

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 164**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2008** **PCT/US2008/060472**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2008** **WO08131000**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008** **E 08745970 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2134684**

54 Título: **Indol 7-sustituido como inhibidores de Mcl-1**

30 Prioridad:

16.04.2007 US 912038 P
13.07.2007 US 949650 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

ELMORE, STEVEN, W.;
SOUERS, ANDREW, J.;
BRUNCKO, MILAN;
SONG, XIAOHONG;
WANG, XILU;
HASVOLD, LISA, A.;
WANG, LE;
KUNZER, AARON, R.;
PARK, CHEOL-MIN;
WENDT, MICHAEL, D.;
TAO, ZHI-FU y
MADAR, DAVID

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 643 164 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

Indol 7-sustituido como inhibidores de Mcl-1

5 Sección de referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud es una continuación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 12/104.294, presentada el 16 de abril de 2008, que reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de Patente de Estados Unidos N.º 60/949.650, presentada el 13 de julio de 2007, actualmente vencida, y a la Solicitud provisional de Patente N.º 60/912.038, presentada el 16 de abril de 2007, actualmente vencida.

Campo de la invención

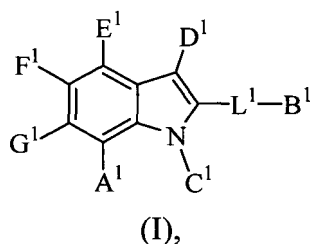
La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína antiapoptótica Mcl-1, a composiciones que contienen los compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades que implican proteína Mcl-1 sobreexpresada o no regulada.

Antecedentes de la invención

La proteína Mcl-1 se asocia con una serie de enfermedades. Hay, por tanto, una necesidad existente en las técnicas terapéuticas de compuestos que se unen a e inhiben la actividad de la proteína Mcl-1.

Sumario de la invención

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína de Mcl-1, los compuestos que tienen la Fórmula I,



y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1.

Otra realización más se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I.

Otra realización más se refiere a

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-((E)-2-ciclohexilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-3-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-5-fenilpent-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-etoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(2-etilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)metil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-cloropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(3,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2,3-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2,5-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2,6-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(4-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-quinolin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-hidroxil-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(2,4-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-etoxi-1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-amino-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(2,3-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2,3-difluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-ciclohex-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(6-carboxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-(3-((4-cloro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2-bromofenoxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metil-4-(((2-morfolin-4-iletil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(3-metilquinolin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 5-cloro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 5-cloro-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 5-cloro-7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 5-cloro-7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(5-(aminocarbonil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(5-carboxi-2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-carboxi-2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(1-bencil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-pirrolidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-morfolin-4-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piperidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(aminosulfonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoico;
- 40 ácido 7-(2-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-((4-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(4-((3-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(carboximetilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2,3-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3,3'-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindolo-2,2'-dicarboxílico;
- 60 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftil)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-(3-(2,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-((2-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-((S)-1-carboxi-2-metilpropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-clorofenilalanina;
- 15 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-triptófano;
- ácido (3S)-2-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico;
- 20 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-tirosina;
- ácido 7-(4-((R)-2-carboxipirrolidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(4-((S)-1-carboxietilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina;
- N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-fenilalanina;
- 30 ácido 7-(4-(((S)-carboxi(fenil)metil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,4,5-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2-terc-butilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-benzoilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 3-(3-(3,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(3-(2,3-dimetoxifenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftilamino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(carboximetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

	ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
5	ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
10	ácido 3-(4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 3-(4-(etil(1-naftil)amino)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
15	ácido 3-(4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
20	ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 3-(4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
25	ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
30	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
35	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(1-naftiloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2,3-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
40	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
45	ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico;
50	ácido 7-(2-metilfenil)-4-((E)-2-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(1-naftil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-naftil)-1H-indolo-2-carboxílico;
55	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
60	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
	ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
65	ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-tien-3-il-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-((3-(aminocarbonil)fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((3-cianofenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-((2-bencilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilamino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-((2-etilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-propilfenil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-carboxi-3-metiltien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-((2-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((3-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-amino-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-((2-isopropilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(5-(aminocarbonil)-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-ciano-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-amino-4-cloro-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 2-metil-3'-(3-(1-naftiloxi)propil)-2,3-dihidro-1'H-1,7'-biindolo-2'-carboxílico;
- ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(2-(dimetilamino)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(2-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5-nitro-2-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(5-amino-2-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-((2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(5-metil-2-(2-feniletoksi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(2-piridin-3-iletoksi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-((2-morfolin-4-ilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((4-carboxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(3-aminopropoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(tetrahidrofurano-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(5-metil-2-(4-fenilbutoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-(carboximetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(2-metilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,4-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-anilino-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-oxociclohexil)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(5,5-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(piridin-3-ilamino)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(fenil(propil)amino)-1-propil-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piridin-3-ilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 3-(3-((8-cloroquinazolin-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-butil-7-(butil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(7-cloro-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-il)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(3-ciclohexilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1H-pirrolo(2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-ciclohexilpiridin-3-il)-3-(3-fenoxipropil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-(carboximetil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-feniletil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(2-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 4-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1H-indol-4-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-metil-3-(3-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-etilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-(4-isopropilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dimetil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dimetil-1-tetrahidrofurano-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(4-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dimetil-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-ciclopentil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(4-metil-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(1-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-fenil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(4-metil-2-fenilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2-vinilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2-((1E)-prop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(4-metil-2-pentilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2-propilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-carboxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(4-metil-2-(2-metilprop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(2-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,3-dimetil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-bromo-7-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)-4-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(1,5-dimetil-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(anilino-carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-((3-clorofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((3-fenoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-4-(2-((4-bromo-1-naftil)oxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(3-(((5-cloropiridin-3-il)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-(feniltio)etil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-((2-cianofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(1-(2-aminofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-3-vinil-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(4-((bencilamino)carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenil-4-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-cloro-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(5-isopropil-1-metil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(2-etil-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metil-2-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(4-metil-6'-morfolin-4-il-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(3-((4-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-piperazin-1-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(2,5-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-metil-4-propoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-cianofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,5,6-tetrametilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-etinil-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(5-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-isopropilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metil-5-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metil-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(2-metil-5-(((2-fenilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1H-indazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(5-(((1S,4R)-biciclo(2,2,1)hept-2-ilmetil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-metil-5-(((3-fenilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-bencilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,6-triisopropilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-ciclopentilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4'-terc-butil-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-(((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino)carbonil)-2,3,4-trimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(2-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metil-6-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metil-6-tien-2-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-((1S,4R)-2-hidroibiciclo(2,2,1)hept-2-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((1E)-1-etilbut-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-((Z)-2-carboxi-1-pentilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5,7-dimetilpirazolo(1,5-a)pirimidin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)(piridin-2-il)amino)metil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(2-morfolin-4-il-6-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metoxi-2-fenil-1-benzofuran-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 4-fluoro-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 4-fluoro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-((2-adamantilamino)carbonil)-6-metilimidazo(1,2-a)piridin-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(1-(1-adamantil)-3-carboxi-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,2,4-trimetil-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(7,8-dimetil-2-(1-metil-1-feniletíl)imidazo(1,2-a)piridin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(1-(4-((2-fluorobenzoil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5-amino-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3-metil-1-(2-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(5-metil-1-(2-oxo-2-((2-feniletíl)amino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(1-adamantil)imidazo(1,2-a)piridin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(1,1-dióxido-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-ciclohexil-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(4-(((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-metil-3,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-((Z)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-fenilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-bencil-2-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(feniletinil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3,7-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(3-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 1-(4-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2,6-diclorobencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(7-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-triciclo (4,3,1,1^{3,8})undec-4-en-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo(2,2,1)hept-2-en-2-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1-(2-(1-naftiloxi)etil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(fenoximetil)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-morfolin-4-iletil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-(3-(2-carboxi-1H-indol-3-il)propoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(1,1'-bi(ciclohexan)-2-en-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 6-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3,5-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-metil-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((E)-2-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-(2-(3-carboxifenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-3-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(3-(((4-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((2-pirrolidin-1-iletíl)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(2-(3-(((2-morfolin-4-iletíl)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(3-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-4-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((E)-2-(3-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-((E)-2-(3-((ciclohexilamino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((2-fenoxietil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-((E)-2-(3-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((E)-2-(3-((4-bencilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 7-((E)-2-(3-((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(3-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-3-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-4-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-3-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-2-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-feniletil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-(2-clorofenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(2-feniletil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2-cianoquinolin-8-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((2-acetil-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3-difluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-metil-3-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(8-metil-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(4-(3-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 4-metoxi-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(((1R,4S)-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((4-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitro-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-((3-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-il)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitroso-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-((5-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-trifluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-(3-((8-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 3-(3-(2-bromo-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-vinilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(3-(2-amino-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 65 ácido 3-(3-((6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((6-(acriloilamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((6-(propionilamino)-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(3-((6-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((2,3,4,5,6,7,8-heptafluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-(3-(1-benzotien-7-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((4-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((8-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(3-((5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 25 ácido 7-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-((5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 35 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indol;
- 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indol;
- 40 ácido 7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 45 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 50 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 55 ácido 1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
- 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-((1-(piridin-4-ilmetil)piridinio-4-il)metil)-1H-indolo-2-carboxilato;
- 65 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

5 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

10 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

15 ácido 7-(2-((4-(4-carboxifenil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;

20 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

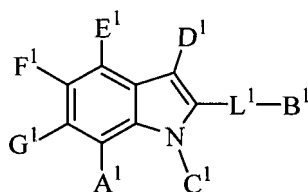
ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;

25 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico; o

ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1H-indolo-2-carboxílico;

o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30 Otra realización se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de mamíferos que tienen una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión o desregulación de la proteína Mcl-1 que comprende administrar a los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I,



(I),

35 y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1. con o sin administración de uno o más de un agente terapéutico adicional y también con o sin administración de radioterapia a los mismos.

40 Otra realización más comprende un compuesto para su uso en el tratamiento de mamíferos que tienen una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión o desregulación de proteína Mcl-1 que comprende la administración al mismo de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la Fórmula I y uno o más de un agente terapéutico adicional, con o sin administrar también al mismo radioterapia.

45 Descripción detallada de la invención

Los restos variables de compuestos en el presente documento están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden realizar de manera específica.

50 Debe entenderse que se mantienen las valencias propias para todas las combinaciones en el presente documento, aquellos restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos izquierdos, y los restos divalentes se representan de izquierda a derecha.

55 También debe entenderse que una realización concreta de un resto variable puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo monovalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tal como alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆ y similares.

