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico	0,77 (A)	492,13
940	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-5,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	484,1
941	ácido 5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,84 (A)	504,04
942	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	484,1
943	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	500,09

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
944	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,73 (A)	524,13
945	ácido (4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil-amino)-acético	0,76 (A)	523,13
946	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico	0,78 (A)	488,16
947	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	0,76 (A)	474,16
948	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico	0,73 (A)	460,14
949	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico	0,79 (A)	504,12
950	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico	0,76 (A)	490,14
951	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	0,85 (A)	476,16
952	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	0,73 (A)	474,08
953	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	0,75 (A)	492,12
954	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	0,83 (A)	492,14
955	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etil-sulfanil-benzoico	0,78 (A)	510,08

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
956	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,76 (A)	478,11
957	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,75 (A)	494,13
958	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,73 (A)	443,21
959	metil-éster del ácido 2-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-6-carboxílico	0,93 (A)	485,06
960	ácido 2-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico	0,77 (A)	471,23
961	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indol-2-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,83 (A)	427,29
962	metil-éster del ácido 2-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico	0,87 (A)	485,19
963	7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo	0,84 (A)	462,04
964	7-fluoro-1-(2-{6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,68 (A)	448,1
965	2-etil-éster del ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-ftálico	0,75 (A)	503,81
966	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,75 (A)	427,14
967	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1H-pirrol-2-il)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil-1H-indol-2-carbonitrilo	0,59 (A)	428,14

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
968	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indol-3-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,76 (A)	427,16
969	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indol-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,74 (A)	427,17
970	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,65 (A)	458,11
971	N-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-formamida	0,68 (A)	431,14
972	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,70 (A)	445,08
973	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,74 (A)	459,06
974	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,70 (A)	432,13
975	1-{2-[6-(2-azetidin-1-il-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,70 (A)	444,1
976	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4'-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,75 (A)	472,16
977	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,89 (E)	428,08
978	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1H-pirrol-2,3-b)-piridin-3-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,89 (E)	428,08
979	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1H-pirrol-2,3-b)-piridin-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,90 (E)	428,08

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
980	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)-piridin-5-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil-1H-indol-2-carbonitrilo	0,97 (E)	442,08
981	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(6-metoxi-1H-indazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,87 (E)	458,09
982	1-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-3-etil-urea	0,95 (E)	504,12
983	N-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-bencil)-metan-sulfonamida	0,91 (E)	495,08
984	1-{2-[6-(1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,82 (E)	428,05
985	1-{2-[6-(3H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,61 (E)	429,05
986	1-{2-[6-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	1,02 (E)	429,1
987	7-fluoro-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,80 (E)	444,07
988	1-{2-[6-(2-amino-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,84 (E)	404,02
989	ácido (4-{6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-fenil)-borónico	0,69 (A)	432,17
990	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,68 (A)	457,09
991	7-fluoro-4-metoxi-1-[2-(2'-metoxi-[4,5']-bipirimidinil-6-il-amino)-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo	0,74 (A)	420,16

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
992	1-{2-[6-(3-etoxi-4-formil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,91 (E)	460,12
993	1-{2-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,81 (E)	407,09
994	7-fluoro-1-{2-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,82 (E)	427,1
995	7-fluoro-1-{2-[6-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-pirimidin-4-il-amino)-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,72 (E)	428,1
996	4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida	0,77 (E)	489,14
997	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,79 (E)	458,16
998	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,74 (E)	420,14
999	metil-éster del ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-benzoico	0,82 (A)	464,09
1000	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-imidazol-5-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,65 (A)	444,12
1001	7-fluoro-1-{2-[6-(4-hidroxi-3-trifluoro-metil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,77 (A)	472,03
1002	ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-benzoico	0,74 (A)	476,12
1003	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,78 (E)	474,15

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1004	ácido (3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,69 (A)	446,15
1005	ácido 3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-5-metoxi-benzoico	0,71 (A)	462,14
1006	1-{2-[6-(2-difluoro-metoxi-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo	0,87 (A)	455,08
1007	7-fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo	0,89 (A)	457,07
1008	ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-carboxílico	0,74 (A)	438,09
1009	etil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-carboxílico	0,88 (A)	465,94
1010	ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,76 (A)	461,19
1011	ácido 3-(3-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico	0,70 (A)	460,17
1012	ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,82 (A)	452,2
1013	ácido 3-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-il)-propiónico	0,81 (A)	513,06
1014	ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico	0,67 (A)	454,16
1015	ácido 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico	0,81 (A)	499,18

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1016	ácido (E)-3-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acrílico	0,81 (A)	497,09
1017	ácido 4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metil-amino-benzoico	0,74 (A)	449,96
1018	7-fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etil)-fenil]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo	0,73 (A)	502
1019	ácido 3-(4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico	0,7 (A)	460,17
1020	ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,85 (A)	457,96
1021	ácido 3-cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico	0,88 (A)	493,99

Ejemplo 1022: N-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbonil)-metan-sulfonamida

5 Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 809, mediante el uso de ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 258), se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; [M+H]⁺ = 548,04.

Ejemplo 1023: Metil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

10 A una solución del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 805, 34 miligramos, 0,071 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) se le agregan metil-amina (0,056 mililitros, 0,092 milimoles), trietil-amina (0,030 mililitros, 0,212 milimoles), y HATU (40,3 miligramos, 0,106 milimoles). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (21 miligramos, 60 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,85 minutos; [M+H]⁺ = 495,16.

15 Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1023, se preparan los compuestos de los Ejemplos 1024 a 1030 enlistados en la siguiente Tabla 12, mediante el uso de la amina apropiada.

Tabla 12: Ejemplos 1024 a 1030

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1024	etil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,88 (A)	509,16

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1025	dimetil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,84 (A)	509,16
1026	(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,78 (A)	525,14
1027	isopropil-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,92 (A)	523,17
1028	(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,87 (A)	539,17
1029	5-(6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-etoxi-N-sulfamoi-tiofen-2-carboxamida	0,83 (A)	560,07
1030	hidroxi-amida del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,83 (A)	497,04

Ejemplo 1031: (3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol

Se agregan por goteo hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano (THF), 0,875 mililitros, 1,75 milimoles), a temperatura ambiente, al ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 258, 285 miligramos, 0,585 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan por goteo hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano (THF), 0,875 mililitros, 1,75 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, y se apaga con sal de Rochelle acuosa saturada (aproximadamente 50 mililitros). La mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (DCM:MeOH, de 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (86 miligramos, 32 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; [M+H]⁺ = 457,12.

Ejemplo 1032: Ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxílico

A una solución de 2-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo (45,8 miligramos, 0,0891 milimoles) en metanol (MeOH) (2 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y H₂O (0,4 mililitros), a temperatura ambiente, se le agrega monohidrato de hidróxido de litio (11,2 miligramos, 0,267 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. Los disolventes se remueven al vacío. La mezcla acuosa restante se extrae con EtOAc (2 veces). La capa acuosa básica se acidifica hasta un pH = 3-4, mediante el uso de HCl 1 N y se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y el disolvente se remueve al vacío, mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un polvo amarillo (29 miligramos, 67 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; [M+H]⁺ = 486,08.

a) 2-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-4-hidroxi-tiazol-5-carboxilato de etilo (50 miligramos, 0,0891 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), a temperatura ambiente, se le agrega K₂CO₃ (25,8 miligramos, 0,183 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos

a 60 °C; entonces, se le agrega 2-yodo-propano (0,0107 mililitros, 0,107 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante la noche a la misma temperatura. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La solución resultante se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava una vez más con agua, luego con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora a sequedad, mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un residuo beige (50 miligramos, 99 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,03 minutos; [M+H]⁺ = 514,03.

b) 2-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-4-hidroxi-tiazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-carbotioamida (625 miligramos, 1,74 milimoles) en tolueno (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregan piridina (0,564 mililitros, 6,96 milimoles), y bromo-malonato de dietilo (0,322 mililitros, 1,74 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C durante 3,5 horas. Se agrega bromo-malonato de dietilo (80 microlitros) a la mezcla de reacción, la cual se mantiene a reflujo durante 1,30 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y se concentra al vacío. El residuo se divide entre EtOAc y agua. El pH de la capa acuosa se ajusta a un pH de 7 utilizando HCl 1 N. La capa acuosa resultante se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan a sequedad. El residuo se tritura en Et₂O, se filtra, y se seca, mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un polvo color naranja oscuro (500 miligramos, 61 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺ = 472,01.

c) 6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-carbotioamida

A una suspensión de 6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-carbonitrilo (1233 miligramos, 3,79 milimoles) en EtOH (40 mililitros), se le agrega hidrato de hidrosulfuro de sodio (842 miligramos, 11,4 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 2 horas, se enfría hasta la temperatura ambiente, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se vuelve a extraer 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos:EtOAc, de 100:0 a 70:30), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un polvo amarillo brillante (730 miligramos, 54 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; [M+H]⁺ = 360,02.

d) 6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-carbonitrilo

Esta reacción se hace en dos frascos para microondas de 20 mililitros. Cada frasco para microondas (MW) se carga con 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25, 300 miligramos, 0,896 milimoles), cianuro de cinc (161 miligramos, 1,34 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros). La mezcla de reacción se desgasifica, y entonces se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (104 miligramos, 0,0896 milimoles). El frasco para microondas se sella, y la mezcla de reacción (RM) se calienta utilizando el iniciador de microondas a 180 °C durante 20 minutos. A cada frasco para microondas se le agregan cianuro de cinc (161 miligramos, 1,34 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (104 miligramos, 0,0896 milimoles). Cada frasco para microondas se sella, y la mezcla de reacción (RM) se calienta utilizando el iniciador de microondas a 180 °C durante 20 minutos. Los 2 lotes se combinan, se filtran a través de un filtro de microfibras de vidrio, lavando con EtOAc. El filtrado se lava con agua, y la fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos:EtOAc, de 100:0 a 70:30) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco (295 miligramos, 51 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; [M+H]⁺ = 326,26.

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1032, se preparan los compuestos de los Ejemplos 1033 a 1035 enlistados en la siguiente Tabla 13, mediante el uso del yoduro de alquilo apropiado.

Tabla 13: Ejemplos 1033 a 1035

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1033	ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico	0,80 (A)	458,07
1034	ácido 4-etoxi-2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico	0,84 (A)	472,07

(continuación)

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1035	ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-propoxi-tiazol-5-carboxílico	0,89 (A)	486,25

Ejemplo 1036: Ácido 2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-4-isobutil-tiazol-5-carboxílico

Un frasco para microondas (MW) se carga con 6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 1032 c, 100 miligramos, 0,278 milimoles), y EtOH (2 mililitros), se purga con N₂, y se agrega 2-cloro-5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (90,8 miligramos, 0,417 milimoles). El frasco se tapa y se calienta a 90 °C durante la noche. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se divide entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se vuelve a extraer con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos hasta Heptanos:EtOAc, 80:20), mediante lo cual se proporciona el éster intermediario. Se disuelve en metanol (MeOH) (5 mililitros), y se trata con NaOH 2 N (5 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se concentra bajo presión reducida, y el residuo se acidifica con HCl 1 N, y se extrae con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran, mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo (48 miligramos, 36 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺ = 484,15.

Ejemplo 1037: Ácido 4-etil-2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1036, mediante el uso de 2-cloro-3-oxovalerato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,6 minutos; [M+H]⁺ = 456,00.

Ejemplo 1038: Ácido 4-terc-butil-2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1036, mediante el uso de 2-cloro-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoato de metilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; [M+H]⁺ = 484,14.

Ejemplo 1039: Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-(2-oxa-espiro[3,3]-hept-6-iloxi)-benzoico

A una solución del ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-hidroxi-benzoico (50 miligramos, 0,115 milimoles) (60 miligramos, 0,137 milimoles), TBAI (10,3 miligramos, 0,0275 milimoles), y Cs₂CO₃ (134 miligramos, 0,412 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se le agrega 6-yodo-2-oxa-espiro[3,3]-heptano (97,3 miligramos, 0,412 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 3 horas en el reactor de microondas. Se agrega NaOH al 10 por ciento (0,275 mililitros, 0,687 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta obtener una saponificación completa (1 hora). La mezcla se filtra, se enjuaga con metanol (MeOH), y se purifica mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (30 miligramos, 40 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,69 minutos; [M+H]⁺ = 533,19.

a) Ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-hidroxi-benzoico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la síntesis del A.1.1.1. descrita anteriormente, mediante el uso de 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25.) y ácido 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico; LC-MS A: t_R = 0,69 minutos; [M+H]⁺ = 437,16.

Ejemplo 1040: 1-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-hidroxi-etanona

A una solución de 1-(2-etoxi-4-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-etan-1-ona (57 miligramos, 0,123 milimoles) en tolueno (2 mililitros), se le agrega trietil-amina (0,0515 mililitros, 0,37 milimoles). La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se agrega por goteo trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo (0,041 mililitros, 0,222 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0 °C, entonces se calienta hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 4 horas. La mezcla se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (3 mililitros), y se extrae con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en dicloro-metano (DCM) (1,5 mililitros), y se agrega por goteo a una suspensión enfriada (-10 °C) del ácido 3-cloro-perbenzoico (41,4 miligramos, 0,185 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1,5 mililitros). La mezcla de reacción

se agita a -10 °C durante 45 minutos, y entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye con dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se vierte en 10 mililitros de una solución al 20 por ciento de Na₂S₂O₃. La mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos. La capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de Na₂CO₃ (20 mililitros), y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido verde (3 miligramos, 5 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; [M+H]⁺ = 479,21.

a) 1-(2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)-etan-1-ona

Siguiendo el procedimiento general A, mediante el uso del A.1.25 y 1-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-etan-1-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige (50 miligramos, 99 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; [M+H]⁺ = 463,23.

b) 1-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-etan-1-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del A.2.3., utilizando 1-(4-bromo-2-etoxi-fenil)-etan-1-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (50 miligramos, 99 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺ = 291,21.