- 5 El término "alquenileno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo divalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tal como alquenileno C₂, alquenileno C₃, alquenileno C₄, alquenileno C₅, alquenileno C₆ y similares.

- 10 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, tal como alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆ y similares.

- 15 El término "alquileno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo divalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, tal como alquileno C₁, alquileno C₂, alquileno C₃, alquileno C₄, alquileno C₅, alquileno C₆ y similares.

- 20 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo monovalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un triple enlace carbono-carbono, tal como alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅, alquinilo C₆ y similares.

- El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo divalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un triple enlace carbono-carbono, tal como alquinileno C₂, alquinileno C₃, alquinileno C₄, alquinileno C₅, alquinileno C₆ y similares.

- 25 La expresión "bioisótero de C(O)OH", como se usa en el presente documento, significa un resto con una propiedad física o química sustancialmente similar que confiere propiedades biológicas similares a las del compuesto que tiene la Fórmula (I). Los ejemplos de bioisóteros de C(O)OH incluyen radicales monovalentes obtenidos de la retirada de un átomo de hidrógeno de una molécula, tal como 1,1-dióxido de isotiazol-3(2H)-ona, 1,1-dióxido de isotiazolidin-3-ona, 1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona, 1,2,5-tiadiazol-3-ol, 1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona, 2H-tetrazol y similares.

- 35 El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo saturado, cíclicos o bicíclicos, tales como cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalcano C₇, cicloalcano C₈, cicloalcano C₉, cicloalcano C₁₀, cicloalcano C₁₁, cicloalcano C₁₂ y similares.

- El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo monovalente, saturado, cíclicos y bicíclicos, tales como cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquilo C₁₁, cicloalquilo C₁₂ y similares.

- 40 El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo cíclicos y bicíclicos que tienen uno o más de un doble enlaces carbono-carbono, tal como cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₈, cicloalqueno C₉, cicloalqueno C₁₀, cicloalqueno C₁₁, cicloalqueno C₁₂ y similares.

- 45 El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo monovalentes, cíclicos, que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, tal como cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉, cicloalquenilo C₁₀, cicloalquenilo C₁₁, cicloalquenilo C₁₂ y similares.

- 50 El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

- 55 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

- 60 El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

- 65 El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin

reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

5 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

10 El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados por N.

15 El término "espiroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos de hidrocarburo divalente, saturado que tienen ambos extremos unidos al mismo átomo de carbono, tales como espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, cuatro espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅ y similares.

20 La expresión "resto cíclico", como se usa en el presente documento, significa benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalqueno, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalqueno, fenilo y espiroalquilo.

25 Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica en configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos en con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. Los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente con un exceso de aproximadamente 85 %-90 %, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95 %-99 % y aún más preferiblemente un exceso de más de aproximadamente 99 %. Por consiguiente, la presente invención pretende abarcar mezclas racémicas, diaestereoisómeros relativos y absolutos y los compuestos de los mismos.

30 Los compuestos de esta invención también contienen dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos sustituyentes más grandes en el mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa los dos sustituyentes más grandes en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también puede existir en forma de una mezcla de isómeros "Z" y "E".

35 Los compuestos de esta invención que contienen restos NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos formadores de profármacos. Los restos formadores de profármacos se retiran por procesos metabólicos y liberan los compuestos los NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH o SH liberados *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar propiedades farmacocinéticas de los compuestos tales como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tracto gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración en tejido, y tasa de eliminación.

40 Los metabolitos de compuestos que tienen la Fórmula I, producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden tener utilidad para tratar enfermedades provocadas o exacerbadas por proteína Mcl-1 sobreexpresada o desregulada.

45 Determinados compuestos precursores tienen la Fórmula I pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen la Fórmula I y por tanto también pueden tener utilidad para tratar enfermedades provocadas o exacerbadas por la proteína Mcl-1 sobreexpresada o desregulada.

50 Los compuestos que tienen Fórmula I pueden existir como sales de adición de ácidos, sales de adición básicas o zwitteriónicas. Las sales de compuestos que tienen la Fórmula I se preparan durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición de ácidos son las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto que tiene la Fórmula I con ácido. Por consiguiente, las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloraacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen Fórmula I se pretende que estén abarcadas por la presente invención. Las sales de adición básicas de compuestos son las obtenidas a partir de la reacción de los compuestos que tienen la Fórmula I con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes, tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

65 Los compuestos que tienen Fórmula I se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica,

parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene Fórmula I dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y de la gravedad de la misma, de la composición que la comprende, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la potencia, de la tasa de excreción y de si se coadministra o no con otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene Fórmula I usado para preparar una composición para la administración diaria a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única

contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de la misma.

Los compuestos que tienen Fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los compuestos que tienen Fórmula I se pueden marcar de manera radiactiva con un isótopo radiactivo tal como carbón (es decir, ^{13}C), hidrógeno (es decir, ^3H), nitrógeno (es decir, ^{15}N), fósforo (es decir, ^{32}P), azufre (es decir, ^{35}S), yodo (es decir, ^{125}I) y similares. Los isótopos radiactivos se pueden incorporar en los compuestos que tienen Fórmula I haciendo reaccionar el mismo y un agente derivatizante radiactivo o incorporando un intermediario radiomarcado en sus síntesis. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I son útiles para aplicaciones de pronóstico y diagnóstico y para la obtención de imágenes in vivo e in vitro.

Los compuestos que tienen Fórmula I se pueden incorporar en dispositivos tales como, aunque no de forma limitativa, injertos arteriovenosos, endoprótesis biliar, injertos de derivación vascular, catéteres, anastomosis del sistema nervioso central, endoprótesis coronaria, balones de administración de fármaco, endoprótesis periférica y endoprótesis ureterales, cada uno de los cuales se puede usar en áreas tales como, aunque no de forma limitativa, el sistema vascular para la introducción de un compuesto que tiene Fórmula I en tejidos u órganos seleccionados en el cuerpo. Una medida de la eficacia de los compuestos que tienen Fórmula I es la reducción o eliminación de trombos asociados al dispositivo y complicaciones asociadas a los mismos.

Los compuestos que tienen Fórmula I se pueden usar como radiosensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero sin limitaciones, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radio terapia de fuente sellada o no sellada.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene Fórmula I para administración por vía oral incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de castor, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato sódico, laurilsulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol de tetrahidrofurfurilo, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene Fórmula I para administración por vía oftálmica o por vía oral incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene Fórmula I para administración por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene Fórmula I para administración por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución de cloruro sódico isotónica, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene Fórmula I para administración por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

ENSAYO

Se preparó (Fam)-NoxaCF (6-FAM)-GELEVEFATQLRRFGDKLNF-amida (SEQ ID NO: 1) en un sintetizador automático 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA) usando ciclos convencionales de desprotección/acoplamiento de Fastmoc™ con resina de amida de Rink MBHA 0,25 mmol (SynPep, Dublín, CA). Los cartuchos que contienen N^α-Fmoc-aminoácidos (1 mmol) con protección de cadena lateral (Arg: 2,2,5,7,8-

pentametilcroman-6-sulfonilo; Asp y Glu: éster de terc-butilo; Asn, Cys, Gln e His: trilito; Lys y Trp: terc-butiloxicarbonilo; Ser, Thr y Tyr: éster de terc-butilo se activaron con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1 mmol) y diisopropiletilamina (2 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP). El aminoácido activado se acopló durante 30 minutos tras la retirada del grupo Fmoc de N-terminal con piperidina al 20 % en NMP. El etiquetado se realizó suspendiendo la resina de péptido protegido en la cadena lateral desprotegida en N-terminal, unida a resina (0,04 mmol) y éster de 6-carboxifluoresceína-NHS (57 mg) en dimetilformamida anhidra (2 ml) que contenía 0,02 ml de diisopropiletilamina (DIEA) agitando a temperatura ambiente durante la noche. La resina se drenó, se lavó 3 veces con diclorometano/metanol a 1:1 y se secó. La resina marcada se escindió y se desprotegió mezclando con TFA:agua:tioanisol:feno:3,6-dioxo-1,8-octanodiol:triisopropilsilano, 80:5:5:5:2,5:2,5 durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación en presión reducida, el péptido crudo se recuperó mediante precipitación con éter. El producto se purificó en una HPLC preparativa que funcionaba con el software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial de 25 mm x 200 mm que contenía un empaquetado Delta-Pak® C₁₈ (Waters, Inc., Taunton, MA) con un caudal de 20 ml/min. Los péptidos se eluyeron con un gradiente lineal del 0,1 % de TFA/agua y acetonitrilo. Las fracciones que contienen el producto se combinaron se liofilizaron. La pureza de los productos finales se confirmó mediante HPLC analítica de fase inversa en un sistema de la serie Hewlett-Packard 1050 con detección de diodos y fluorescencia (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) se eluyó con un gradiente lineal de ácido trifluoroacético al 0,1 %/agua y acetonitrilo en una columna YMC ODS-AQ de 4,6 x 250 mm, 5 µm, 120 Å (Waters Inc) para dar como producto (45,6 mg) un polvo amarillo tras la liofilización. La identidad del producto se confirmó mediante espectrografía de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS) en un Voyager DE-PRO (Applied Biosystems), m/z 1470,00 y 1448,01 (M+H)⁺.

Se usó un ensayo de polarización de fluorescencia para la determinación de la CI_{50} de los compuestos representativos que tienen Fórmula I contra proteína Mcl-1 recombinante. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO comenzando a 10 μ m y se transfirieron (5 μ l) en una placa de 96 pocillos. A continuación, se añadieron a cada pocillo 120 μ l de una mezcla que contienen péptido Noxa BH3 fluorescente 10 nM y proteína Mcl-1 80 nM. Para cada ensayo, se incluyeron controles sin péptido (solo péptido fluorescente) y controles de péptido de unión (péptido fluorescente en presencia de Mcl-1) en cada placa de ensayo. La placa se mezcló en un agitador durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. La polarización (en mP) se midió a temperatura ambiente con longitud de onda de excitación a 485 nm y longitud de onda de emisión a 530 nm usando un analizador (LJL, Molecular Dynamic, Sunnyvale, CA). El porcentaje de inhibición se calculó mediante el % de inhibición = $100 \times (1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f))$ en el que mP_f es el control sin péptido y mP_b es el control de péptido de unión. Basándose en el porcentaje de inhibición, la CI_{50} (concentración del inhibidor a la que se desplaza el 50 % del péptido de unión), obtenida mediante ajuste de los datos de inhibición usando el software Prism 3.0 (Graphpad Software Inc, San Diego, CA). Los resultados se muestran en la TABLA 1.

TABLA 1

[illegible]

ES 2 643 164 T3

Cl ₅₀ (en µM) para compuestos representativos que tienen Fórmula I para la inhibición de proteína Mcl-1				
0,030	0,030	0,030	0,031	0,031
0,031	0,031	0,031	0,031	0,031
0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
0,032	0,033	0,033	0,033	0,033
0,033	0,033	0,034	0,034	0,035
0,035	0,035	0,036	0,036	0,037
0,037	0,037	0,037	0,037	0,038
0,038	0,038	0,038	0,038	0,039
0,039	0,039	0,039	0,040	0,040
0,040	0,041	0,041	0,041	0,042
0,042	0,043	0,043	0,043	0,044
0,044	0,044	0,044	0,044	0,044
0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
0,045	0,045	0,045	0,046	0,046
0,047	0,047	0,047	0,047	0,047
0,048	0,048	0,048	0,049	0,050
0,050	0,050	0,050	0,051	0,051
0,051	0,051	0,051	0,052	0,052
0,052	0,052	0,052	0,053	0,053
0,053	0,053	0,053	0,054	0,054
0,054	0,054	0,054	0,055	0,056
0,057	0,057	0,057	0,057	0,058
0,058	0,058	0,058	0,058	0,059
0,059	0,059	0,060	0,060	0,060
0,061	0,061	0,062	0,062	0,062
0,063	0,063	0,063	0,064	0,065
0,065	0,065	0,067	0,067	0,067
0,068	0,068	0,069	0,069	0,070
0,071	0,072	0,072	0,072	0,073
0,074	0,074	0,074	0,075	0,076
0,077	0,077	0,078	0,078	0,079
0,079	0,079	0,080	0,080	0,081
0,082	0,083	0,084	0,085	0,085
0,085	0,086	0,086	0,087	0,088
0,089	0,089	0,089	0,090	0,090
0,090	0,090	0,090	0,091	0,091
0,093	0,093	0,095	0,096	0,096
0,097	0,097	0,097	0,098	0,100
0,101	0,101	0,101	0,101	0,103
0,104	0,104	0,105	0,105	0,106
0,106	0,107	0,108	0,108	0,110
0,111	0,112	0,114	0,118	0,119
0,121	0,121	0,122	0,123	0,125
0,127	0,128	0,130	0,132	0,132
0,133	0,134	0,136	0,137	0,137
0,138	0,139	0,143	0,145	0,145
0,148	0,148	0,151	0,154	0,155
0,156	0,156	0,156	0,157	0,163
0,163	0,165	0,165	0,166	0,166
0,168	0,169	0,170	0,173	0,173
0,173	0,174	0,175	0,175	0,176
0,179	0,180	0,180	0,182	0,183
0,185	0,186	0,186	0,186	0,186
0,186	0,187	0,191	0,197	0,200
0,200	0,201	0,203	0,206	0,207
0,208	0,209	0,210	0,212	0,212
0,213	0,215	0,216	0,218	0,219
0,220	0,220	0,222	0,222	0,223
0,224	0,224	0,227	0,228	0,229
0,230	0,232	0,234	0,235	0,235
0,240	0,240	0,241	0,242	0,244
0,245	0,256	0,257	0,261	0,265

Cl ₅₀ (en µM) para compuestos representativos que tienen Fórmula I para la inhibición de proteína Mcl-1				
0,268	0,271	0,272	0,273	0,273
0,277	0,277	0,279	0,279	0,282
0,282	0,283	0,283	0,288	0,288
0,293	0,300	0,301	0,301	0,316
0,318	0,320	0,322	0,326	0,334
0,338	0,338	0,340	0,340	0,350
0,363	0,370	0,373	0,378	0,378
0,379	0,381	0,383	0,391	0,398
0,399	0,400	0,409	0,430	0,439
0,440	0,440	0,447	0,449	0,459
0,475	0,480	0,482	0,489	0,497
0,502	0,505	0,514	0,525	0,532
0,540	0,545	0,547	0,553	0,558
0,562	0,565	0,566	0,573	0,598
0,601	0,611	0,623	0,628	0,630
0,633	0,635	0,684	0,704	0,716
0,738	0,751	0,757	0,782	0,814
0,820	0,851	0,885	0,886	0,910
0,952	0,973	1,002	1,003	1,026
1,030	1,053	1,085	1,097	1,123
1,145	1,175	1,193	1,246	1,256
1,326	1,349	1,353	1,359	1,364
1,385	1,386	1,491	1,557	1,576
1,591	1,765	1,992	2,019	2,054
2,058	2,121	2,186	2,242	2,336
2,449	2,483	2,570	2,682	2,683
2,694	2,727	2,734	2,757	2,759
2,929	2,962	2,982	3,156	3,373
3,388	3,557	3,586	3,763	3,846
4,743	4,890	4,900	4,946	5,105
5,184	5,199	5,448	5,480	5,539
6,283	6,610	6,760	7,270	7,302
8,638				

Estos datos demuestran la utilidad de compuestos representativos que tienen Fórmula I como inhibidores de la actividad de proteína Mcl-1.

- 5 Estos datos demuestran la utilidad de compuestos representativos que tienen Fórmula I como inhibidores de la actividad de proteína Mcl-1.

Por consiguiente, se espera que los compuestos que tiene Fórmula I tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa Mcl-1 antiapoptótica y también utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que se expresan miembros de la familia antiapoptótica que tienen una estrecha homología estructural con Mcl-1 tales como, por ejemplo, la proteína Bcl-X_L, la proteína Bcl-2 y la proteína Bcl-w.

- 10 enfermedades en las que se expresan miembros de la familia antiapoptótica que tienen una estrecha homología estructural con Mcl-1 tales como, por ejemplo, la proteína Bcl-X_L, la proteína Bcl-2 y la proteína Bcl-w.
- 15 La sobreexpresión de Mcl-1 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos en diversos tipos hematológicos y sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad
- 25 trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormona, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma hodgkiniano y linfoma no hodgkiniano), neoplasias y trastornos
- 30 hiperproliferativos de la vejiga, de mama, de colon, de pulmón, de ovarios, de páncreas, de próstata, de piel y de

5 útero, neoplasias linfoides de origen de linfocitos T o de linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer bucal, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de
 10 linfocitos T periféricos, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormona (resistente), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células
 15 germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos que tienen Fórmula I inhibiesen el crecimiento de células derivadas de un
 15 cáncer o neoplasia infantil incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda infantil, leucemia mielógena aguda infantil, rhabdomyosarcoma alveolar infantil, ependinoma anaplásico infantil, linfoma anaplásico de células grandes infantil, meduloblastoma anaplásico infantil, tumor teratoide/rabdoide atípico infantil del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica aguda infantil, linfoma de Burkitt infantil, cánceres infantiles de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso, tumor de Wilm infantil con histología favorable, glioblastoma infantil, meduloblastoma infantil, neuroblastoma infantil,
 20 milcitomatosis infantil derivada de neuroblastoma, cánceres de prelinfocitos B infantiles (tales como leucemia), osteosarcoma infantil, tumor rabdoide del riñón infantil, rhabdomyosarcoma infantil, y cánceres infantiles de linfocitos T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

25 La implicación de Mcl-1 en la leucemia linfoblástica aguda se comunica en Blood 1998, 91,991-1000.

La implicación de Mcl-1 en la leucemia mielógena aguda también se comunica en Blood 1998, 91,991-1000.

30 La implicación de Mcl-1 en el cáncer de cuello de útero se comunica en Cancer Letters (Shannon, Irlanda) 2002, 180, 63-68.

La implicación de Mcl-1 en la leucemia linfocítica crónica se comunica en Journal of the National Cancer Institute 2004, 96, 673-682 y Immunology 2005, 114,441-449.

35 La implicación de Mcl-1 en el cáncer colorrectal se comunica en Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO 2001, 12, 779-785.

La implicación de Mcl-1 en el carcinoma gástrico se comunica en gastric Cancer 2004, 7, 78-84.

40 La implicación de Mcl-1 en la enfermedad trofoblástica gestacional se comunica en Cancer 2005, 103, 268-276.

La implicación de Mcl-1 en el glioblastoma se comunica en Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1999, 67, 763-768.

45 La implicación de Mcl-1 en el cáncer de cabeza y cuello se comunica en Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999, 125, 417-422.

La implicación de Mcl-1 en el cáncer de pulmón se comunica en Pathology Oncology Research: POR 1999, 5, 179-186.

50 La implicación de Mcl-1 en el mesotelioma, se comunica en Clinical Cancer Research 1999, 5,3508-3515.

La implicación de Mcl-1 en el mieloma múltiple se comunica en European Journal of Immunology 2004, 34, 3156-3164.

55 La implicación de Mcl-1 en el linfoma no hodgkiniano se comunica en British Journal of Haematology 2002, 116, 158-161.

La implicación de Mcl-1 en el oligodendroglioma se comunica en Cancer (New York) 1999, 86, 1832-1839.

60 La implicación de Mcl-1 en el cáncer de ovario se comunica en Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2000, 18, 3775-3781.

La implicación de Mcl-1 en el cáncer de páncreas se comunica en Oncology 2002, 62, 354-362.

65 La implicación de Mcl-1 en el linfoma de linfocitos T periféricos se comunica en Journal of Pathology 2003, 200, 240-248.

Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I sean útiles cuando se usen con agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de proteínas de la familia de Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w, Bfl-1), inhibidores de Bcr-Abl cinasa, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor del homólogo del oncogen de la leucemia vírica (erbB2), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), terapias con hormonas, agentes inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de diana de rapamicina en mamíferos, inhibidores de cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, del inglés *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasa tipo polo, inhibidores de proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, retinoides / deltoides alcaloides vegetales, inhibidores de topoisomerasa y similares.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazine™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temolozomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de tirosina cinasa (Tie-2) específico del endotelio, inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor de factor de crecimiento de insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los inhibidores de aurora cinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores del miembro de la familia de la proteína Bcl incluyen AT-101 ((-)-gossipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oglionucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclast) y similares.

Los inhibidores de Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFr, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimo, RAD-001, rapamicina, temsirolimo y similares.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN®

(ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) crema de ibuprofina, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

5

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.

10

Los inhibidores de cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

15 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547.632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

20 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (premetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etnilitidina, fludarabina, hidroxiurea, 5-fluorouracil (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

30 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, estimalámero, estreptomina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

35 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafido, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimitecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

40 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y similares.