Ejemplo 1041: Metil-éster del ácido (4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico

A una solución de [6-(4-amino-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina (Ejemplo 4, 50 miligramos, 0,117 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro) se le agregan di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,06 mililitros, 0,351 milimoles), y cloro-formato de metilo (0,0109 mililitros, 0,14 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se divide entre agua (5 mililitros) y dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (18 miligramos, 34 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; [M+H]⁺ = 450,04.

Ejemplo 1042: Metil-éster del ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético

A una solución del ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil-amino)-acético (Ejemplo 811, 20 miligramos, 0,0392 milimoles) en metanol (MeOH) (1 mililitro), se le agrega por goteo HCl 4 N en dioxano (0,07 mililitros, 0,274 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla cruda se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones ácidas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido ocre (14 miligramos, 70 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; [M+H]⁺ = 508,19.

Ejemplo 1043: Carboxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

A una solución del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 805, 50 miligramos, 0,104 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se le agregan K₂CO₃ (43 miligramos, 0,312 milimoles), y bromo-acetato de metilo (0,0197 mililitros, 0,208 milimoles). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, entonces se trata con NaOH 1 N (0,104 mililitros, 0,104 milimoles), y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla cruda se filtra sobre un filtro de 0,45 micras, y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (16 miligramos, 28 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; [M+H]⁺ = 540,07.

Ejemplo 1044: Dimetil-carbamoil-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

A una solución del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 805, 50 miligramos, 0,104 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) seca (2 mililitros), se le agregan K₂CO₃ (43 miligramos, 0,312 milimoles), y una cantidad catalítica de KI; entonces se agrega 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,0214 mililitros, 0,208 milimoles), y la mezcla se agita durante la noche a 30 °C. La mezcla cruda se filtra sobre un filtro de 0,45 micras y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo (34 miligramos, 58 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; [M+H]⁺ = 567,11.

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1044, se preparan los compuestos de los Ejemplos 1045 a 1047 enlistados en la siguiente Tabla 14, mediante el uso del agente alquilante apropiado.

Tabla 14: Ejemplos 1045 a 1047

Ej.	Compuesto	t_R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1045	butiriloxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,97 (A)	582,11
1046	etoxi-carboniloxi-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,94 (A)	584,16
1047	5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-il-metil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico	0,92 (A)	593,97

Ejemplo 1048: 2-dimetil-amino-etil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

A una solución del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 805, 50 miligramos, 0,104 milimoles) en MeCN (2 mililitros), se le agregan clorhidrato de N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-carbodi-imida (30,2 miligramos, 0,156 milimoles), 4-(dimetil-amino)-piridina (25,6 miligramos, 0,208 milimoles), y 2-dimetil-amino-etanol (0,032 mililitros, 0,312 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se filtra sobre un filtro de 0,45 micras, y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido color beige (25 miligramos, 44 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,72 minutos; [M+H]⁺ = 553,18.

Ejemplo 1049: Fenil-éster del ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1048, mediante el uso de fenol, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,99 minutos; [M+H]⁺ = 558,10.

Ejemplo 1050: Etil-éster del ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-propinoico

A una solución de trifluoro-metan-sulfonato de 4-{6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenilo (30 miligramos, 0,053 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (0,7 mililitros), a temperatura ambiente bajo argón, se le agregan propiolato de etilo (0,00814 mililitros, 0,0796 milimoles), seguido por trietil-amina (0,0222 mililitros, 0,159 milimoles), yoduro de cobre (1,01 miligramos, 0,0053 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (1,84 miligramos, 0,00159 milimoles), y LiCl (solución 0,5 M en tetrahidrofurano (THF), 0,318 mililitros, 0,159 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se agregan propiolato de etilo (0,00814 mililitros, 0,0796 milimoles), trietil-amina (0,0222 mililitros, 0,159 milimoles), yoduro de cobre (1,01 miligramos, 0,0053 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (1,84 miligramos, 0,00159 milimoles), y cloruro de litio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano (THF), 0,318 mililitros, 0,159 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 100 °C bajo microondas (MW). Se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra. El producto crudo se diluye con EtOAc, y se extrae con agua, se purifica mediante condiciones básicas de HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3 miligramos, 11 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; [M+H]⁺ = 513,6.

a) Trifluoro-metan-sulfonato de 4-{6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenilo

El 7-fluoro-1-(2-((6-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (110 miligramos, 0,254 milimoles), y N-fenil-bis-(trifluoro-metan-sulfonimida) (97 miligramos, 0,266 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1,75 mililitros), se enfrían hasta 0 °C, y se agrega trietil-amina (0,0392 mililitros, 0,279 milimoles). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos, entonces se deja alcanzar la temperatura ambiente, y se agita durante la noche. Se agrega NaOH 1 N, y la mezcla de reacción se extrae con dicloro-metano (DCM), entonces se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos: EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (100 miligramos, 70 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 565,99.

b) 7-fluoro-1-(2-((6-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento general A con el A.1.68 y ácido 4-hidroxi-3-metoxi-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; $[M+H]^+$ = 434,03.

Ejemplo 1051: {6-[4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina

A una solución de 6-(4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il)-pirimidin-4-ol (11,5 miligramos, 0,0396 milimoles) en MeCN (0,4 mililitros), se le agregan en secuencia BOP (23,2 miligramos, 0,0515 milimoles), y DBU (0,00906 mililitros, 0,0594 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agrega 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (A.1.25.1; 10,5 miligramos, 0,047 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 60 horas. La purificación de la mezcla cruda mediante HPLC de preparación (condiciones básicas) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (3 miligramos, 11 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 495,02.

a) 6-(4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il)-pirimidin-4-ol

La 4-(4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il)-6-metoxi-pirimidina (30 miligramos, 0,0986 milimoles) se trata con HCl 4M en dioxano (0,5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a 55 °C-60 °C durante la noche. Entonces se concentra bajo presión reducida, y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones ácidas), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 miligramos, 42 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,59 minutos; $[M+H]^+$ = 291,04.

b) 4-(4-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il)-6-metoxi-pirimidina

A una solución de 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo (72 miligramos, 0,276 milimoles) en tolueno (2,1 mililitros), se le agregan trimetil-silil-azida (0,0544 mililitros, 0,413 milimoles), y óxido de dibutil-estaño (6,86 miligramos, 0,0276 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante la noche en un tubo sellado. El disolvente se evapora, entonces el residuo se disuelve en metanol (MeOH), y se ajusta a un pH = 10 con NaOH 2M. La solución se carga sobre un cartucho PE_AX para el protocolo estándar de captura y liberación, lo cual proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (43 miligramos, 51 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; $[M+H]^+$ = 305,06.

c) 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.3, con 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 262,14.

d) 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.4, con ácido 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,73 minutos; $[M+H]^+$ = 280,14.

e) Ácido 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxílico

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-pirimidina (712 miligramos, 4,83 milimoles), el A.1.68. (300 miligramos, 1,01 milimoles), y monohidrato tribásico de fosfato de potasio (695 miligramos, 3,02 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) y agua (0,109 mililitros, 6,04 milimoles), se desgasifica durante 15 minutos. Entonces se agrega un aducto de dicloro-(1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno)-paladio(II) / dicloro-metano (DCM)) (82,2 miligramos, 0,101 milimoles), y la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se lava dos veces con EtOAc, entonces se ajusta a un pH = 1 con HCl 2M, y se extrae una vez con AcOEt. Esta última capa orgánica se lava adicionalmente (3 veces) con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos hasta Heptanos/EtOAc, 1:1), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,054 gramos, 19 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,71 minutos; $[M+H]^+$ = 280,96.

Ejemplo 1052: 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-tiofen-2-carboxamidina

Una suspensión de 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo (50 miligramos, 0,111 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (15,5 miligramos, 0,221 milimoles), y NaHCO₃ (23,3 miligramos, 0,277 milimoles) en agua (0,025 mililitros) y EtOH (0,45 mililitros), se agita en un tubo sellado a 90 °C durante 2 horas. Una vez que alcanza la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica luego se lava dos veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos/EtOAc, 2:8), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 miligramos, 37 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,71 minutos; $[M+H]^+$ = 485,04.

a) 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo

Una mezcla de 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carbonitrilo (78 miligramos, 0,294 milimoles), 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (A.1.25.1; 65,2 mili-gramos, 0,294 milimoles), y trietil-amina (0,123 mililitros, 0,881 milimoles) en iPrOH (1 mililitro), se agita a 90 °C durante la noche. La suspensión se diluye con agua, y el sólido se filtra lavando con agua, y entonces se seca bajo un alto vacío, mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo (106 miligramos, 80 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,97 minutos; $[M+H]^+$ = 452,11.

b) 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.3, con 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,92 minutos; $[M+H]^+$ = 266,01.

c) 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.4, con ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 284,06.

d) Ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1051 e), con 4,6-dicloro-pirimidina, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 285,05.

Ejemplo 1053: 1-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etanol

Se agrega borohidruro de sodio (4 miligramos, 0,106 mili-moles) a temperatura ambiente, a una solución de 1-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona (8 miligramos, 0,0171 mili-moles) en EtOH (0,5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se apaga mediante la adición por goteo de acetona y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos->Heptanos/AcOEt, 1:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,5 miligramos, 56 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 471,06.

a) 1-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1051, mediante el uso de 1-(3-etoxi-5-(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 469,09.

b) 1-(3-etoxi-5-(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1051a, con 1-(3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,67 minutos; $[M+H]^+$ = 275,15.

c) 1-(3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-etan-1-ona

A una solución de 3-etoxi-5-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbonitrilo (Ejemplo 1051c; 317 miligramos, 1,21 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7,0 mililitros), se le agregan por goteo bromuro de metil-magnesio (3M en tetrahidrofurano (THF), 1,4 mililitros, 4,25 milimoles), a 0 °C, y entonces la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apaga a 0 °C con HCl acuoso 2 N y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bifásica se ajusta a un pH de 10 a 11 con NaOH acuoso al 5 por ciento, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos->Heptanos/AcOEt, 1:1), para proporcionar el producto esperado como un sólido amarillo (123 miligramos, 36 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,88 minutos; $[M+H]^+$ = 279,15.

Ejemplo 1054: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona

Una solución de 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 1052; 18 miligramos, 0,0371 milimoles), 1,1'-carbonil-di-imidazol (9,04 miligramos, 0,0557 milimoles), y DBU (0,01 mililitros, 0,0656 milimoles) en dioxano (0,3 mililitros), se agita a 90 °C durante 3 horas. Una vez que alcanza la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con dicloro-metano (DCM), y se lava con HCl 2M. La capa orgánica se separa a través de un cartucho de separación de fases, y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de preparación (condiciones básicas) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (7,6 miligramos, 40 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,87 minutos; $[M+H]^+$ = 510,97.

Ejemplo 1055: 7-fluoro-1-(2-(6-((3-fluoro-oxetan-3-il)-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il-amino)-etil)-4-metoxi-1H-indol-

2-carbonitrilo

Se agrega trifluoruro de dietil-amino-azufre (0,01 mililitros, 0,0734 milimoles), a -78 °C, a una suspensión agitada del 7-fluoro-1-(2-{6-[5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (6 miligramos, 0,0129 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (0,2 mililitros). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 50 minutos, entonces se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se apaga con metanol. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos->Heptanos/EtOAc, 6:4), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (5,5 miligramos, 91 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; $[M+H]^+$ = 468,04.

a) 7-fluoro-1-(2-{6-[5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il-amino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento general A, mediante el uso del 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (A.1.68.), y 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol (A.2.135.), se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; $[M+H]^+$ = 469,09.

Ejemplo 1056: Metil-éster del ácido (4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metil-carbámico

Una mezcla de (4-(6-((*terc*-butoxi-carbonil)(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)(metil)-carbamato de metilo (36 miligramos, 0,0807 mili-moles) en HCl 4 N en dioxano (0,75 mililitros, 2,6 milimoles), se agita a temperatura ambiente durante 50 horas. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se divide entre dicloro-metano (DCM) y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un polvo blanco (17 miligramos, 45 por ciento de rendimiento). LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 475,07.

a) (4-(6-((*terc*-butoxi-carbonil)(2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-fenil)(metil)-carbamato de metilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.68.1, mediante el uso de (4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil)(metil)-carbamato de metilo y (2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo (A.1.68.2), se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS A: t_R = 1,07 minutos; $[M+H]^+$ = 575,09.

b) (4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil)(metil)-carbamato de metilo

A una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-N-metil-anilina (86,1 miligramos, 0,361 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3,1 mililitros), se le agregan di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,189 mililitros, 1,08 milimoles), y cloro-formato de metilo (0,0338 mililitros, 0,433 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, y entonces se divide entre agua (5 mililitros) y dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos-EtOAc, 7:3) para obtener el producto del título como un sólido blanco (100 miligramos, cuantitativo). LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; $[M+H]^+$ = 278,13.

c) 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-N-metil-anilina

Siguiendo el procedimiento general A, mediante el uso de 4,6-dicloro-pirimidina y pinacol-éster del ácido 4-(metil-amino)-fenil-borónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 220,15.