45 Las terapias con hormonas incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofofeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vantas, 50 VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

55 Los alcaloides de plantas incluyen, pero sin limitaciones, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

60 Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de respuesta inmunitaria. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinán, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, 65 mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMF1), PROVENGE®, sargamostim, sizofilán, teceleucina,

TheraCys[®], ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKIN[®](aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

- 5 Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

- 10 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptipurina).

- 15 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

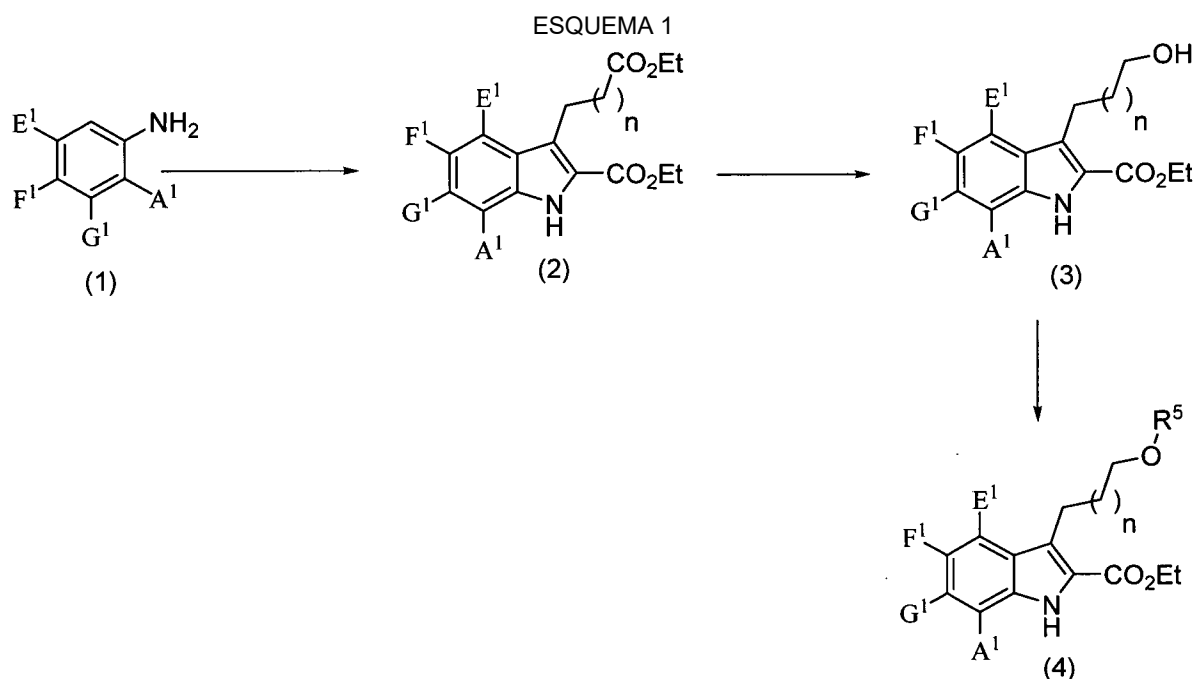
- 20 Los compuestos de la presente invención también pretenden usarse como un radiosensibilizador que mejora la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero sin limitaciones, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radio terapia de fuente sellada o no sellada.

- Además, los compuestos que tienen Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como
- 25 ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN[®], ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[™] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazarotna), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cachectina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CeaVac[™] (vacuna de cáncer), CELEUK[®] (celmoleucina), CEPLINE[®] (dihidrocloreto de histamina), CERVARIX[™] (vacuna de papilomavirus humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CyPat[™], combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R[™] (toxinas diftericas), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracil, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción de liposoma T4N5), discodermolida, DX-8951 f (mexilato de exatecán), enzastaurina, EPO906, GARDASIL[®] (vacuna tetravalente recombinante de papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), gastrimmune, genasense, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®] (vacuna de cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfolina), NEOVASTAT[®](AE-941), NEUTREXIN[®] (trimetrexato glucuronato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento de vacuna de melanoma), OncoVAX (vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecán), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OvaRex[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna investigadora contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxirala), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®](bexaroteno), Taxoprexin[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[™] (TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (dihidrocloreto de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade[™] (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor α de necrosis tumoral), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (tríoxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ukraina (derivado de alcaloides de la planta superior de celandina), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafin gadolinio), XINLAY[™] (atrasentán), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[™] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), zometa (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

- También se espera que los compuestos que tienen Fórmula I inhibiesen el crecimiento de células derivadas de un
- 55 cáncer o neoplasia infantil incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda infantil, leucemia mielógena aguda infantil, rhabdomyosarcoma alveolar infantil, ependinoma anaplásico infantil, linfoma anaplásico de células grandes infantil, meduloblastoma anaplásico infantil, tumor teratoide/rabdoide atípico infantil del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica aguda infantil, linfoma de Burkitt infantil, cánceres infantiles de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso, tumor de Wilm infantil con histología favorable, glioblastoma infantil, meduloblastoma infantil, neuroblastoma infantil, mielocitomatosis infantil derivada de neuroblastoma, cánceres de prelinfocitos B infantiles (tales como leucemia), osteosarcoma infantil, tumor rabdoide del riñón infantil, rhabdomyosarcoma infantil, y cánceres infantiles de linfocitos T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.(de propiedad común con la Solicitud de Estados Unidos con el n.º de serie 10/988.338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y trastornos autoinmunes incluye, enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. 2000 Sep;
- 65

110(3): 584-90; Blood 2000 Feb 15;95(4):1283-92; y New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

- 5 Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden prepararse por procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran más adelante en el presente documento. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, de forma que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por aquellas mencionadas específicamente, y restos vulnerables, tales como restos C(O)OH, C(O) y C(O)H, NH, C(O)NH₂, OH y SH pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.
- 10 Los grupos protectores para restos de C(O)OH incluyen, pero sin limitación, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trietilsilil)etilo, 2-(trietilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares.
- 15 Los grupos protectores para restos de C(O) y C(O)H incluyen, pero sin limitación, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.
- 20 Los grupos protectores para restos de NH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo y similares.
- 25 Los grupos protectores para restos de OH y SH incluyen, pero sin limitación, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trietilsilil)etoxicarbonilo, 2-trietilsililetilo,
- 30 trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.
- Una discusión de grupos protectores se proporciona en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999).
- 35 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)piperidina; AD-mix-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinadiil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO
- 40 significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; d significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de metilpoliestireno trietilamonio macroporoso; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina;
- 45 NMP significa N-metilpirrolidina y PPh₃ significa trifenilfosfina.



Como se muestra en el ESQUEMA 1, los compuestos de Fórmula (1) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (2) haciendo reaccionar el primero con nitrato sódico y un ácido acuoso, seguido de la adición de acetato sódico y un 2-oxocicloalquilester adecuado.

Los ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico y similares.

Los ejemplos de 2-oxocicloalquilésteres adecuados incluyen 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo y similares.

La reacción se realiza inicialmente a aproximadamente 0 °C, durante aproximadamente de 30 minutos a aproximadamente una hora, y después se calienta a entre aproximadamente 15 °C y 25 °C durante aproximadamente una a cuatro horas, en agua.

Los compuestos de Fórmula (2) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (3) haciendo reaccionar el primero con una solución de borano.

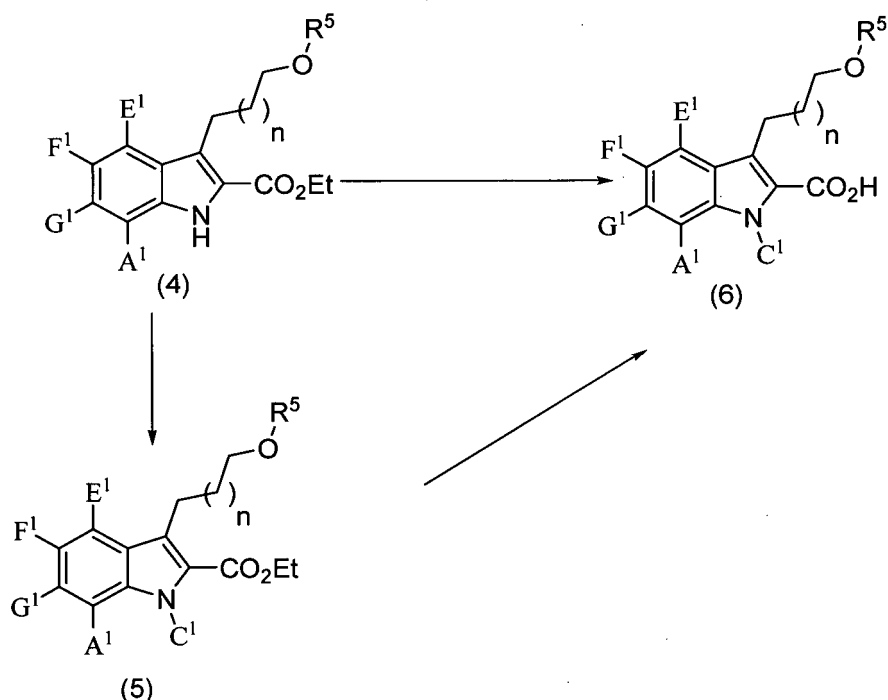
La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF.

Los compuestos de Fórmula (3) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (4) haciendo reaccionar los primeros con R⁵OH, trifenílfosfina y un reactivo, tal como, pero sin limitación, DEAD o TBAD.

La adición se realiza típicamente por debajo de temperatura ambiente antes de calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8-72 horas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF.

La introducción de restos representados por E¹, F¹, G¹ y A¹ puede realizarse haciendo reaccionar anilinas sustituidas de Fórmula (1) como se muestra en el ESQUEMA (1). Como alternativa, las bromoanilinas de Fórmula (1) pueden hacerse reaccionar como se muestra en el ESQUEMA (1) y posteriormente hacerse reaccionar usando métodos descritos en la bibliografía (tales como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, por J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) y conocidos para los expertos en la técnica para reacciones de acoplamiento cruzado de carbono catalizadas por paladio.

ESQUEMA 2



Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de Fórmula (4) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (5) haciendo reaccionar los primeros con una base, seguido de un compuesto adecuado de Fórmula C¹Br (5a) o C¹Cl (5b).

Los ejemplos de base incluyen hidruro sódico, carbonato potásico y similares.

Los ejemplos de compuestos adecuados de Fórmula (5a) incluyen 1-(3-bromopropoxi)naftaleno y similares.

Los ejemplos de compuestos adecuados de Fórmula (5b) incluyen 2-cloro-1-morfolinoetanona y similares.