Ejemplo 1057: Ácido 5-{6-[2-(3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico

Una mezcla de 2-(3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (48 miligramos, 0,169 milimoles), ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-etoxi-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 1052-d; 81 miligramos, 0,34 milimoles), y trietil-amina (0,117 mililitros, 0,843 milimoles) en iPrOH (1,7 mililitros), se agita a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), para proporcionar el compuesto del título que se obtiene como un sólido amarillo (13,5 miligramos, LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 488,80.

a) 2-(3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.1.1, mediante el uso de 3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol, se obtiene el compuesto del título como un aceite color naranja. LC-MS A: t_R = 0,58 minutos; $[M+\text{MeCN}]^+$ = 282,02.

b) 3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol

A una solución de 3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1-(fenil-sulfonyl)-1H-indol (112 miligramos, 0,332 milimoles) en

tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), se le agrega fluoruro de tetrabutil-amonio (1 N en tetrahidrofurano (THF), 0,5 mililitros, 0,498 milimoles). La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 6 horas, entonces se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (10 mililitros), se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mililitros) y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (EtOAc-Heptanos, de 0:1 a 1:9), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café (49 miligramos, 75 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,82 minutos; sin ionización.

c) 3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.66.3, mediante el uso de 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,96 minutos; [M+H]⁺ = 337,90.

d) 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol

A una solución helada de la 7-fluoro-4-metoxi-indolina-2,3-diona (Ejemplo 776-f, 476 miligramos, 2,19 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), se le agrega por goteo un complejo de borano-tetrahidrofurano (THF) (solución 1 N en tetrahidrofurano (THF), 8 mililitros, 8,11 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora, y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega por goteo HCl 1 N hasta alcanzar un pH de 2. La mezcla de reacción se neutraliza entonces con NaOH 2 N. Se agrega EtOAc, y las dos capas se decantan. La capa acuosa se extrae una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (EtOAc-Heptanos, 0:1 a 1:4), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color verde (342 miligramos, 85 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,78 minutos; sin ionización.

Ejemplo 1058: Ácido 5-{6-[2-(3,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1057, mediante el uso del ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido color naranja claro. LC-MS A: t_R = 0,89 minutos; [M+H]⁺ = 512,90.

a) Ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general A, mediante el uso de 4,6-dicloro-pirimidina y ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxo-borolan-2-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico (A.2.68.), se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; [M+MeCN]⁺ = 349,91.

Ejemplo 1059: Ácido 5-{6-[2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1056, mediante el uso del ácido 5-(6-((*terc*-butoxi-carbonil)(2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido grisáceo. LC-MS A: t_R = 0,90 minutos; [M+H]⁺ = 523,93.

a) Ácido 5-(6-((*terc*-butoxi-carbonil)(2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1056 a), mediante el uso del ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 1058 a), y (2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS A: t_R = 1,06 minutos; [M+H]⁺ = 623,97.

b) (2-(2-ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-carbamato de *terc*-butilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.2, mediante el uso de 3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color beige. LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; [M+H]⁺ = 352,09.

c) 3,7-difluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1057 b), mediante el uso de 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,83 minutos; sin ionización.

d) 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.3, mediante el uso de 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; sin ionización.

e) 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.4, mediante el uso del ácido 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido color rosado claro. LC-MS A: t_R = 0,80 minutos; $[M+H]^+$ = 367,02.

5 f) Ácido 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico

Se agrega por goteo n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 3,06 mililitros, 4,89 milimoles) a una solución a -78 °C de 3,7-difluoro-4-metoxi-1-(fenil-sulfonil)-1H-indol (Ejemplo 1057 d), 1357 mili-gramos, 4,07 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (39 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se agrega un exceso de gas de CO₂ seco. El burbujeo se continúa durante 25 minutos a -78 °C. Entonces se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente durante más de 30 minutos. La mezcla se concentra a sequedad. El sólido blanco obtenido se disuelve en agua (75 mililitros), y la solución acuosa se lava con EtOAc (75 mililitros). La capa acuosa se acidifica (hasta un pH = 1) con HCl 2 N. Entonces se extrae dos veces con EtOAc (30 mililitros, 2 veces). Las últimas capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido color verde claro (1,5 gramos, cuantitativo) LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; $[M+H]^+$ = 368,01.

Ejemplo 1060: [2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-il)-4-trifluoro-metil-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-amina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1051-b, mediante el uso de 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café claro. LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; $[M+H]^+$ = 519,04.

a) 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo

Una mezcla de 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo (205 miligramos, 0,708 milimoles), 2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etan-1-amina (A.1.25.1., 157 miligramos, 0,708 milimoles), y trietil-amina (0,296 mililitros, 2,12 milimoles, 3 equivalentes) en iPrOH (2,4 mililitros), se agita a 90 °C durante la noche. Entonces se diluye con EtOAc, se lava dos veces con HCl 1M (pH 1), y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se tritura en MeOH + Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (201 miligramos, 60 por ciento). LC-MS A: t_R = 1,01 minutos; $[M+H]^+$ = 476,01.

b) 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.3., mediante el uso de 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,94 minutos; sin ionización.

c) 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el A.1.64.4., mediante el uso del ácido 5-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 1058-a), se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,75 minutos; $[M+H]^+$ = 307,97.

Ejemplo 1061: 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-3-trifluoro-metil-tiofen-2-carboxamidina

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1052, mediante el uso del 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo (Ejemplo 1060-a), se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,81 minutos; $[M+H]^+$ = 509,03.

Ejemplo 1062: 3-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]-oxadiazol-5(4H)-ona

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1054, mediante el uso del 5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-3-(trifluoro-metil)-tiofen-2-carbonitrilo (Ejemplo 1060-a), se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS A: t_R = 0,91 minutos; $[M+H]^+$ = 535,07.

Ejemplo 1063: 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-N-hidroxi-benzamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1023, mediante el uso del ácido 4-(6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-2-etoxi-benzoico (Ejemplo 807), se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; $[M+H]^+$ = 491,18.

Ejemplo 1064: 1-{2-[6-(1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazin-6-il)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo

El 2-etil-éster del ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-ftálico (Ejemplo 965, 51,3 miligramos, 0,105 milimoles) se suspende en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,6 mililitros), y se agrega monohidrato de hidrazina (0,00814 mililitros, 0,21 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 2 horas, entonces se diluye con 0,4 mililitros de N,N-dimetil-formamida (DMF), y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (29 miligramos, 59 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,66 minutos; $[M+H]^+$ = 472,06.

Ejemplo 1065: 5-(3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ol

Se agrega monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (3,29 miligramos, 0,0188 milimoles) a temperatura ambiente a una solución de 3-(3-etoxi-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-oxo-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-propanamida (11,5 miligramos, 0,0188 milimoles) en metanol (MeOH) (0,3 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y a 55 °C durante 1 día. Se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones ácidas), para obtener el producto como un sólido color beige (1,4 miligramos, 15 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,79 minutos; $[M+H]^+$ = 509,92.

a) 3-(3-etoxi-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-oxo-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-propanamida

A una solución de 3-(3-etoxi-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-oxo-propanoato de etilo (100 miligramos, 0,185 milimoles) en NMP (1,6 mililitros), se le agregan en secuencia O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (45,1 miligramos, 0,37 milimoles), y DMAP (22,6 miligramos, 0,185 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita entonces a 85 °C en un tubo sellado durante 60 horas. Una vez que se alcanza la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre HCl 0,5 M y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos hasta Heptanos/EtOAc, 1:9), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo claro (32 miligramos, 38 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,84 minutos; $[M+H]^+$ = 612,15.

b) 3-(3-etoxi-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-oxo-propanoato de etilo

A una solución del ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 258, 100 miligramos, 0,213 milimoles) en MeCN (2 mililitros), se le agrega, a temperatura ambiente, CDI (35,5 miligramos, 0,213 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos. En paralelo, una suspensión de etil-malonato de potasio (76 miligramos, 0,446 milimoles), cloruro de magnesio (50,6 miligramos, 0,531 milimoles), y trietil-amina (0,0949 mililitros, 0,68 milimoles) en MeCN (1 mililitro), se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente bajo N_2 . Entonces se agrega la suspensión de imidazolida a la suspensión de malonato, y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora 30 minutos a 70 °C. Se divide entonces entre EtOAc y HCl 1M. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se evapora, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja (103 miligramos, 90 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,93 minutos; $[M+H]^+$ = 541,10.

Ejemplo 1066: Ácido 5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il}-3-piridin-2-il-tiofen-2-carboxílico

El tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (1,7 miligramos, 0,00185 milimoles), y XPhos (3,64 miligramos, 0,00741 milimoles) se suspenden en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 65 °C. A temperatura ambiente, se agregan 3-cloro-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxilato de metilo (44 miligramos, 0,0926 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 65 °C, y entonces se enfría hasta la temperatura ambiente. Se agrega por goteo bromuro de 2-piridil-cinc (solución 0,5 M en tetrahidro-furano (THF), 0,278 mililitros, 0,139 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de microfibra de vidrio, y se lava con tetrahidrofurano (THF). El filtrado se concentra, entonces se disuelve en N,N-dimetil-formamida (DMF), y se purifica mediante HPLC de preparación (condiciones básicas), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3 miligramos, 6 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,76 minutos; $[M+H]^+$ = 504,15.

a) 3-cloro-5-{6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxilato de metilo

Un frasco para microondas (MW) se carga con 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25., 100 miligramos, 0,299 milimoles), ácido 4-cloro-5-(metoxi-carbonil)-tiofen-2-borónico (132 miligramos, 0,597 milimoles), Na_2CO_3 2M (0,45 mililitros, 0,896 milimoles), y DME (2 mililitros). La mezcla de reacción se desgasifica con N_2 . Se agrega un complejo de [1,1'-bis-(difeníl-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) con CH_2Cl_2 (24,4 miligramos, 0,0299 milimoles), y el frasco se tapa y se calienta a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se

filtra a través de un filtro de microfibras de vidrio de Whatman lavando con EtOAc, y luego se lava con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se vuelve a extraer 2 veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (H:EE, 100:0 a 50:50), mediante lo cual se proporciona el compuesto del título como un polvo color beige (30 miligramos, 30 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,95 minutos; [M+H]⁺ = 475,10.

Ejemplo 1067: [6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina

Siguiendo el procedimiento general B, mediante el uso de 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25.), y 3-(N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (A.2.157.), se obtiene el compuesto del título después de la descarboxilación espontánea. LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 426,19.

Siguiendo el método descrito para el Ejemplo 1067, los compuestos de los Ejemplos 1068 a 1070 enlistados en la siguiente Tabla 15 se preparan mediante el uso del agente alquilante apropiado.

Tabla 15: Ejemplos 1068 a 1070

Ej.	Compuesto	t _R [min] (LC-MS)	Datos MS m/z [M+H] ⁺
1068	[6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,74 (A)	410,12
1069	[6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina	0,74 (A)	410,17
1070	[6-(4-etil-amino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina	0,71 (A)	426,17

Ejemplo 1071: N-etil-N-(5-[6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-tiofen-3-il)-formamida

Siguiendo el procedimiento general B, mediante el uso de 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (A.1.25.), y 3-(N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (A.2.157.), después de la purificación por medio de LCMS de preparación ácida (ácido fórmico/agua y MeCN), y el secado subsiguiente bajo un alto vacío a 50 °C, se presentan la descarboxilación espontánea y la formulación para proporcionar el compuesto del título. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; [M+H]⁺ = 454,14.

Ejemplo 1072: N-(3-etoxi-5-[6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil-amino]-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il)-formamida

Una mezcla de 6-(5-amino-4-etoxi-tiofen-2-il)-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (20 miligramos, 0,0453 milimoles), formato de etilo (0,15 mililitros, 1,83 milimoles), y trietil-amina (0,0189 mililitros, 0,136 milimoles), se agita en un tubo sellado a 85 °C durante la noche. Entonces se diluye con EtOAc, y se lava dos veces con salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos hasta Heptanos/EtOAc, 3:7), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja claro (7,6 miligramos, 36 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 470,08.

a) 6-(5-amino-4-etoxi-tiofen-2-il)-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina

Una solución de (3-etoxi-5-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-carbamato de *tert*-butilo (25 miligramos, 0,0462 milimoles) en HCl 4M en dioxano (1 mililitro), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos, y entonces los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc, y se lava dos veces con NaHCO₃ saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre

MgSO₄, se filtra, y se concentra para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 miligramos, 94 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,74 minutos; [M+H]⁺ = 442,15.

b) (3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-carbamato de *terc*-butilo

- 5 El ácido 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxílico (Ejemplo 258, 500 miligramos, 1,06 milimoles) se suspende en *terc*-butanol (3,6 mililitros), y se agregan sucesivamente difenil-fosforil-azida (0,241 mililitros, 1,08 milimoles), y trietil-amina (0,15 mililitros, 1,07 milimoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 90 °C durante la noche. Se agregan difenil-fosforil-azida (0,241 mililitros, 1,08 milimoles), y trietil-amina (0,15 mililitros, 1,07 milimoles), y la agitación se continúa a 90 °C durante 4 horas. Entonces se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (FC) (Heptanos hasta Heptanos/EtOAc, 50:50), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (325 miligramos, 25 por ciento). LC-MS A: t_R = 0,86 minutos; [M+H]⁺ = 542,16.