La reacción se realiza típicamente a o por debajo de temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a una hora, durante la adición de la base, y después de aproximadamente 20 °C a 80 °C durante aproximadamente una a ocho horas después de la adición del compuesto de Fórmula (5a) o (5b) en un disolvente, tal como, pero sin limitación DMF.

Los compuestos de Fórmula (5) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (6) haciendo reaccionar el primero con una base.

Los ejemplos de bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares.

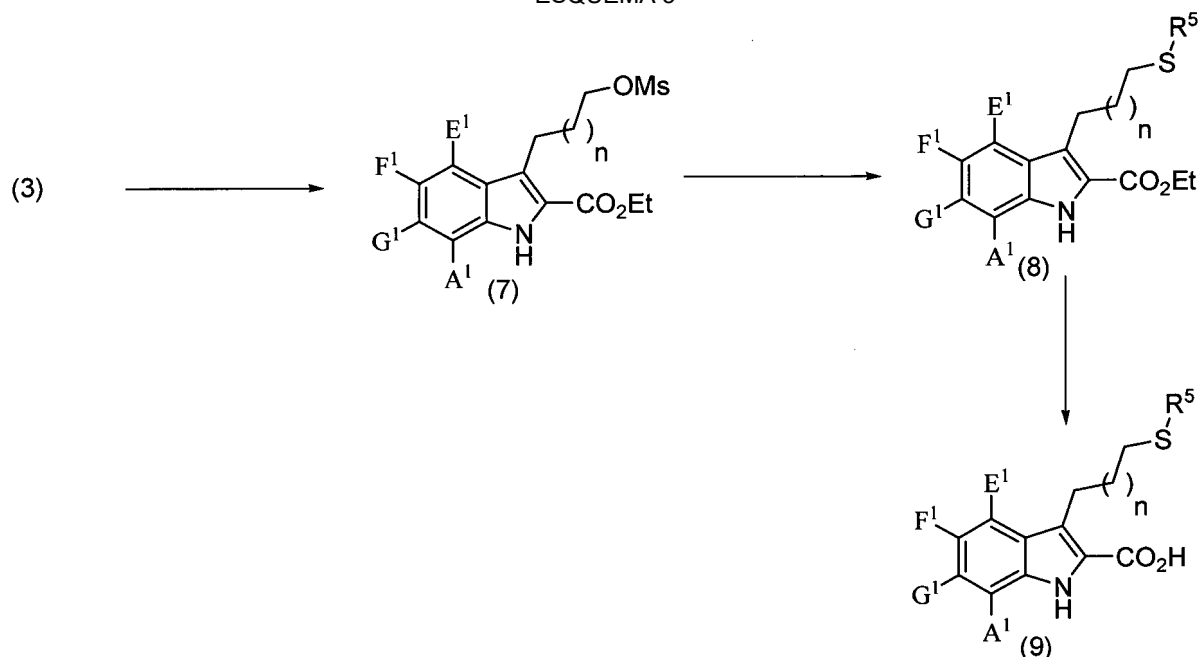
La reacción se realiza típicamente durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 0 °C y 35 °C, en disolventes, tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares.

Los compuestos de Fórmula (4), donde C¹ es H, pueden convertirse en compuestos de Fórmula (6) haciendo reaccionar los primeros con una base.

Los ejemplos de bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares.

La reacción se realiza típicamente durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 0 °C y 35 °C, en disolventes, tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares.

ESQUEMA 3



Como se muestra en el ESQUEMA 3, los compuestos de Fórmula (3) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (7) haciendo reaccionar los primeros con una base, seguido de cloruro de metanosulfonilo.

Los ejemplos de bases incluyen TEA, piridina y similares.

La reacción se realiza típicamente durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente tres horas, entre aproximadamente 0 °C y 20 °C, en acetonitrilo.

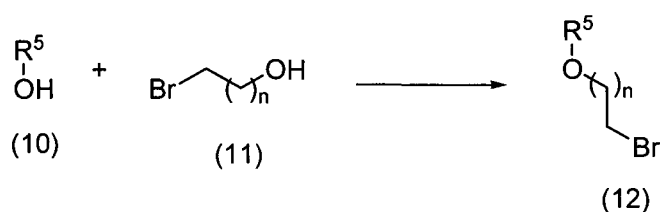
Los compuestos de Fórmula (7) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (8) haciendo reaccionar los primeros con un compuesto de Fórmula R^5SH y una base.

Los ejemplos de bases incluyen carbonato potásico y carbonato sódico.

La reacción se realiza típicamente durante uno a cinco días entre aproximadamente 50 °C y 100 °C, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetonitrilo.

Los compuestos de Fórmula (8) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (9) como se describe en el ESQUEMA 2 para la conversión de compuestos de Fórmula (4) en compuestos de Fórmula (6).

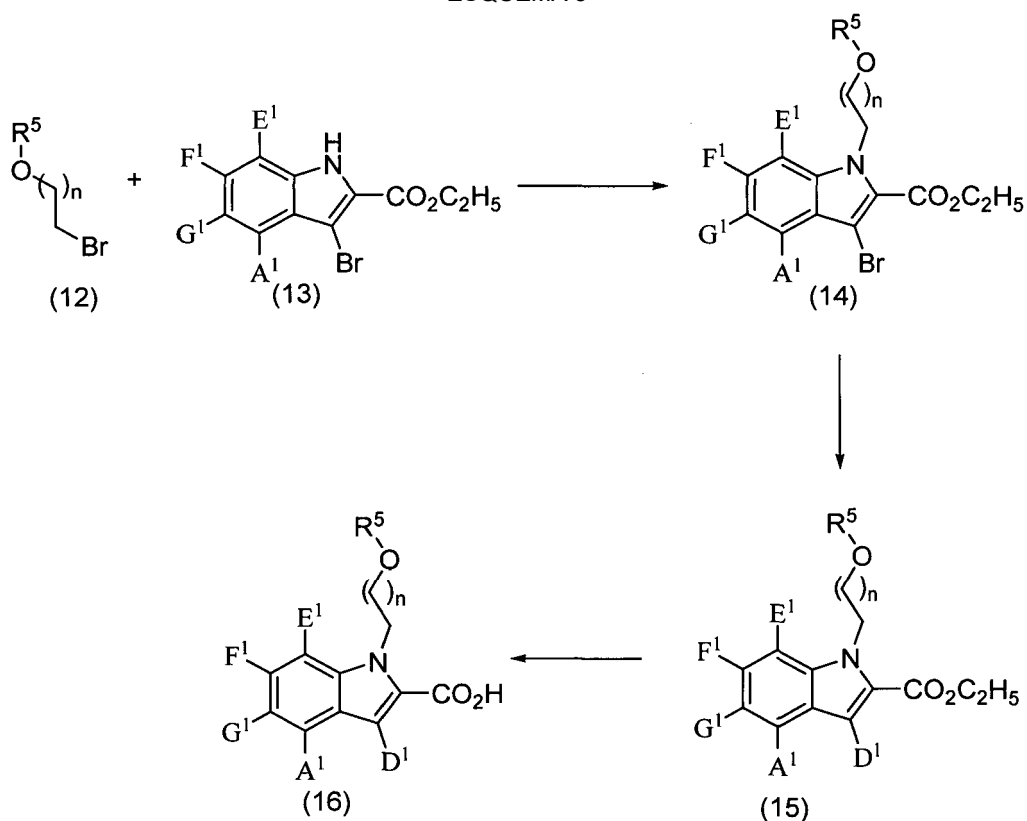
ESQUEMA 4



Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos de Fórmula (10) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (12) haciendo reaccionar los primeros con compuestos de Fórmula (11), trifetilfosfina y un reactivo, tal como, pero sin limitación, DEAD o TBAD.

La adición puede realizarse por debajo de temperatura ambiente antes de calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8-72 horas en un disolvente, tal como, pero sin limitación, THF.

ESQUEMA 5



Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de Fórmula (12) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (14) haciendo reaccionar los primeros, un compuesto de Fórmula (13) y una base.

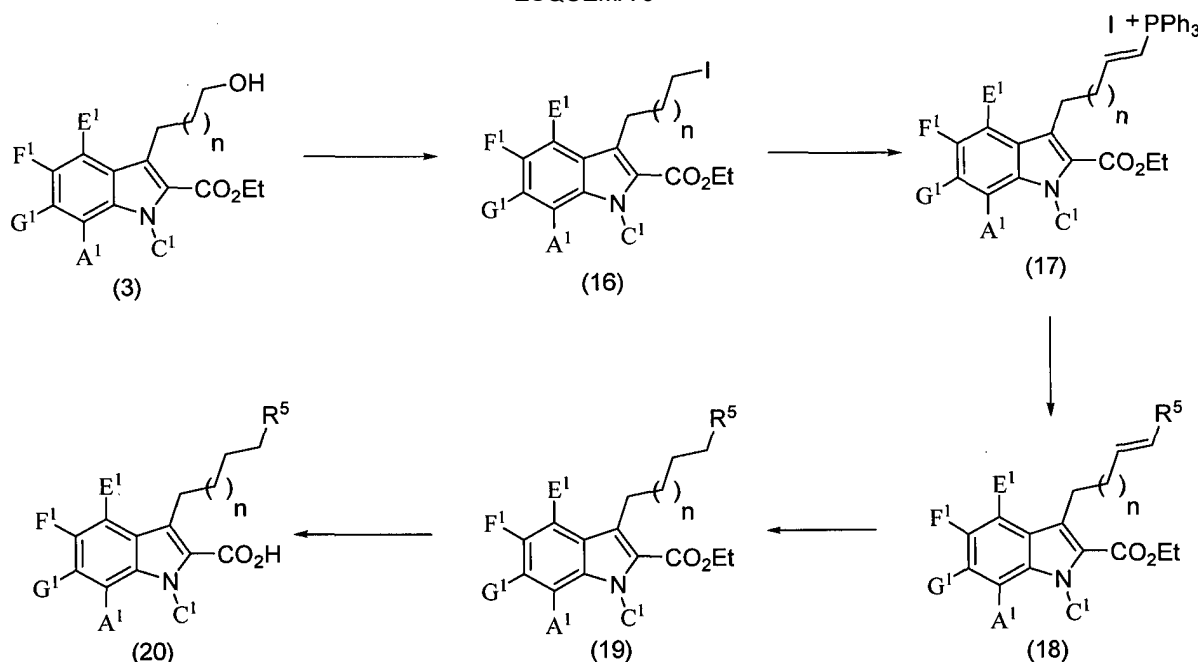
Los ejemplos de bases incluyen hidruro sódico y carbonato potásico y similares.

La reacción se realiza típicamente a o por debajo de temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a una hora, durante la adición de la base, y después de aproximadamente 20 °C a 80 °C durante aproximadamente una a ocho horas después de la adición del compuesto de Fórmula (13) en un disolvente, tal como, pero sin limitación DMF.

Los compuestos de Fórmula (14) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (15) usando métodos descritos en la bibliografía (tales como los descritos en *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, por J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) y conocidos para los expertos en la técnica para reacciones de acoplamiento cruzado de carbono catalizadas por paladio.

Los compuestos de Fórmula (15) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (16) como se describe en el ESQUEMA 2 para la conversión de compuestos de Fórmula (4) en compuestos de Fórmula (6).

ESQUEMA 6



Como se muestra en el ESQUEMA 6, los compuestos de Fórmula (3) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (16) haciendo reaccionar los primeros, yodo, trifenilfosfina e imidazol, seguido de una base.

Los ejemplos de bases incluyen carbonato sódico y similares.

La reacción se realiza típicamente de aproximadamente $-10^\circ C$ a aproximadamente $10^\circ C$ durante aproximadamente 15 minutos a una hora y después continúa durante 30 minutos más a una hora después de la adición de la base, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, diclorometano.

Los compuestos de Fórmula (16) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (17) haciendo reaccionar el primero y trifenilfosfina.

La reacción se realiza típicamente durante aproximadamente 8 a aproximadamente 48 horas a reflujo, en un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetonitrilo o diclorometano.

Los compuestos de Fórmula (17) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (18) haciendo reaccionar los primeros, una base y un compuesto de Fórmula $R^5C(O)H$.

Los ejemplos de bases incluyen hidruro sódico y n-butilitio.

La reacción se realiza inicialmente durante aproximadamente una hora a aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$ después de la adición de la base y después se enfría a aproximadamente $10^\circ C$ a aproximadamente $25^\circ C$ y se trata con compuestos de Fórmula (17). Después de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 minutos, se añade el compuesto de Fórmula $R^5C(O)H$ y la mezcla se calienta de nuevo a aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$ durante aproximadamente una a ocho horas.

Los compuestos de Fórmula (18) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (19) haciendo reaccionar los primeros con una fuente de hidrógeno y un catalizador.

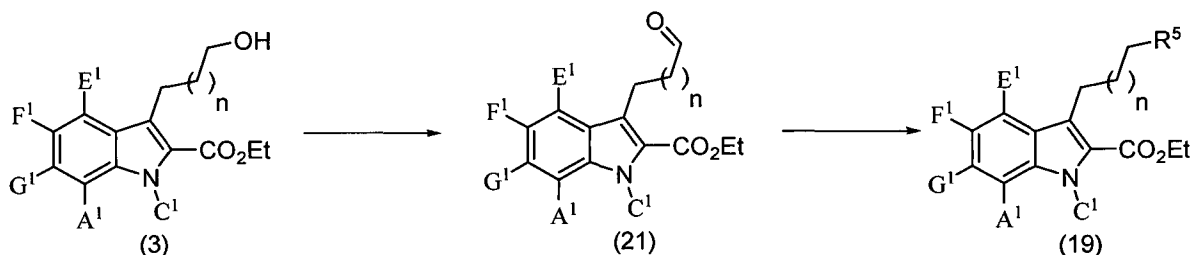
Los ejemplos de fuentes de hidrógeno incluyen hidrazina y gas de hidrógeno.

Los ejemplos de catalizadores incluyen Pd/C y níquel Raney y similares.

La temperatura y la presión varían dependiendo del método de hidrogenación y los sustratos empleados. Los disolventes típicos incluyen metanol, etanol, acetato de etilo y similares.

Los compuestos de Fórmula (19) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (20) como se describe en el ESQUEMA 2 para la conversión de compuestos de Fórmula (4) en compuestos de Fórmula (6).

ESQUEMA 7



- 5 Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de Fórmula (3) pueden convertirse en compuestos de Fórmula (21) haciendo reaccionar los primeros, DMSO, una base un agente de deshidratación.

Los ejemplos de bases incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares.

- 10 Los ejemplos de agentes de deshidratación incluyen cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético y sulfato de piridina.

La reacción se realiza típicamente durante aproximadamente una a aproximadamente ocho horas a aproximadamente -60 °C a aproximadamente 0 °C dependiendo del sustrato y métodos empleados.

- 15 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y rápidamente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los Ejemplos 77, 98, 103, 109, 110, 135, 137, 142, 144-153, 161, 164, 166-172, 204, 223, 229, 232, 236, 253, 255-257, 259, 260, 297, 300, 306, 313, 316, 332, 333, 335, 338, 340, 393, 394, 423, 427-429, 450, 461, 464, 471, 475, 481, 483, 485, 486, 531, 532-544, 567, 575, 576, 581, 582, 586-592, 598-603, 606, 608 y 609 no son parte de la invención reivindicada y se han conservado para propósitos explicativos.

Ejemplo 1A

7-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 2-bromoanilina (34,2 g) en HCl 5 M (50 ml) y agua (250 ml) a 0 °C se trató con NaNO₂ (13,8 g) en agua (200 ml). Después de la adición, se añadieron acetato sódico (92,3 g) en agua (250 ml) y éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó a 19 °C durante dos horas y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en 1,1:1 de H₂SO₄:etanol (30 ml), se sometió a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (1,5 l) y se filtró. El agente de filtrado se disolvió en diclorometano (200 ml) y se filtró a través de un cartucho Flash 75 con diclorometano. Después de concentración, el producto se recrystalizó en hexano.

Ejemplo 1B

7-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 35 A una mezcla del EJEMPLO 1A (1,85 g) en THF (50 ml) se añadió THF borano 1 M (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con metanol (10 ml) y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

Ejemplo 1C

7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 45 A una mezcla del Ejemplo 1B (10,87 g), 1-naftol (5,77 g) y trifenilfosfina (10,5 g) en THF (100 ml) se le añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (9,21 g). La mezcla se agitó durante 3 días, se concentró, se disolvió de nuevo en diclorometano, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos. El producto se recrystalizó en hexanos.

Ejemplo 1D

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 Una mezcla del EJEMPLO 1C (0,034 g), ácido (E)-estirilborónico (0,1 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg) y Na₂CO₃ 2 M (0,5 ml) en 7:2:3 de dimetoxietano/etanol/agua (3 ml) se calentó en microondas (CEM Discover) a 150 °C durante 30 minutos, se inactivó con HCl 1 M (0,4 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró a

través de un cartucho de secado (MgSO₄, Alltech Assoc., 2 g) y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100 %/agua/TFA al 0,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s a, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 2

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 3

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,36 (m, 12H), 6,93 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 4

ácido 7-((E)-2-ciclohexilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-2-ciclohexil-vinilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,19 (m, 3H), 1,77 (m, 5H), 1,27 (m, 5H).

Ejemplo 5

ácido 7-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(benciloxi)-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s a, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,36 (m, 13H), 7,07 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 6

ácido 7-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-fluorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s a, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 7

ácido 7-(2-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-naftilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 8

ácido 7-(1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 1-naftilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s a, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 9

ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido bifenil-2-ilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s a, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,50 (m, 8H), 7,38 (t, 1H), 7,09 (m, 5H), 6,86 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 2,18 (m, 2H).

5 Ejemplo 10

ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-morfolinofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (m, 7H), 7,14 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 11

15 ácido 7-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-fluorobifenil-4-ilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s a, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,53 (m, 6H), 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

20

Ejemplo 12

ácido 7-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (m, 6H), 7,39 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 13

30

ácido 7-(3-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-morfolinofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s a, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,76 (t, 4H), 3,19 (t, 4H), 2,23 (m, 2H).

35

Ejemplo 14

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-3-il-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-piridilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s a, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

45

Ejemplo 15

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico

50

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-piridilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

55 Ejemplo 16

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-5-fenilpent-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-5-fenilpent-1-enilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s a, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,23 (m, 6H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

60

Ejemplo 17

65

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

5 Ejemplo 18

ácido 7-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 19

15 ácido 7-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s a, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (m, 2H).

20 Ejemplo 20

ácido 7-(4-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-(metoxycarbonil)-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s a, 2H), 10,73 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 21

30 ácido 7-(3-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(metoxycarbonil)-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 2H), 10,84 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 22

40 ácido 7-(2-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-(benciloxi)-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (m, 8H), 6,87 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

45 Ejemplo 23

ácido 7-(2-etoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-etoxifenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s a, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (m, 6H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,09 (c, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 24

55 ácido 7-(2-etilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-etilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,33 (m, 4H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 25

65 ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metoxifenilborónico en el EJEMPLO 1D.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s a, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 26

5

ácido 7-(2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-isopropoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,13 (d, 6H).

10

Ejemplo 27

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-fenoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s a, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 6H), 4,17 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

20

Ejemplo 28

ácido 7-(2-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-(dietilcarbamoil)fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s a, 1H), 12,42 (s a, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,52 (m, 8H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 30

30

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)metil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)metil)fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s a, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 7H), 7,08 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,80 (s a, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

35

Ejemplo 31

40 ácido 7-(4-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-ciclohexilfenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,39 (m, 5H).

45

Ejemplo 32

ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-clorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,42 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

55

Ejemplo 33

ácido 7-(3-cloropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-cloropirid-4-il-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s a, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

60

Ejemplo 34

65

ácido 7-(2,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,5-diclorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,96 (s a, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

5 Ejemplo 35

ácido 7-(3,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3,5-diclorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 36

15 ácido 7-(2,3-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,3-dimetoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,05 (s a, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

20 Ejemplo 37

ácido 7-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,4-dimetoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,96 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

30 Ejemplo 38

ácido 7-(2,5-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,5-dimetoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,99 (s a, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

40 Ejemplo 39

ácido 7-(2,6-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,6-dimetoxifenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,87 (s a, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 40

ácido 7-(4-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-metoxipirid-3-il-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,23 (m, 2H).