Ejemplo 1073: N-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-propionamida

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1023, mediante el uso de la 6-(5-amino-4-etoxi-tiofen-2-il)-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (Ejemplo 1072-a), y ácido propiónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS A: t_R = 0,77 minutos; [M+H]⁺ = 498,00.

Ejemplo 1074: N-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-3-hidroxi-propionamida

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1023, mediante el uso de la 6-(5-amino-4-etoxi-tiofen-2-il)-N-(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-pirimidin-4-amina (Ejemplo 1072-a), y ácido 3-hidroxi-propiónico, se obtiene el compuesto del título como un sólido color café. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; [M+H]⁺ = 513,84.

Ejemplo 1075: (3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-urea

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1072-b, mediante el uso de la sal de amonio del ácido 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carboxílico, se obtiene el (3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il)-carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 1072-b), y entonces se proporciona el compuesto del título. LC-MS A: t_R = 0,70 minutos; [M+H]⁺ = 485,10.

Ejemplo 1076: Ácido 2-(6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)-etil)-amino)-pirimidin-4-il)-1H-indol-6-carboxílico

30 Siguiendo el procedimiento general B, mediante el uso de 1-(2-((6-cloro-pirimidin-4-il)-amino)-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (A.1.68.), y ácido 2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro. LC-MS E: t_R = 0,64 minutos; [M+H]⁺ = 471,03.

II. Ensayos Biológicos

- 35 Los compuestos de la presente invención se pueden caracterizar además con respecto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacológicas generales utilizando los ensayos convencionales bien conocidos en la materia, tales como ensayos de angiogénesis o ensayos de inhibición del crecimiento tumoral, o, por ejemplo, en relación con su biodisponibilidad en diferentes especies (tales como rata o perro); o por sus propiedades con respecto a las propiedades de seguridad y/o toxicológicas del fármaco utilizando los ensayos convencionales bien conocidos en la materia, por ejemplo, en relación con la inhibición de la enzima del citocromo P450 y la inhibición dependiente del tiempo, la activación del receptor de pregnano X (PXR), el enlace de glutatona, o el comportamiento fototóxico.

Ensayo de inhibición del crecimiento tumoral

Modelo de tumor de ratón EMT-6

- 45 La línea celular EMT-6 se establece a partir de un carcinoma mamario de murino trasplantable que se presentó en un ratón BALB/cCRGL después de la implantación de un nódulo alveolar mamario hiperplásico (Volence FJ y colaboradores, J Surg Oncol. 1980, 13(1): 39-44), obtenido en la ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, EUA).

- 50 Las células tumorales EMT-6 se hacen crecer como una monocapa a 37 °C en una atmósfera humidificada (5 por ciento de CO₂, 95 por ciento de aire) en RPMI 1640 que contiene L-glutamina 2 mM complementada con suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento. Para el uso experimental, las células tumorales se desprenden del matraz de cultivo con tripsina. Las células se cuentan en un hemocitómetro, y se evalúa su viabilidad mediante exclusión con azul de tripano.

Se inducen tumores en ratones Balb/c hembras ya sea mediante la inyección subcutánea de 1 x 10⁶ células EMT-6

- 5 en 200 microlitros de RPMI 1640 en el flanco derecho, o bien mediante la inyección de $2,5 \times 10^5$ células EMT-6 en 50 microlitros de RPMI1640 en el tejido del cojinete de grasa mamario. Para esta última inyección, los ratones Balb/c hembras se anestesian con isoflurano, y se hace una incisión de 5 milímetros en la piel sobre el tórax lateral para exponer el tejido del cojinete de grasa mamario. Después de la inyección de las células tumorales, la superficie torácica se frota suavemente con un cotonete humedecido en etanol al 95 por ciento para aniquilar a las células tumorales que puedan fugarse a partir del sitio de la inyección. La piel de los ratones se cierra con suturas crínce 4-0.

Los animales se monitorean diariamente para determinar su comportamiento y supervivencia, y dos veces por semana para determinar su peso corporal y el crecimiento tumoral. El tamaño del tumor se mide con el compás calibrador, y el volumen tumoral se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula: Volumen tumoral = (anchura² x longitud)/2.

- 10 Cuando los tumores alcanzan entre 60 y 100 milímetros cúbicos (dependiendo del experimento), se inicia el tratamiento con los antagonistas de EP2 y/o EP4, y el compuesto se da diariamente durante cuando menos 3 semanas.

Se mide el peso de los tumores al final del estudio.

Ensayos biológicos *in vitro*

- 15 Se determinan las actividades antagonistas de los compuestos de la fórmula (I) sobre los receptores EP2 y EP4 de acuerdo con el siguiente método experimental.

- 20 El ensayo se realiza mediante el uso de las líneas celulares de b-arrestina PathHunter^{MR} HEK 293 PTGER2 y PTGER4 de DiscoverX. El sistema se basa en la tecnología de complementación de fragmento enzimático. Se expresan dos fragmentos complementarios de la enzima b-galactosidasa dentro de las células establemente transfectadas. La porción más grande de b-gal, denominada como EA para el aceptor de enzimas, se fusiona con el término C de b-arrestina 2. El fragmento más pequeño, denominado como la marca ProLink^{MR}, se fusiona con PTGER2 (EP2) o PTRGER4 (EP4) en el término C. Después de la activación, se recluta la b-arrestina, lo cual fuerza la interacción de ProLink y EA, lo que permite la complementación de los dos fragmentos de b-gal y la formación de una enzima funcional que es capaz de hidrolizar el sustrato y de generar una señal quimiluminiscente.

Ensayo de b-arrestina hEP2:

- 25 Las células de b-arrestina HEK 293 PTGER2 (DiscoverX 93-021-4C1) se desprenden a partir de los platos de cultivo con un regulador de la disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectan en el medio de crecimiento (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430) / suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento, penicilina/estreptomicina al 1 por ciento). Se siembran 5,000 células por pozo de una placa de 384 pozos (Greiner 781080 blanca con fondo blanco) en 20 microlitros por pozo del medio de crecimiento (GM). La placa se incuba a 37 °C, con CO₂ al 5 por ciento durante 24 horas.

Las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se hacen en una concentración de 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se diluyen en serie en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición (intervalo de concentración probado de 10 μM a 2 nM o de 1 μM a 0,2 nM).

- 35 La PGE2 (Cayman 14010, solución de suministro: 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO)) se utiliza como agonista en una concentración final de 5 μM, correspondiente a la EC80.

Cinco microlitros de los compuestos diluidos se transfieren a la placa de ensayo. La placa se incuba previamente durante 15 minutos a 37 °C. Entonces se transfieren cinco microlitros de PGE2 (concentración final de 5 μM) a la placa de ensayo. La placa se incuba durante 120 minutos a 37 °C.

- 40 Los componentes del kit de detección PathHunter Glo se descongelan y se mezclan de acuerdo con las instrucciones del fabricante : 1 parte de sustrato Galacton Star con 5 partes de solución Emerald IITM, y 19 partes de regulador de ensayo celular PathHunter, respectivamente. Se transfieren doce microlitros de reactivo a la placa de ensayo y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Los conteos de luminiscencia se leen en un lector BMG Fluostar Optima de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- 45 Para la concentración de cada compuesto, se calcula el porcentaje de actividad comparándose con el valor de control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como el promedio ± STDEV. (Cada concentración se mide por duplicado).

Los valores IC₅₀ y las curvas se generan con el software XLfit (IDBS), utilizando el modelo de un sitio de respuesta a la dosis 203. Cuando se midieron los compuestos muchas veces, se dan los valores promedio.

Ensayo de b-arrestina hEP4:

- 50 Las células de b-arrestina HEK 293 PTGER4 (DiscoverX 93-030-4C1) se desprenden a partir de los platos de cultivo con un regulador de la disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectan en el medio de crecimiento (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430) / suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento, penicilina/estreptomicina al 1 por ciento). Se siembran 5,000 células por pozo de una placa de 384 pozos (Greiner 781080 blanca con fondo blanco)

en 20 microlitros por pozo del medio de crecimiento (GM). La placa se incuba a 37 °C, con CO₂ al 5 por ciento durante 24 horas.

Las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se hacen en una concentración de 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se diluyen en serie en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición (intervalo de concentración probado de 10 µM a 2 nM o de 1 µM a 0,2 nM).

La PGE2 (Cayman 14010, solución de suministro: 100 µM en sulfóxido de dimetilo (DMSO)) se utiliza como agonista una concentración final de 20 nM, correspondiente a la EC80.

Cinco microlitros de los compuestos diluidos se transfieren a la placa de ensayo. La placa se incuba previamente durante 15 minutos a 37 °C. Entonces se transfieren cinco microlitros de PGE2 (concentración final de 20 nM) a la placa de ensayo. La placa se incuba durante 120 minutos a 37 °C.

Los componentes del kit de detección PathHunter Glo se descongelan y se mezclan de acuerdo con las instrucciones del fabricante: 1 parte de sustrato Galacton Star con 5 partes de solución Emerald IITM, y 19 partes de regulador de ensayo celular PathHunter, respectivamente. Se transfieren doce microlitros de reactivo a la placa de ensayo y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Los conteos de luminiscencia se leen en un lector BMG Fluostar Optima de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para la concentración de cada compuesto, se calcula el porcentaje de actividad comparándose con el valor de control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como el promedio $\pm$ STDEV. (Cada concentración se mide por duplicado).

Los valores IC₅₀ y las curvas se generan con el software XLfit (IDBS), utilizando el modelo de un sitio de respuesta a la dosis 203. Cuando los compuestos se midieron muchas veces, se dan los valores promedio.

También se determinan las actividades antagonistas de los compuestos de la fórmula (I) sobre los receptores EP2 y EP4 de acuerdo con el siguiente método experimental.

Se utilizan líneas celulares tumorales humanas que expresan endógenamente cualquiera de EP4 o EP2, y se monitorea la acumulación de cAMP en las células después de la estimulación con PGE2. Las células de glioblastoma SF295 expresan altos niveles endógenos de EP2 y nada de EP4, mientras que las células de cáncer de mama BT549 expresan altos niveles endógenos de EP4 y niveles muy bajos de EP2.

Como un método de detección para cAMP se utilizó el kit Cisbio (kit de HTRF cAMP dinámica 2, 20,000 pruebas Cisbio Cat. #62AM4PEC) de HTRF (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea), que se basa en un inmunoensayo competitivo utilizando un anticuerpo anti-cAMP marcado con criptato y la cAMP marcada con d2. La cAMP nativa producida por las células o la cAMP no marcada (para la curva estándar) compiten con la cAMP marcada con d2 exógenamente agregada (aceptor) para enlazarse al criptato monoclonal anti-cAMP-Eu3+ (donador). Se obtiene una señal de FRET (transferencia de energía con resonancia de fluorescencia) solamente si el anticuerpo anti-cAMP marcado se enlaza a la cAMP marcada con d2, por consiguiente, la señal específica (es decir, transferencia de energía) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en el estándar o en la muestra.

Ensayo de cAMP hEP2:

Las células SF295 (NCI/No. 0503170) se desprenden a partir de los platos de cultivo con un regulador de la disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectan en el medio de crecimiento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento, penicilina/estreptomicina al 1 por ciento). Las células se cuentan, se lavan, y se vuelven a suspender en un regulador de ensayo (AB; HBSS, HEPES 20 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2 por ciento; IBMX 2 mM). Se siembran 4,000 células en 5 microlitros de regulador de ensayo (AB) por pozo de una placa de 384 pozos de volumen pequeño (negra con fondo plano, Greiner 784076).

Las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se hacen en una concentración de 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se diluyen en serie en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición (intervalo de concentración probado de 30 µM a 0,4 nM; de 30 µM a 0,015 nM o de 1 µM a 0,01 nM).

La PGE2 (Cayman 14010, solución de suministro: 75 µM en sulfóxido de dimetilo (DMSO)) se utiliza como agonista en una concentración final de 75 nM, correspondiente a la EC80.

Dos punto cinco (2,5) microlitros de los compuestos diluidos se transfieren a la placa de ensayo. La placa se incuba previamente durante 45 minutos a temperatura ambiente. Subsiguientemente, se transfieren 2,5 microlitros de PGE2 (concentración final de 75 nM) a la placa de ensayo. La placa se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan cinco microlitros de cada donador (criptato anti-cAMP) y aceptor (cAMP-d2), y la placa se incuba durante otra hora a temperatura ambiente en la oscuridad, y entonces se lee utilizando un lector BMG LABTECH PHERAstar (Excitación: 337 nanómetros, Emisión: 620 y 665 nanómetros).

Los valores Delta F (fluorescencia) obtenidos (665 nanómetros/620 nanómetros) se convierten a valores de porcentaje

de cAMP utilizando las mediciones del calibrador de cAMP proporcionado en el kit. Para cada concentración del compuesto, se calcula el valor del porcentaje de cAMP comparándose con el control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como el promedio $\pm$ STDEV (cada concentración se mide por duplicado).

- 5 Los valores IC_{50} y las curvas se generan con el software XLfit (IDBS), utilizando el modelo de un sitio de respuesta a la dosis 203. Cuando los compuestos se midieron muchas veces, se dan los valores promedio.

Ensayo de cAMP hEP4:

- 10 Las células BT549 (NCI/No. 0507282) se desprenden a partir de los platos de cultivo con un regulador de la disociación celular (Invitrogen, 13151-014), y se recolectan en el medio de crecimiento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento, penicilina/estreptomicina al 1 por ciento). Las células se cuentan, se lavan, y se vuelven a suspender en un regulador de ensayo (AB; HBSS, HEPES 20 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,2 por ciento; IBMX 2 mM). Se siembran 4,000 células en 5 microlitros del regulador de ensayo (AB) por pozo de una placa de 384 pozos de volumen pequeño (negra con fondo plano, Greiner 784076).

- 15 Las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se hacen en una concentración de 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se diluyen en serie en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición (intervalo de concentración probado de 30 μ M a 0,4 nM; de 30 μ M a 0,015 nM o de 1 μ M a 0,01 nM).

La PGE2 (Cayman 14010, solución de suministro: 6 μ M en sulfóxido de dimetilo (DMSO)) se utiliza como agonista en una concentración final de 6 nM, correspondiente a la EC_{80} .

- 20 Dos punto cinco (2,5) microlitros de los compuestos diluidos se transfieren a la placa de ensayo. La placa se incuba previamente durante 45 minutos a temperatura ambiente. Subsiguientemente, se transfieren 2,5 microlitros de PGE2 (concentración final de 6 nM) a la placa de ensayo. La placa se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan cinco microlitros de cada donador (criptato anti-cAMP) y aceptor (cAMP-d2), y la placa se incuba durante otra hora a temperatura ambiente en la oscuridad, y entonces se lee utilizando un lector BMG LABTECH PHERAstar (Excitación: 337 nanómetros, Emisión: 620 y 665 nanómetros).

- 25 Los valores Delta F (fluorescencia) obtenidos (665 nanómetros/620nanómetros) se convierten a valores de porcentaje de cAMP utilizando las mediciones del calibrador cAMP proporcionado en el kit. Para cada concentración del compuesto, se calcula el valor del porcentaje de cAMP comparándose con el control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) como el promedio $\pm$ STDEV (cada concentración se mide por duplicado).

- 30 Los valores IC_{50} y las curvas se generan con el software XLfit (IDBS), utilizando el modelo de un sitio de respuesta a la dosis 203. Cuando los compuestos se midieron muchas veces, se dan los valores promedio.

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	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

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]
9	6		108		22		313		549	131		865
									819	7		2
10	69		691		16		652		550	33		573
									820	6		2
11	20		124		27		435		551	5		339
									821	4		2
12	11		144		11		294		552	26		118
									822	6		5
13	14		428		17		132		553	102		192
									823	5		5
14	4		82		34		824		554	56		65
									824	8		7
15	62		542		47		691		555	23		28
									825	14		8
16	9		202		31		268		556	54		418
									826	13		8
17	12		174		183		963		557	5		78
									827	16		7

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	
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								

(continuación)

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
36	5		219		306	408		207		576	399		355	
37	34		436		307	25		47		577	114		118	
38	5		39		308	383		429		578	9		52	
39	19		515		309	11		86		579	11		41	
40	86		392		310	39		415		580	4		32	
41	101		91		311	4		232		581	5		33	
42	21		494		312	44		85		582	50		161	
43	11		44		313	7		110		583	10		65	
44	5		240		314	15		303		584	39		148	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	Ej.	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	Ej.	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
54	125		305		4	324	23		190	594	42		3		864	5
55	63		570		159	325	968		10	595	73		7		865	5
56	151		698		18	326	224		10	596	222		8		866	5
57	16		113		482	327	629		175	597	719		8		867	6
58	22		477		62	328	570		2	598	336		1		868	7
59	213		485		27	329	653		13	599	196		2		869	8
60	85		290		102	330	667		14	600	319		8		870	12
61	98		518		98	331	829		12	601	122		2		871	16
62	11		32		5	332	588		163	602	805		12		872	18

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
63	26		227		15		483		603	41		15	
													18
64	47		231		28		603		604	16		325	
													19
65	41		697		56		468		605	48		829	
													26
66	21		189		46		199		606	8		186	
													32
67	10		59		89		308		607	25		111	
													34
68	24		388		858		357		608	24		126	
													22
69	29		94		5		989		609	10		42	
													36
70	33		145		5		645		610	22		139	
													42
71	86		758		42		396		611	4		56	
													41

(continuación)

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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			

(continuación)

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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

(continuación)

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
108	1		15		378	340		449		648	195		893	
109	49		955		379	63		354		649	13		768	3
110	3		46		380	58		677		650	93		443	68
111	31		166		381	3		84		651	166		257	9
112	4		69		382	27		359		652	60		136	19
113	8		57		383	17		147		653	428		527	42
114	4		27		384	13		60		654	26		313	308
115	56		742		385	183		468		655	152		191	155
116	19		382		386	40		559		656	52		89	20

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
117	1		114		387	2		556		657	71		189	
118	612		933		388	34		963		658	24		287	
119	18		941		389	26		734		659	6		54	
120	6		495		390	38		146		660	16		303	
121	5		765		391	2		3		661	4		39	
122	9		974		392	7		97		662	8		136	
123	30		158		393	9		745		663	13		53	
124	7		151		394	15		296		664	4		95	
125	8		932		395	24		137		665	2		13	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
126	128		928		396	1		65		666	7		40	
127	4		192		397	1		20		667	2		17	
128	16		417		398	3		178		668	8		22	
129	48		622		399	17		483		669	2		644	
130	4		78		400	6		418		670	8		406	
131	23		402		401	19		182		671	2		136	
132	43		277		402	10		159		672	1		3	
133	29		990		403	20		128		673	2		3	
134	1		174		404	96		448		674	2		6	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	
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												

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	
144	3		658		414	35		199		684	36		471		954	15		41						41					41	
145	8		302		415	53		153		685	6		109		955	13		19						19					19	
146	8		334		416	14		99		686	239		842		956	21		37						37					37	
147	16		109		417	28		396		687	91		778		957	56		54						54					54	
148	7		943		418	74		691		688	80		680		958	13		18						18					18	
149	10		605		419	90		403		689	211		558		959	3		137						137					137	
150	54		458		420	95		93		690	5		35		960	9		4						4					4	
151	8		808		421	60		342		691	4		177		961	12		34						34					34	
152	3		786		422	34		148		692	7		64		962	3		11						11					11	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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	

(continuación)

Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ IC ₅₀ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
180	3		16		450	9		117		720	10		150	19
181	173		864		451	2		240		721	18		60	540
182	56		141		452	34		468		722	32		80	35
183	49		637		453	31		904		723	37		287	344
184	15		170		454	14		445		724	57		206	6
185	30		302		455	74		154		725	6		58	52
186	7		124		456	233		944		726	41		388	99
187	20		198		457	888		480		727	34		238	143
188	17		43		458	25		74		728	36		109	686

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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			87

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
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						

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
207	19		645		477	122		574		747	3		318	
208	11		102		478	11		665		748	70		170	
209	3		123		479	127		233		749	81		425	
210	472		991		480	26		75		750	16		91	
211	2		394		481	61		112		751	8		105	
212	1		173		482	686		986		752	85		633	
213	3		204		483	4		98		753	101		548	
214	38		786		484	1		117		754	32		234	
215	139		972		485	3		245		755	41		452	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
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			

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]
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				

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
234	3		249	103	504	103	535	774	4	637	1044	9	3	
235	2		60	21	505	21	671	775	10	206	1045	16	4	
236	9		413	12	506	12	113	776	6	44	1046	27	5	
237	13		68	18	507	18	163	777	2	3	1047	5	3	
238	5		40	37	508	37	583	778	15	175	1048	10	4	
239	1		19	110	509	110	684	779	28	242	1049	21	10	
240	2		10	20	510	20	216	780	6	826	1050	34	19	
241	32		128	18	511	18	158	781	1	18	1051	2	4	
242	111		216	21	512	21	253	782	39	91	1052	3	7	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
243	2		281		513	24		130		783	271		912		10		100	
244	2		86		514	5		56		784	63		512		1		1	
245	9		71		515	8		69		785	13		906		249		60	
246	2		507		516	324		451		786	16		319		120		119	
247	32		681		517	97		373		787	21		729		6		9	
248	1		64		518	11		40		788	49		925		51		19	
249	3		9		519	5		34		789	6		923		54		3	
250	3		103		520	82		482		790	42		101		17		36	
251	6		37		521	17		64		791	325		639		19		36	

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀
252	57		660		522	21		217		792	2		227		1062	33													13
253	9		978		523	35		141		793	3		18		1063	1		21											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

(continuación)

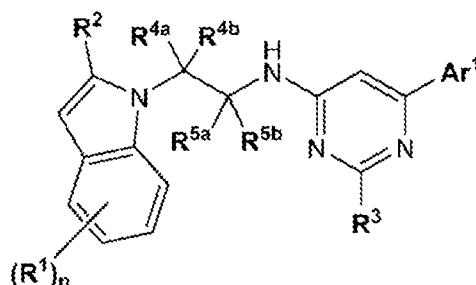
Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	
261	12		71		531	25		628		801	20		139		1071	23					23		40	
262	35		925		532	33		828		802	7		1		1072	3					3		17	
263	90		587		533	3		88		803	10		4		1073	7					7		14	
264	71		287		534	8		91		804	3		2		1074	9					9		34	
265	33		491		535	68		136		805	4		5		1075	7					7		49	
266	53		953		536	27		172		806	7		10		1076	6					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											

(continuación)

Ej.	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	Ej.	EP ₄ [nM]	IC ₅₀	EP ₂ [nM]	IC ₅₀	EP ₄ IC ₅₀ [nM]
270	46		513		18		540	23		9		
							810					28
(*): Valores IC ₅₀ medidos utilizando el ensayo de cAMP.												

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer; en el que dicho compuesto se utiliza en combinación con uno o más agentes de quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida; en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en el que

$(R^1)_n$ representa uno, dos o tres sustituyentes opcionales en el anillo de indol, en el que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi (C_{1-3}) o ciano; o dos R^1 juntos forman un grupo $-O-CH_2-O-$, y el resto R^1 , si está presente, representa halógeno.;

R^2 representa alquilo (C_{1-4}), halógeno o ciano;

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

R^{4a} y R^{4b} representan independientemente hidrógeno, metilo o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cicloprop-1,1-diilo.;

R^{5a} y R^{5b} representan independientemente hidrógeno, metilo o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cicloprop-1,1-diilo;

Ar^1 representa

• fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de

- alquilo (C_{1-6});
- alcoxi (C_{1-4});
- fluoroalquilo (C_{1-3}), en el que dicho fluoroalquilo (C_{1-3}) está opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- fluoroalcoxi (C_{1-3});
- halógeno;
- ciano;
- cicloalquilo (C_{3-6}), en el que dicho cicloalquilo (C_{3-6}) no está sustituido o está monosustituido con amino;
- cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo (C_{4-6}) que contiene un átomo de oxígeno en el anillo no está sustituido o está monosustituido con flúor, hidroxilo o metoxilo;
- cicloalquil-oxi (C_{3-6});
- hidroxilo;
- nitro;
- $-B(OH)_2$;
- 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxilo-etilo;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, en el que

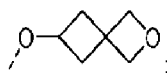
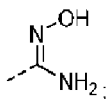
• X^1 representa un enlace directo, alquilenilo (C_{1-3}), $-O-$ alquilenilo (C_{1-3})-*, $-NH-$ alquilenilo (C_{1-3})-*, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, o (C_{3-5}) cicloalquileno; en el que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo $-CO-R^{O1}$; y

• R^{O1} representa

- $-OH$;
- $-O-$ alquilo (C_{1-4});
- $-NH-SO_2-R^{S3}$ en el que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}) en el que el cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, cicloalquilo (C_{3-6})-alquilenilo (C_{1-3}) en el que el cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, fluoroalquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-NH_2$;

- -O-fenilo;
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, en el que R^{O4} representa hidroxilo, o alcoxi (C₁₋₄), o -N[alquilo (C₁₋₄)]₂;
- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en el que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄);
- -O-CH₂-CH₂-N[alquilo (C₁₋₄)]₂; o
- (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;

- -CO-CH₂-CN;
- -CO-CH₂-OH;
- -CO-H;
-



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;
- hidroxi-alquilo (C₁₋₄);
- dihidroxi-alquilo (C₂₋₄);
- hidroxi-alcoxi (C₂₋₄);
- alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₂₋₄);

- -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, en el que **m** representa el número entero 0 o 1; y en el que
- R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fluoroalquilo (C₂₋₃), -o -SO₂-alquilo (C₁₋₄);
- o R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} representa independientemente -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), -CO-alquilenilo (C₁₋₃)-OH, o -CO-O-alquilo (C₁₋₃);
- o R^{N1} y R^{N2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre en el anillo, en donde dicho anillo no está sustituido, o está monosustituido con oxo en un átomo de carbono del anillo, o está disustituido con oxo en un átomo de azufre del anillo;