55 Ejemplo 41

ácido 7-(2-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metoxipirid-3-il-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (s a, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

65

Ejemplo 42

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-quinolin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido quinolin-4-ilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s a, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,22 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 43A

- 10 3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Una mezcla del EJEMPLO 1C (1,0 g), bis(pinacolato)diboro (674 mg), acetato potásico (998 mg) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropalladio (II) (81 mg) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C durante una noche y se concentró. El concentrado se repartió entre diclorometano y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

Ejemplo 43B

- 20 ácido 7-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- A una mezcla del EJEMPLO 43A (50 mg) y 4-bromo-3-metilfenol (22 mg) en THF (2 ml) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,6 mg) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (1,45 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y el concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo (5 %) en hexanos para proporcionar un producto que se disolvió en THF (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) y se hidrolizó con LiOH (100 mg) durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa como se describe en el Ejemplo 1D. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,13-7,50 (m, 6H), 6,85 (d, 1H), 6,76 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 44

- 35 ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A y el EJEMPLO 1C por 1-(2-bromofenil)-4-metilpiperazina en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s a, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,31 (dd, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 45

- 45 ácido 7-(2,4-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,4-diclorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s a, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 46

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 2H), 10,87 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 47A

3-(3-hidroxipropil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 65 Una mezcla del EJEMPLO 1B (456 mg) y ácido 2-metoxifenilborónico (182,4 mg) en THF (10 ml), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (46 mg), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (15 mg) y CsF (456 mg) se agitó a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó

(Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en hexanos.

Ejemplo 47B

ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 47A (71 mg), 2-metil-1-naftol (35 mg), trifenilfosfina (58 mg) en THF (2 ml) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (55 mg) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar un intermedio, que se disolvió en THF (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) y se hidrolizó con LiOH (100 mg) durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (C-18, acetonitrilo del 30 al 100 %/agua/TFA al 0,1 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 48

ácido 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-fluoro-2-isopropoxifenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s a, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

Ejemplo 49

ácido 7-(2-etoxi-1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-etoxinaftalen-1-ilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s a, 1H), 10,42 (s a, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,41 (m, 7H), 7,13 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,02 (m, 3H).

Ejemplo 50

ácido 7-(4-amino-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 4-bromo-3-metilanilina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37-7,57 (m, 6H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 51a

4-bromo-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilbenzamida

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (430 mg), N,N-dimetiletildiamina (180 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (600 mg) y 4-dimetilaminopiridina (244 mg) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10 % en diclorometano saturado con amoníaco.

Ejemplo 51B

ácido 7-(4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 51A en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,32 (m, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,33-7,57 (m, 6H), 7,06 (dd, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 52

ácido 7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

5 Ejemplo 53

ácido 7-(2,3-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,3-diclorofenil-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 54

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-trifluorometil-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

20

Ejemplo 55

ácido 7-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-cloro-2-fluoro-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s a, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

30 Ejemplo 56

ácido 7-(2,3-difluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2,3-difluoro-fenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 57

40 ácido 7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 1-ciclopenteno-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s a, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

45

Ejemplo 58

ácido 7-ciclohex-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 1-ciclohexeno-borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s a, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,73 (m, 4H).

55 Ejemplo 59A

trifluorometanosulfonato de 2-fenilciclohex-1-enilo

60 Se añadió 2-fenilciclohexanona (0,2 g) a la mezcla de NaH oleoso al 60 % (0,17 g) en DMF (3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0,7 g), se agitó durante 6 horas y se trató con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). El extracto se lavó con salmuera (20 ml) y agua (20 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexano.

65

Ejemplo 59B

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 59A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,89 (m, 8H), 4,11 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,86 (m, 4H).

10 Ejemplo 60

ácido 7-(2-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A y el EJEMPLO 1C por 1-bromo-2-ciclohexilbenceno en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,55 (m, 7H), 1,18 (m, 2H), 0,86 (m, 2H).

Ejemplo 61

- 20 ácido 7-(6-carboxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 5-bromopicolinato de metilo en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,29-7,56 (m, 6H), 7,13 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,26 (m, 2H).
- 25

Ejemplo 62

- 30 ácido 7-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (m, 1H), 9,43 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,13-7,60 (m, 8H), 7,00 (d, 1H), 6,68 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

35 Ejemplo 63

ácido 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 1C y el EJEMPLO 43A por ácido 2,3-dihidrobenzo(b)(1,4)dioxin-6-ilborónico en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,21 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 64

- 45 ácido 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 1C y el EJEMPLO 43A por ácido benzo(d)(1,3)dioxol-5-ilborónico en el EJEMPLO 43B.

- 50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 7,17 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 65A

- 55 3-(3-(4-cloronaftalen-1-iloxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 47A y 1-naftol por 4-cloro-1-naftol en el EJEMPLO 1D.

60 Ejemplo 65B

ácido 3-(3-(4-cloronaftalen-1-iloxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 Una mezcla del EJEMPLO 65A (70 mg) en THF (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se trató con LiOH·H₂O (100 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado

se disolvió en 1:1 de DMSO/metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo del 20 al 100 %/agua/TFA al 0,1 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,35-7,57 (m, 5H), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,37 (m, 2H).

5 Ejemplo 66A

3-(3-(2-bromofenoxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 47A y 1-naftol por 2-bromofenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 66B

ácido 3-(3-(2-bromofenoxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 66A en el EJEMPLO 65B. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,29 (m, 2H).

20 Ejemplo 67A

4-bromo-3-metil-N-(2-morfolinoetil)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina por 2-morfolinoetanamina en el EJEMPLO 51A.

Ejemplo 67B

ácido 7-(2-metil-4-(((2-morfolin-4-iletil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 67A en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (m, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,82 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,24 (dd, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,34-7,55 (m, 5H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,17-3,67 (m, 8H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

35

Ejemplo 68

ácido 7-(3-metilquinolin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metil-fenol por 2-bromo-3-metil-quinolina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (m, 1H), 11,19 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,37-7,89 (m, 9H), 7,16 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 69

45

ácido 7-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (m, 1H), 10,28 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,36-7,61 (m, 6H), 7,26 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 70

55 ácido 7-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (m, 1H), 10,26 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,36-7,61 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 71A

65 7-bromo-5-cloro-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromoanilina por 2-bromo-4-cloroanilina en el EJEMPLO 1 A.

Ejemplo 71B

7-bromo-5-cloro-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 71 A en el EJEMPLO 1B.

Ejemplo 71C

7-bromo-5-cloro-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 71B en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 71D

15 ácido 5-cloro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 71C y ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

20

Ejemplo 72

ácido 7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-3-metilpiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,37-7,56 (m, 5H), 7,17 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 73

30

ácido 7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 3-bromo-2,6-dimetilpiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (m, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 7,36-7,54 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

35

Ejemplo 74

ácido 7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

40

Este ejemplo se preparó en forma de sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,72 (m, 1H), 13,05 (m, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,36-7,56 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,88 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

45

Ejemplo 75

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A y el EJEMPLO 1C por 1-(2-bromofenil)-piperazina en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,42 (s a, 2H), 8,25 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 76A

7-bromo-1-(metoximetil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

60 A una mezcla enfriada con un baño de hielo del EJEMPLO 1C (2,0 g) en THF (20 ml) se añadió NaH oleoso al 60 % (265 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir clorometil metil éter (0,54 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó añadiendo una mezcla de NH₄Cl saturado y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

65

Ejemplo 76B

ácido 7-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 76A (100 mg), 1-(3-clorofenil)piperazina (48 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9,2 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (13,1 mg) y Cs_2CO_3 (195 mg) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 1:4 de acetato de etilo:hexanos para proporcionar el éster etílico. El éster se trató con HCl
- 10 2 M en éter dietílico (5 ml), se concentró y se trató con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (100 mg) en 2/1/2 de THF/metanol/agua, se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (C-18, acetonitrilo del 20 al 100 %/agua/TFA al 0,1 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,98 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,25 (t, 1H), 6,82-7,03 (m, 6H), 4,18 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 77A

7-bromo-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 20 A una mezcla de NaH oleoso al 60 % (0,03 g) en DMF (5 ml) se añadió el EJEMPLO 1C (0,25 g) en DMF (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2-cloro-1-morfolinoetanona (0,1 g) y la mezcla se agitó durante tres horas. Se añadieron agua (20 ml) y diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Zorbax SB, C-18 con acetonitrilo al 30 %-100 %/agua/TFA al 0,1 %).

Ejemplo 77B

7-bromo-1-(2-morfolinoetil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 30 A una mezcla del EJEMPLO 77A (0,15 g) en THF (10 ml) se añadió BH_3THF 1 M (1,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró. El concentrado se disolvió en etanol (40 ml) y se trató con HCl 12 N (0,5 ml). Después de agitar durante tres horas, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Zorbax SB, C-18, acetonitrilo del 30 % al 100 %/agua/TFA al 0,1 %).

Ejemplo 77C

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 77B y ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,15 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 78A

7-bromo-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 78B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 78A ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,41 (s a, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,64 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,08 (m, 5H), 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 79

ácido 5-cloro-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 71C y ácido (E)-estirilborónico por ácido fenilo borónico en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,41 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,64 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,08 (m, 5H), 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 80

ácido 5-cloro-7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 71C y ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 81

ácido 5-cloro-7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 71C y ácido (E)-estirilborónico por ácido 1-ciclopentenoborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 82

- 20 ácido 7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-3,5-dicloropiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 83

- 30 ácido 7-(5-(aminocarbonil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 6-bromonicotinamida en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (m, 1H), 11,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (t, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 84

- 40 ácido 7-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 2-bromo-3-cloro-5-trifluorometilpiridina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (m, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 5H), 7,11 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 85

ácido 7-(5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 3-bromo-4-trifluorometoxianilina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 86

- 55 ácido 7-(5-carboxi-2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (m, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,80 (t, 3H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 87

- 65 ácido 7-(4-carboxi-2-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,60 (m, 1H), 13,00 (m, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

5

Ejemplo 88

ácido 7-(5-carboxi-2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 3-bromo-4-clorobenzoato de metilo en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (m, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

15 **Ejemplo 89A**

trifluorometanosulfonato de 1-bencil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-fenilciclohexanona por 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona en el EJEMPLO 59A.

20

Ejemplo 89B

ácido 7-(1-bencil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 89A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 10,77 (10,55) (s, 1H), 9,99 (9,54) (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,45 (m, 8H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 0,92 (0,78) (d, 3H).

30 **Ejemplo 90**

ácido 7-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 4-bromo-3-trifluorometilanilina en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (m, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 91

40 ácido 7-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por 1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)decano en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 6,86 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,33 (t, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,94 (m, 4H).

45

Ejemplo 92

ácido 7-(3-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por piperidin-3-carboxilato de metilo en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 5H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,72-3,06 (m, 5H), 2,20 (m, 4H), 1,72 (m, 3H).

Ejemplo 93

55

ácido 7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por piperidin-4-carboxilato de metilo en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,29 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,19 (t, 2H), 2,00 (m, 4H).

60

Ejemplo 94

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-pirrolidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por pirrolidina en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300

MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,99 (m, 4H).