- -CO-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), dimetilamino-alquilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₄), hidroxi-alcoxi (C₂₋₄), benciloxi, o hidroxilo;

- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
- -SO₂-R^{S1} en el que R^{S1} representa hidroxilo, alquilo (C₁₋₄), o -NR^{N7}R^{N8} en el que R^{N7} y R^{N8} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

- -S-R^{S2} en el que R^{S2} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), o 2-fluoro-vinilo;

- 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo;

- fenil-oxi, en el que el fenilo está opcionalmente monosustituido con halógeno;

- benzooxazol-2-ilo; o

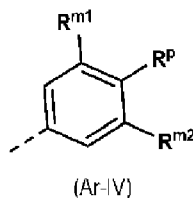
- -(CH₂)_p-HET, en el que **p** representa el número entero 0 o 1; y en el que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros no está sustituido, o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₅), o -NR^{N9}R^{N10} en el que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

- o Ar¹ representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; en el que dicho heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno, ciano; hidroxilo, o -alquilenilo (C₀₋₃)-COOR^{O2} en el que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

- o Ar¹ representa Heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho heterociclilo de 8 a 10 miembros está unido a la fracción de la molécula en la fracción de anillo aromático; en el que dicho heterociclilo de 8 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de oxo, alquilo (C₁₋₆), y -alquilenilo (C₀₋₃)-COOR^{O3} en el que R^{O3} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

2. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1; en el que en el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **Ar¹** representa

- un grupo fenilo de la estructura (Ar-IV):



en el que

- **R^P** representa;

> cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo (C₄₋₆) que contiene un átomo de oxígeno en el anillo no está sustituido o está monosustituido con flúor, hidroxilo, o metoxi;

> hidroxilo;

> **-X¹-CO-R^{O1}**, en el que

> **X¹** representa un enlace directo, alquileo (C₁₋₃), -O-alquileo (C₁₋₃)-*, -NH-alquileo (C₁₋₃)-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C=C-, -NH-CO-*, -CO-, o (C₃₋₅)cicloalquileo; donde los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo -CO-R^{O1}; y

> **R^{O1}** representa

▪ -OH;

▪ -O-alquilo (C₁₋₄);

▪ -NH-SO₂-**R^{S3}** en el que **R^{S3}** representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) en el que el cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, cicloalquilo (C₃₋₆)-alquileo (C₁₋₃) en el que el cicloalquilo (C₃₋₆) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, fluoroalquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;

▪ -O-CH₂-CO-**R^{O4}**, en el que **R^{O4}** representa hidroxilo, o alcoxi (C₁₋₄), o -N[alquilo (C₁₋₄)]₂;

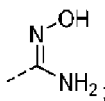
▪ -O-CH₂-O-CO-**R^{O5}**, en el que **R^{O5}** representa alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄);

▪ -O-CH₂-CH₂-N[alquilo (C₁₋₄)]₂; o

▪ (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;

> -CO-H;

>



> 2-hidroxil-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilo;

> **-NR^{N1}R^{N2}**, en el que

▪ **R^{N1}** representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y **R^{N2}** representa independientemente -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), o -CO-alquileo (C₁₋₃)-OH;

> -CO-NR^{N3}R^{N4} en el que **R^{N3}** y **R^{N4}** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxil-alquilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), o hidroxilo;

> -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} en el que **R^{N5}** y **R^{N6}** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

> 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo;

> **HET**, en el que **HET** representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros no está sustituido, o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -COOH, hidroxilo, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₅), o -NR^{N9}R^{N10} en el que **R^{N9}** y **R^{N10}** representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

• R^{m1} representa

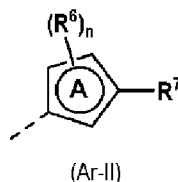
- > alquilo (C_{1-6});
- > alcoxi (C_{1-4});
- > fluoroalquilo (C_{1-3});
- > fluoroalcoxi (C_{1-3});
- > halógeno;
- > cicloalquilo (C_{3-6});
- > cicloalquilo (C_{3-6})-oxi;
- > $-NR^{N1}R^{N2}$, en el que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), o cicloalquilo (C_{3-6}); o
- > $-S-R^{S2}$ en el que R^{S2} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), o 2-fluoro-vinilo; y

• R^{m2} representa hidrógeno, flúor, o cloro;

• o R^p representa hidrógeno;

R^{m1} representa 1H-pirazol-1-ilo; o $-X^1-COOH$, en el que X^1 representa un enlace directo, alquilenos (C_{1-3}), o -O-alquilenos (C_{1-3})-*, en el que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo $-COOH$; y R^{m2} representa hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}); o -S-alquilo (C_{1-4});

• o Ar^1 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-II):



en el que en (Ar-II) el anillo A representa un anillo de tiofenilo o tiazolilo;

en el que

• R^7 representa

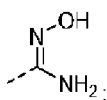
- > 3-hidroxi-oxetan-3-ilo;
- > hidroxi;
- > 2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etilo;
- > $-X^1-CO-R^{O1}$, en el que

> X^1 representa un enlace directo, alquilenos (C_{1-3}), -O-alquilenos (C_{1-3})-*, -NH-alquilenos (C_{1-3})-*, -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, o (C_{3-5})cicloalquilenos; donde los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo $-CO-R^{O1}$; y

> R^{O1} representa

- -OH;
- -O-alquilo (C_{1-4});
- $-NH-SO_2-R^{S3}$ en el que R^{S3} representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}) en el que el cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, cicloalquilo (C_{3-6})-alquilenos (C_{1-3}) en el que el cicloalquilo (C_{3-6}) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, fluoroalquilo (C_{1-3}), fenilo, o -NH₂;
- -O-fenilo;
- $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, en el que R^{O4} representa hidroxi, o alcoxi (C_{1-4}), o -N[alquilo (C_{1-4})]₂;
- $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, en el que R^{O5} representa alquilo (C_{1-4}) o alcoxi (C_{1-4});
- $-O-CH_2-CH_2-N[alquilo (C_{1-4})]_2$; o
- (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;

- > $-CO-CH_2-OH$;
- > $-CO-H$;
- >



> hidroxi-alquilo (C₁₋₄);

> -NR^{N1}R^{N2}, en el que

- R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o cicloalquilo (C₃₋₆);
- o R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y R^{N2} representa independientemente -CO-H, -CO-alquilo (C₁₋₃), o -CO-alquilenos (C₁₋₃)-OH;

> -CO-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄), dimetilamino-alquilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₄), hidroxi-alcoxi (C₂₋₄), benciloxi, o hidroxi;

> -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} y R^{N6} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

> 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo; o

> HET, en el que HET representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros no está sustituido, o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -COOH, hidroxi, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxi-etilo, cicloalquilo (C₃₋₅), o -NR^{N9}R^{N10} en el que R^{N9} y R^{N10} representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

• y (R⁶)_n representa un sustituyente opcional seleccionado independientemente de

> alquilo (C₁₋₆);

> alcoxi (C₁₋₄);

> fluoroalquilo (C₁₋₃);

> fluoroalcoxi (C₁₋₃);

> halógeno;

> cicloalquilo (C₃₋₆);

> cicloalquilo (C₃₋₆)-oxi;

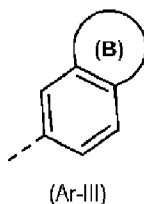
> hidroxi;

> piridinilo; y

> -NR^{N1}R^{N2}, en el que R^{N1} y R^{N2} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o cicloalquilo (C₃₋₆);

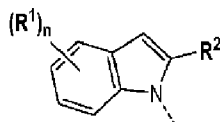
• o Ar¹ representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros; en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros está independientemente no sustituido, mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno, ciano; hidroxi, o -alquilenos (C₀₋₃)-COOR^{O2} en el que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

• o Ar¹ representa un grupo de la estructura (Ar-III):

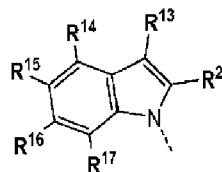


en el que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado al grupo fenilo., en el que el anillo (B) comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno; en el que dicho anillo (B) está independientemente no sustituido, mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de oxo, alquilo (C₁₋₆), y -alquilenos (C₀₋₃)-COOR^{O3} en el que R^{O3} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃).

3. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; en el que en el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el grupo



representa



en el que

R^2 representa metilo, cloro, o ciano; y
 R^{13} representa hidrógeno; y

• R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan independientemente lo siguiente:

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, bromo, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano;
 R^{15} representa hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor;
 R^{16} representa hidrógeno, metoxi, o flúor; y
 R^{17} representa hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor, o ciano;

en el que al menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representa hidrógeno;

• o R^{14} y R^{15} juntos forman un grupo $-O-CH_2-O-$, R^{16} representa hidrógeno y R^{17} representa hidrógeno o halógeno;
o

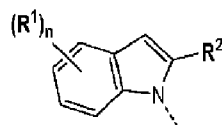
R^2 representa alquilo (C_{1-3}), halógeno, o ciano; y
 R^{13} representa flúor; y

• R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan independientemente lo siguiente:

R^{14} representa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, bromo, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, o ciano;
 R^{15} representa hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor;
 R^{16} representa hidrógeno, metoxi, o flúor; y
 R^{17} representa hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor, o ciano;

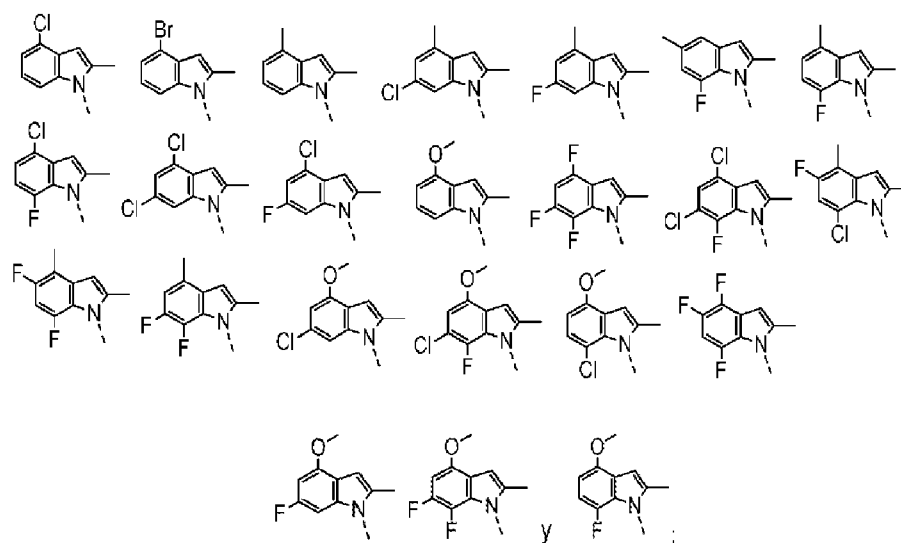
en el que al menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan hidrógeno.

4. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; en el que en el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el grupo

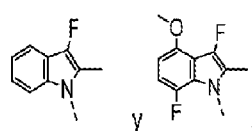


representa un grupo seleccionado de los siguientes grupos A), B), C), D) y E):

A)

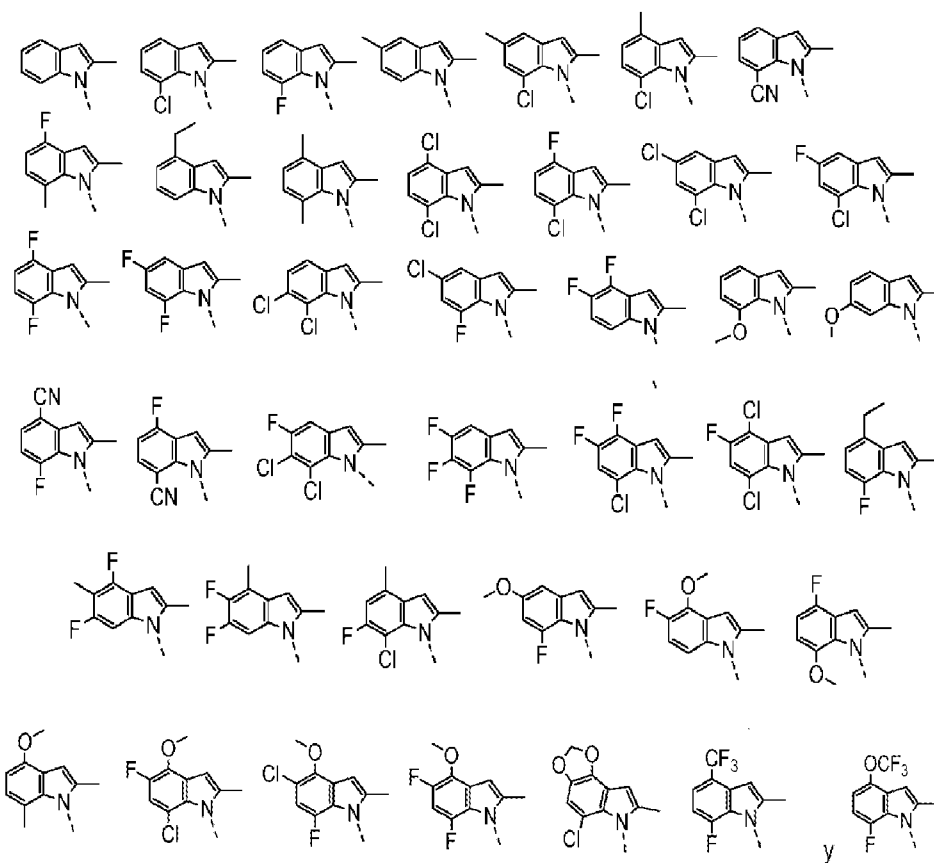


B)



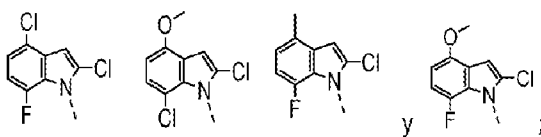
5

C)

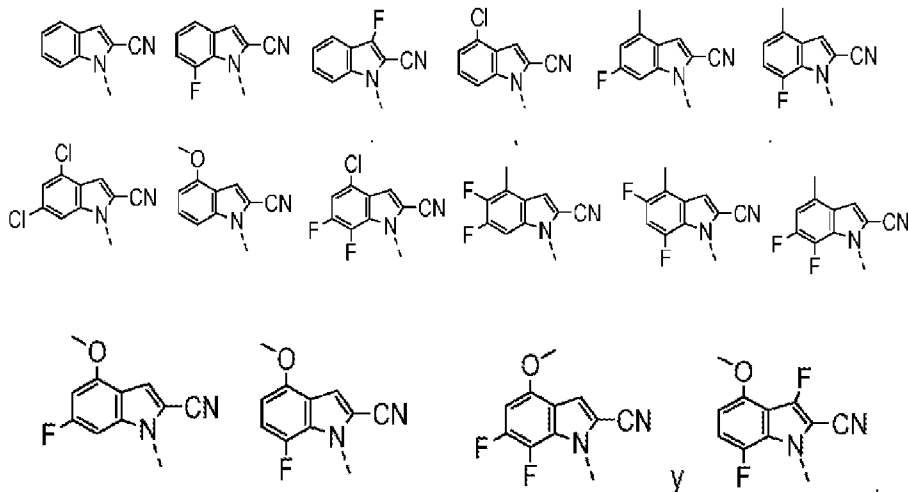


10

D)

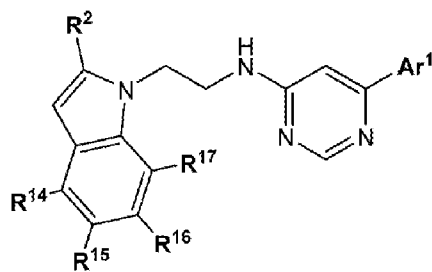


E)



5

5. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1; en el que el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es también un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (II)

10

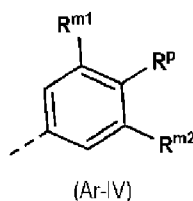
en el que
R² representa metilo, cloro, o ciano; y

• R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ representan independientemente lo siguiente:

15

R¹⁴ representa metilo, metoxi, halógeno, o ciano;
R¹⁵ representa hidrógeno, metilo, cloro, o flúor;
R¹⁶ representa hidrógeno, o flúor; y
R¹⁷ representa hidrógeno, cloro, o flúor;
en el que al menos uno de R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ representa hidrógeno y Ar¹ representa

• un grupo fenilo de la estructura (Ar-IV):



en el que

• R^p representa;

- > hidroxil;
- > $-\text{COOH}$;
- > $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CN}$;
- > $-\text{CO}-\text{alcoxi}$ (C_{1-4});
- > $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$ en el que $\text{R}^{\text{S}3}$ representa alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-6}); cicloalquilo (C_{3-6})-alquilo (C_{1-3}); fluoroalquilo (C_{1-3}), fenilo, o $-\text{NH}_2$;
- > $-\text{X}^1-\text{CH}_2-\text{COOH}$, en el que X^1 representa O, o NH;
- > $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ en el que $\text{R}^{\text{N}3}$ y $\text{R}^{\text{N}4}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), hidroxil-alquilo (C_{2-4}), alcoxi (C_{1-3})-alquilo (C_{2-4}), dimetilamino-alquilo (C_{2-4}), alcoxi (C_{1-4}), o hidroxil-alcoxi (C_{2-4});
- > $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ en el que $\text{R}^{\text{N}5}$ y $\text{R}^{\text{N}6}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});
- > $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ en el que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa hidroxil, alquilo (C_{1-4}), o $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$ en el que $\text{R}^{\text{N}7}$ y $\text{R}^{\text{N}8}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3});
- > 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il; o
- > tetrazolilo (especialmente 1H-tetrazol-5-il); o
- > heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros no está sustituido, o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), $-\text{COOH}$, hidroxil, flúor, 2-amino-2-oxo-etilo, 2-carboxil-etilo, o $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ en el que $\text{R}^{\text{N}9}$ y $\text{R}^{\text{N}10}$ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3});

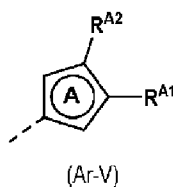
• $R^{\text{m}1}$ representa

- > hidrógeno;
- > alquilo (C_{1-6});
- > alcoxi (C_{1-4});
- > fluoroalquilo (C_{1-3});
- > fluoroalcoxi (C_{1-3});
- > halógeno;
- > cicloalquilo (C_{3-6});
- > cicloalquilo (C_{3-6})-oxil;
- > hidroxil;
- > $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, en el que m representa el número entero 0 o 1; y en el que $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-3}), o fluoroalquilo (C_{2-3}); o $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2}$ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo.; o
- > $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$ en el que $\text{R}^{\text{S}2}$ representa alquilo (C_{1-4}), o cicloalquilo (C_{3-6});

• y $R^{\text{m}2}$ representa

- > hidrógeno; o
- > alquilo (C_{1-6});
- > alcoxi (C_{1-3}); o
- > halógeno;

• o Ar^1 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros de la estructura (Ar-V):



en el que en (Ar-V) el anillo A representa un anillo de tiofenilo o tiazolilo;
en el que R^{A1} representa

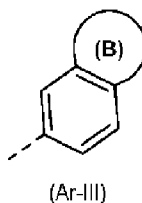
- > -COOH;
- > tetrazolilo;
- > -CO-alcoxi (C₁₋₄);
- > -CO-NH-SO₂- R^{S3} en el que R^{S3} representa R^{S3} representa alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆); cicloalquilo (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₃); fluoroalquilo (C₁₋₃), fenilo, o -NH₂;
- > -X¹-CH₂-COOH, en el que X¹ representa O, o NH; o
- > -CO-N R^{N3} R^{N4} en el que R^{N3} y R^{N4} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), hidroxi-alquilo (C₂₋₄), o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄);

y R^{A2} representa

- > hidrógeno;
- > alquilo (C₁₋₆);
- > alcoxi (C₁₋₄);
- > fluoroalquilo (C₁₋₃);
- > halógeno; o
- > hidroxi;

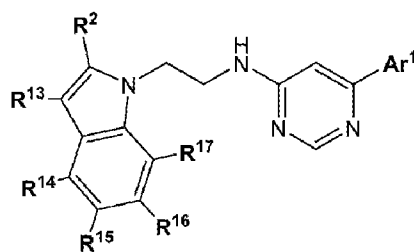
• o Ar^1 representa heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado de 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, indazol-6-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, y quinolin-6-ilo; en donde dicho heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros está independientemente no sustituido, mono- o disustituido., en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄) o -COOH;

• o Ar^1 representa un grupo de la estructura (Ar-III):



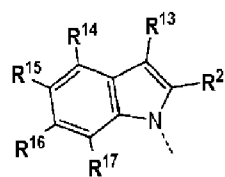
en el que el anillo (B) representa un anillo no aromático de 5 miembros fusionado al grupo fenilo, en el que el anillo (B) comprende uno o dos átomos de anillo de nitrógeno; en el que dicho anillo (B) está independientemente no sustituido, mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de oxo y alquilo (C₁₋₆).

6. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1; en el que en el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también hay un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



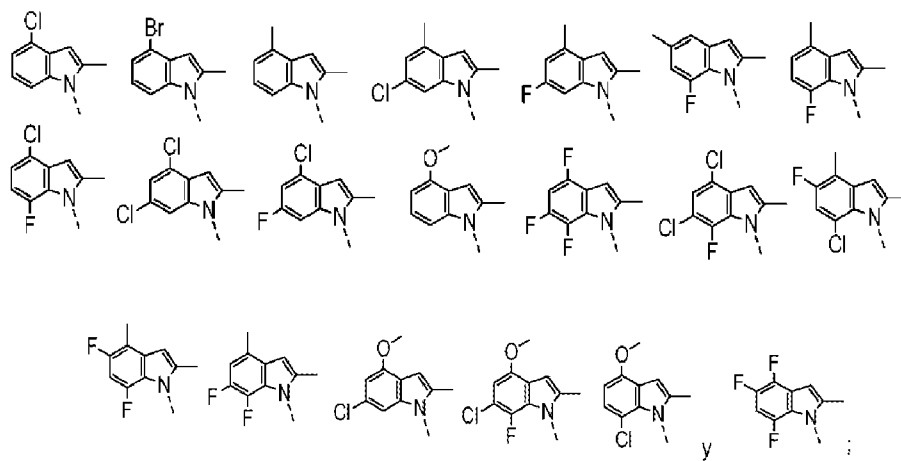
Fórmula (III)

en el que el grupo:



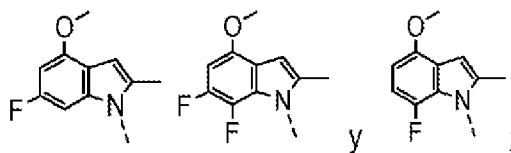
representa un grupo seleccionado de los siguientes grupos A), B), C), D) y E):

A)

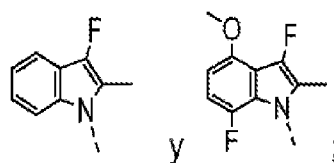


5

B)

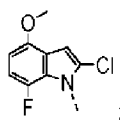


C)

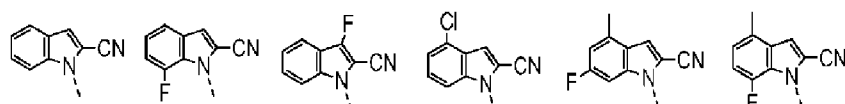


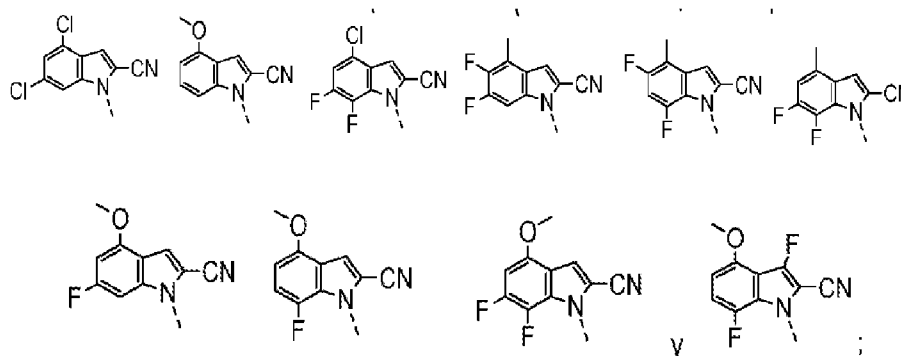
10

D)



E)





y

Ar¹ representa

- 5 • fenilo, o heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre tiofenilo y tiazolilo; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 miembros es independientemente mono-, di- o tri-sustituido;

en el que uno de dichos sustituyentes se selecciona entre

- -X¹-CO-R^{O1}, en el que

- 10 • X¹ representa un enlace directo, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH=CH-, o -NH-CO-; en el que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo -CO-R^{O1}; y

- R^{O1} representa

- 15 • -OH;
- -O-alquilo (C₁₋₄);
- -NH-SO₂-R^{S3} en el que R^{S3} representa alquilo (C₁₋₃), ciclopropilo, o -NH₂;
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, en el que R^{O4} representa hidróxi o alcoxi (C₁₋₄); o

- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, en el que R^{O5} representa alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄);

- -NR^{N1}R^{N2}, en el que R^{N1} representa independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), y R^{N2} representa -CO-H;

- 20 • 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, o 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo;

- 1H-tetrazol-5-ilo;

- 3-hidroxí-isoxazol-5-ilo;

- imidazolilo, que no está sustituido, o mono- o disustituido con metilo;

- pirazolilo;

- 25 • isoxazolilo, oxazolilo, o tiadiazolilo; en el que dicho isoxazolilo, oxazolilo o tiadiazolilo está monosustituido con -NR^{N9}R^{N10}, en el que R^{N9} representa hidrógeno, y R^{N10} representa hidrógeno o metilo;

y los restantes uno o dos de dichos sustituyentes (si están presentes) se seleccionan independientemente de

- alquilo (C₁₋₄);

- 30 • alcoxi (C₁₋₄);

- 2,2,2-trifluoroetoxi;

- halógeno;

- -NR^{N1}R^{N2}, en el que R^{N1} representa hidrógeno, y R^{N2} representa alquilo (C₁₋₃);

- -S-R^{S2} en el que R^{S2} representa alquilo (C₁₋₄);

- 35 • o Ar¹ representa heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros seleccionado entre bencimidazol no sustituido; indazolilo no sustituido e indolilo que no está sustituido o está monosustituido con -COOR^{O2} en el que R^{O2} representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

- 40 • o Ar¹ representa Heterociclilo bicíclico fusionado parcialmente aromático de 8 a 10 miembros oxo-sustituido seleccionado entre 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; en el que dicho heterociclilo oxo-sustituido no está sustituido o está mono-sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo con alquilo (C₁₋₃).

7. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1; en el que el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 3-Cloro-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 5 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 [6-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-Fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 3-Etil-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 10 ácido 3-Etil-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3- Cloro-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(5,7-Difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 {6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 15 [2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Cloro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 20 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-2,5-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4,6-Dicloro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 25 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-6-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 30 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4,6,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4,5,7-trifluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6,7-Difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 35 {6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(7-Fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 2-Etilamino-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 40 ácido 5-{6-[2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 45 ácido 4-{4-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil}-tiazol-2-carboxílico;
 ácido 2-Cloro-4-{6-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 2-Cloro-4-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 50 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 1-Etil-3-{4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil}-urea;
 55 {6-[4-(2-Amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[4-(2-Amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 2-{4-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil}-tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-{4-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil}-tiazol-4-carboxílico;
 [2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 60 [2-(6-Fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;
 ácido 2-Cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 2- Butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 {6-[4-(2-Amino-oxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 65 [2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;

- [2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[4-(5-metilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-Etilamino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [2-(7-Cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-[3-etilamino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;
 {6-[3-Etilamino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 {6-[3-Etilamino-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 ácido 3-Butoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 3-Butoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-propoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 3-(4-{6-[2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 3-(4-{6-[2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-6-isobutoxi-benzoico;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(6,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 6-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1,2-dihidro-indazol-3-ona;
 ácido 4-{6-[2-(2-Cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Cloro-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Bromo-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-[6-{5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il}-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-hidroxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 1-(2-{6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
 ácido (4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
 N-(5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carbonil)-metanosulfonamida;
 ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;
 ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-feniloamino)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 N-(5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
 (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carbonil)-amida de ácido propano-2-sulfónico;
 (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carbonil)-amida de ácido ciclopropanosulfónico;
 metilamida de ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 (5-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carbonil)-amida de ácido etanosulfónico;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-Fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[3-Etoxi-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[4-(2,5-Dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[3-Etil-4-hidroxi-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[4-(1,5-Dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-4-metoxi-tiofen-2-il]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-(2-{6-[4-(2-Ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido (4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenoxi)-acético;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido (4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenoxi)-acético;

- 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;
 ácido 2-butoxi-6-cloro-4-{6-[(2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)-etil-1,1,2,2-d4)amino]pirimidin-4-il}benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-5-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 5 ácido 5-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-feniloamino)-propiónico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico;
 10 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido N-(4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxalamic;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-3-metoxi-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
 15 1-(2-{6-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 5-{6-[2-(6-Cloro-7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
 7-Fluoro-1-(2-{6-[4-(3-hidroxi-3-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 1-{2-[6-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 20 ácido 5-{6-[2-(4,6-Dicloro-7-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(6-Cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
 ácido 5-{6-[2-(6-Cloro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 25 ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenol;
 ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-fluoro-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-3-fluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-feniloamino)-acético;
 ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(6,7-difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 30 ácido 5-{6-[2-(2,4-Dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2,4-Dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;
 ácido 5-{6-[2-(4,6-Dicloro-2-ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-5,6-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 35 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
 1-{2-[6-(3-Etoxi-4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 40 amida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-fluoro-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-benzoico;
 ácido 2-Butoxi-6-cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 45 ácido 2-Cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propoxi-benzoico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 50 ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 ácido 2-Cloro-4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-isobutoxi-benzoico;
 ácido 4-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
 ácido 4-{6-[2-(4-Cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-difluorometoxi-benzoico;
 55 7-Fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
 7-Fluoro-4-metoxi-1-{2-[6-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-5-etilsulfanil-benzoico;
 60 7-Fluoro-4-metoxi-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-(3-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-fenoxi)-propiónico;
 ácido 3-(4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-propiónico;
 ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-3-fluoro-benzoico;
 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-bencenosulfonamida;
 65 1-(2-{6-[3-Etoxi-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-fenil]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
 ácido 3-(5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-propiónico;

- 7-Fluoro-1-(2-[6-[4-(2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-oxo-acético;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-6-propil-benzoico;
- ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-5,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-feniloamino)-acético;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-6,7-difluoro-4-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
- ácido 2-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-[2-[6-(1H-indol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- Metiléster del ácido 2-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico;
- 7-Fluoro-1-(2-[6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-etil)-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-1-[2-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(1H-pirrol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-1-[2-[6-(1H-indol-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- N-(4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-formamida;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(1H-pirrol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(1H-pirrol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(1H-pirrol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 1-(4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-3-etil-urea;
- 1-[2-[6-(1H-Benzimidazol-5-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 1-[2-[6-(3H-Benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-4-metoxi-1-[2-[6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 1-[2-[6-(3-Etoxi-4-formil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 7-Fluoro-1-[2-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- Metil éster del ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-benzoico;
- 7-Fluoro-1-[2-[6-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-4-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 3-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-5-etoxi-benzoico;
- Etil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-3-carboxílico;
- ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
- ácido 4-{6-[2-(5,7-Difluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
- ácido 3-(5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-isopropoxi-tiofen-2-il)-propiónico;
- ácido 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico;
- ácido (E)-3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acrílico;
- ácido 4-{6-[2-(6-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilamino-benzoico;
- ácido 3-Cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 3-Cloro-5-{6-[2-(4-cloro-2-ciano-6,7-difluoro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
- N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbonil)-metanosulfonamida;
- Etilamida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- Dimetilamida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

- isopropilamida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 5-6-((2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il}-3-etoxi-N-sulfamoiltiofeno-2-carboxamida;
 hidroxiamida del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 (3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol;
 ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-isopropoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-metoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 4-Etoxi-2-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-propoxi-tiazol-5-carboxílico;
 ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-isobutil-tiazol-5-carboxílico;
 carboximetil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 dimetilcarbamoilmetil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 butiriloximetil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 etoxicarbonuloximetil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 2-dimetilamino-etil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 fenil éster del ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 etil éster del ácido (4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-propinoico;
 {6-[4-Etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-tiofeno-2-carboxamidina;
 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;
 ácido 5-{6-[2-(3,7-Difluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;
 [2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometil-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-amina;
 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxamidina;
 3-(5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;
 4-{6-[2-(2-Ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-N-hidroxi-benzamida;
 5-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ol;
 ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-piridin-2-yl-tiofeno-2-carboxílico;
 [6-(4-Etilamino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(7-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(4-Etilamino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-2,4-dimetil-indol-1-il)-etil]-amina;
 [6-(4-Etilamino-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(6-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etil]-amina;
 N-Etil-N-(5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-3-il)-formamida;
 N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-formamida;
 N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propionamida;
 N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-3-hidroxi-propionamida;
 (3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-urea; y
 ácido 5-{6-[2-(2-Ciano-3,7-difluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1; en el que el compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es ácido 4-{6-[2-(2-ciano-7-fluoro-4-metoxi-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que dicho cáncer se selecciona entre melanoma; cáncer de pulmón; cáncer de vejiga; carcinomas renales; cánceres gastrointestinales; cáncer de endometrio; cáncer de ovario; cáncer de cuello uterino; y neuroblastoma.

10. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en el que dicho compuesto se utiliza en combinación con uno o más agentes de quimioterapia seleccionados independientemente entre:

- 5 a) agentes alquilantes;
b) fármacos a base de platino;
c) fármacos antimetabolitos;
d) antibióticos antitumorales;
e) inhibidores mitóticos; y
f) inhibidores de la topoisomerasa.

10 11. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1 o 10; en el que dichos uno o más agentes de quimioterapia se seleccionan independientemente de entre:

- a) agentes alquilantes seleccionados de entre mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalán, dacarbazina, temozolomida, fotemustina, tiotepa y altretamina;
b) fármacos de platino seleccionados de entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatino;
15 c) fármacos antimetabolitos seleccionados de entre 5-fluorouracilo, ácido fólico/leucovorina, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed; especialmente 5-fluorouracilo, ácido fólico/leucovorina, capecitabina, metotrexato, gemcitabina y pemetrexed;
d) antibióticos antitumorales seleccionados entre daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C y mitoxantrona;
20 e) inhibidores mitóticos seleccionados entre paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina y estramustina; y
f) inhibidores de la topoisomerasa seleccionados entre etopósido, tenipósido, topotecán, irinotecán, diflomotecán y elomotecán.

25 12. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en el que dicho compuesto se utiliza en combinación con radioterapia.

13. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en el que dicho compuesto se utiliza en combinación con una o más terapias dirigidas.

14. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, o 13; en el que dicha terapia dirigida se selecciona independientemente entre:

- 30 a) Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o anticuerpos bloqueadores;
b) Inhibidores de la vía RAS/RAF/MEK;
c) Inhibidores de la aromatasa;
d) Inhibidores de la angiogénesis;
e) Inhibidores del punto de control inmunitario;
35 f) Enfoques de vacunación seleccionados entre: vacunación con células dendríticas y vacunación con péptidos o proteínas;
g) Reintroducción de células cancerosas derivadas del paciente o alogénicas (no propias) modificadas genéticamente para secretar factores inmunomoduladores;
h) Inmunoterapias adoptivas basadas en células T;
40 i) Terapia basada en citoquinas o inmunocitoquinas;
j) Agonistas del receptor tipo Toll (TLR);
k) Análogos de la talidomida (por ejemplo, Lenalidomida, Pomalidomida);
l) Inhibidores de la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO);
m) Activadores de los receptores coestimuladores de las células T;
45 n) Moléculas que se unen a un antígeno específico del tumor, así como a un marcador de superficie de las células T;
o) Anticuerpos o inhibidores de bajo peso molecular dirigidos al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R);
p) Agentes dirigidos a los puntos de control de las células inmunitarias en las células asesinas naturales; y
50 q) Agentes dirigidos a los receptores de adenosina o a las ectonucleasas CD39 y CD73 que convierten el ATP en adenosina.

15. Un compuesto para uso combinado de acuerdo con la reivindicación 1 a 9, o 13; en el que dicha terapia dirigida se selecciona independientemente de:

- a) Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o anticuerpos bloqueadores seleccionados de: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab y Cetuximab;
- 5 b) Inhibidores de la vía RAS/RAF/MEK seleccionados de: Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib y Selumetinib;
- c) Inhibidores de la aromatasa seleccionados de: Exemestano, Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestano y Fadrozol;
- d) Inhibidores de la angiogénesis seleccionados entre: Bevacuzimab, Ramucirumab, Sorafenib y Axitinib;
- 10 e) Inhibidores del punto de control inmunitario seleccionados entre: Pembrolizumab, Nivolumab, Pidilizumab, AMP-514, PDR001, SHR-1210, REGN2810, BGBA317, AMP-224; BMS-936559, atezolizumab, MEDI4736, avelumab, durvalumab, ipilimumab, tremilumab, BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321, MBG453, urelumab, PF-05082566, y RG6058;
- f) Enfoques de vacunación con péptido gp100 o péptido MAGE-A3;
- 15 g) Reintroducción de células cancerosas derivadas del paciente o alogénicas (no propias) modificadas genéticamente para secretar factores inmunomoduladores seleccionados entre: vacuna de células tumorales transfectadas con genes del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) (GVAX) o vacuna de células tumorales transfectadas con genes del ligando de tirosina quinasa 3 (Flt-3) relacionado con Fms (FVAX), y vacuna basada en tumores GM-CSF mejorada con receptor tipo Toll (TEGVAX);
- h) Inmunoterapia adoptiva basada en células T que es CTL019;
- 20 i) Terapia basada en citoquinas o inmunocitoquinas seleccionada entre: interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina 2 e interleucina 15;
- j) Agonistas del receptor tipo Toll (TLR) seleccionados entre: resiquimod, imiquimod, glucopiranosil lípido A y oligodesoxinucleótidos CpG;
- k) Análogos de la talidomida seleccionados entre: Lenalidomida y Pomalidomida;
- 25 l) Inhibidores de la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO) seleccionados entre: RG6078, indoximod, epacadostat, PF-06840003 y F001287;
- m) Activadores de los receptores coestimuladores de células T seleccionados entre: RG7888, 9B12, MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562, TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156, Dacetuzumab, HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40; BG9588, y Varlilumab;
- 30 n) Moléculas que se unen a un antígeno tumoral específico, así como a un marcador de superficie de células T, seleccionadas entre: AMG103 y AMG330;
- o) Anticuerpos o inhibidores de bajo peso molecular dirigidos al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R), seleccionados entre: Emactuzumab, Cabiralizumab y PLX3397;
- 35 p) Agentes dirigidos a los puntos de control de las células inmunitarias en las células asesinas naturales, que es Lirilumab; y
- q) Agentes dirigidos a los receptores de adenosina o las ectonucleasas CD39 y CD73 que convierten el ATP en adenosina, seleccionados entre: MEDI9447, PBF-509 y CPI-444.