Ejemplo 95

5 ácido 7-morfolin-4-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por morfolina en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,34-7,53 (m, 5H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,30 (t, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,19 (t, 2H).

Ejemplo 96

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piperidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina por piperidina en el EJEMPLO 76B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,63 (m, 2H).

Ejemplo 97

ácido 7-(4-(aminosulfonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 4-bromo-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (m, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,36-7,63 (m, 7H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 98A

30 4-bromo-3-metilbenzoato de terc-butilo

A una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4,85 g) y acetato de terc-butilo (3 ml) se añadió terc-butoxido potásico 1 M en THF (0,3 ml). La mezcla se agitó al vacío durante 10 minutos y se trató con otro equivalente de acetato de terc-butilo y 1 %mol de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) diclorometano. Este procedimiento se repitió tres veces. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con HCl acuoso al 5 %, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, la mezcla se concentró.

Ejemplo 98B

40 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de terc-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 98A en el EJEMPLO 43A.

Ejemplo 98C

45 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 2-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 98B y el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 47A.

Ejemplo 98D

ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoico

55 Una mezcla del EJEMPLO 98C en diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El concentrado se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (200 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (m, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,36 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

Ejemplo 99

ácido 7-(2-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 A una mezcla del EJEMPLO 98D (75 mg) y morfolina (32 mg) en diclorometano (2 ml) se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (58 mg) y DMAP (38 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una noche y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl al 5 %, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en THF (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml). Se añadió LiOH·H₂O (100 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró, el concentrado se acidificó con HCl al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (C-18, acetonitrilo del 30 al 100 %/agua/TFA al 0,1 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35-7,57 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,64 (m, 8H), 3,37 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,07 (s, 3H).

10 Ejemplo 100

ácido 7-(4-((4-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por piperidin-4-carboxilato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,32-7,54 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 101

20 ácido 7-(4-((3-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por piperidin-3-carboxilato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,32-7,54 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (m, 5H).

25 Ejemplo 102

ácido 7-(4-(carboximetilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por 2-aminoacetato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,32-7,54 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 103A

35 7-bromo-3-(3-oxopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla enfriada (0 °C) del EJEMPLO 1B (3,26 g) en diclorometano (5 ml) se añadió DMSO (1 ml) y trietilamina (0,835 ml), seguido de sulfato de piridina (636 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl al 5 %, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 103B

45 7-bromo-3-(3-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla del EJEMPLO 103A (325 mg) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (160 mg) en dicloroetano (10 ml) se añadió acetato sódico (310 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. Después de secado sobre sulfato sódico y de concentración, el concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en hexano.

Ejemplo 103C

55 ácido 3-(3-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por ácido 2-trifluorometil-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 103B en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,01-7,26 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,10 (m, 4H).

60 Ejemplo 104A

7-bromo-3-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 3-fenoxifenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 104B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 104A ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (m, 7H), 7,05 (m, 5H), 6,70 (m, 1H), 6,53 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,06 (s, 5H).

Ejemplo 105A

- 10 7-bromo-3-(3-(2,3-dimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,3-dimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 105B

ácido 3-(3-(2,3-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 105A ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s a, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,73 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 106

- 25 ácido 7-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-metil-3-piridilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 107

- 35 ácido 7-(2-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por bromuro de 2-metilbencilo y ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s a, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,13 (m, 3H), 6,89 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,22 (m, 5H).

Ejemplo 108

ácido 3,3'-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'-H-7,7'-biindolo-2,2'-dicarboxílico

- 45 Este ejemplo se preparó como un producto secundario, sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s a, 2H), 10,26 (s, 2H), 8,27 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,43 (m, 10H), 7,14 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,23 (t, 4H), 3,40 (t, 4H), 2,27 (m, 4H).

Ejemplo 109A

- 50 7-bromo-3-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-oxociclopentano-carboxilato de etilo por 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo en el EJEMPLO 1 A.

Ejemplo 109B

7-bromo-3-(4-hidroxibutil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 109A en el EJEMPLO 1B.

Ejemplo 109C

7-bromo-3-(4-oxobutil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 109B en el EJEMPLO 103A.

Ejemplo 109D

7-bromo-3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 103A por el EJEMPLO 109C en el EJEMPLO 103B.

Ejemplo 109E

ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por ácido 2-trifluorometil-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 109D en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,42 (t, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 110

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por ácido 4-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol por el EJEMPLO 109D en el EJEMPLO 43B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 111A

7-bromo-3-(3-yodopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 30 A una mezcla del EJEMPLO 1B (1,116 g) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se añadió yodo (1,01 g), trifenilfosfina (1,03 g) e imidazol (0,535 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se trató con NaHCO₃ saturado (50 ml). La agitación se continuó durante 30 minutos y la capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 ml), agua (20 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos).

Ejemplo 111B

yoduro de (3-(7-bromo-2-(etoxicarbonil)-1H-indol-3-il)propil)trifenilfosfonio

- 40 A una mezcla del EJEMPLO 111A (0,136 g) en CH₃CN (5 ml) se añadió trifenilfosfina (157 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con hexanos y se concentró.

Ejemplo 111C

7-bromo-3-(4-(naftalen-1-il)but-3-enil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 45 Una mezcla de hidruro sódico oleoso al 60 % (40 mg) en DMSO (5 ml) se calentó durante 1 hora a 80 °C, se enfrió a 15 °C y se trató con el Ejemplo 111B (0,797 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se trató con 1-naftalaldehído (0,156 g) y se calentó durante 3 horas a 80 °C. Después de reposar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una mezcla de NaHSO₄ saturado y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos.

Ejemplo 111D

ácido 3-(4-(naftalen-1-il)but-3-enil)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 111C en el EJEMPLO 1D.

Ejemplo 111E

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftil)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 Una mezcla del EJEMPLO 111D y Pd/C (catalítico) en acetato de etilo/etanol se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo/etanol y se concentró. El concentrado se purificó en HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100 %/agua/TFA

al 0,1 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,82 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,31 (m, 6H), 7,12 (t, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (m, 4H).

5 Ejemplo 112A

7-bromo-3-(4-(naftalen-1-iloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 109B en el EJEMPLO 1C.

10

Ejemplo 112B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,87 (s a, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,37 (m, 8H), 7,12 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

20 Ejemplo 113A

7-bromo-3-(3-(2,4-dimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,4-dimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

25

Ejemplo 113B

ácido 3-(3-(2,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (s a, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (m, 5H).

35 Ejemplo 114A

7-bromo-3-(3-(2,5-dimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,5-dimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

40

Ejemplo 114B

ácido 3-(3-(2,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 114A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89 (s a, 1H), 10,45 (s a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (m, 5H).

50 Ejemplo 115

ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-bifenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,82 (s a, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,48 (m, 9H), 7,08 (m, 5H), 6,90 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,87 (m, 4H).

Ejemplo 116

60 ácido 7-(4-((2-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por piperidin-2-carboxilato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,96 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,25-7,56 (m, 8H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,40 (m, 2H).

65

Ejemplo 117

ácido 7-(4-((S)-1-carboxi-2-metilpropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por éster metílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,30-7,56 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 0,99 (t, 6H).

10 Ejemplo 118

N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-clorofenilalanina

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29-7,54 (m, 8H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (dd, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 119

- 20 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-triptófano

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por metil éster (L)-triptófano en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,22-7,54 (m, 9H), 7,04 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 120

- 30 ácido (3S)-2-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinacarboxilato de (3S)-metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (m, 1H), 10,84 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,09-7,55 (m, 13H), 6,91 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 121

- 40 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-tirosina

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por metil éster L-tirosina en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 122

ácido 7-(4-((R)-2-carboxipirrolidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por metil éster L-prolina en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36-7,54 (m, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (m, 3H).

Ejemplo 123

- 55 ácido 7-(4-((S)-1-carboxietilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por metil éster L-alanina en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36-7,54 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

Ejemplo 124

- 65 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,36-7,54 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

5

Ejemplo 125

N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-fenilalanina

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por metil éster L-fenilalanina en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,22-7,54 (m, 10H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

15 **Ejemplo 126**

ácido 7-(4-(((S)-carboxi(fenil)metil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por 2-amino-2-fenilacetato de (S)-metilo en el EJEMPLO 99. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,31-7,54 (m, 9H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

25 **Ejemplo 127A**

éster metílico del ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico en el EJEMPLO 43A.

30

Ejemplo 127B

éster etílico del ácido 3-(3-hidroxipropil)-7-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 1B y ácido 2-metoxifenilborónico por el EJEMPLO 127A en el EJEMPLO 47A.

Ejemplo 127C

40 éster etílico del ácido 7-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenil)-3-(3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propil)-1H-indolo-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 127B (2,0 g), cloruro de tolueno-2-sulfonilo (1,16 g) en diclorometano (30 ml) se añadió DMAP (0,305 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado, HCl acuoso al 3 %, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y de filtrar, la mezcla se concentró.

45

Ejemplo 127D

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,4,5-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50

A una mezcla del EJEMPLO 127C (60 mg) en DMF (1 ml) se añadió 2,4,5-triclorofenol (43 mg) y Cs₂CO₃ (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, las capas orgánicas combinadas se concentraron y el concentrado se saponificó con LiOH como se describe en el EJEMPLO 65B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

55

Ejemplo 128

60 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por 2,3,4-triclorofenol en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

65

Ejemplo 129

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por 2,3,5-trimetilfenol en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 130

- 10 ácido 3-(3-(2-terc-butilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por 2-terc-butilfenol en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 131

- 20 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por 2-trifluorometilfenol en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

Ejemplo 132

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por quinolin-8-ol en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67-7,83 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 133

- 35 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,07 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,58 (t, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 134

ácido 3-(3-(3-benzoilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol por (3-hidroxi-fenil)-fenil-metanona en el EJEMPLO 127D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,50 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 135A

- 50 7-bromo-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 78A en el EJEMPLO 77A.

Ejemplo 135B

7-bromo-1-(2-morfolinoetil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 77A por el EJEMPLO 135A en el EJEMPLO 77B.

Ejemplo 135C

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-ilet)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 135B en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

13,43 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 2,66 (m, 8H), 2,05 (m, 6H), 1,72 (m, 4H).

Ejemplo 136

5

ácido 7-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-ciclohexiloxifenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s a, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (m, 6H).

Ejemplo 137

15 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó en forma de una sal de TFA sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-bifenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 135B en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s a, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,05 (m, 8H), 6,62 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,76 (m, 10H), 1,96 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 138A

25 7-bromo-3-(3-(3,4-dimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 3,4-dimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 138B

30 ácido 3-(3-(3,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 138A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s a, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 5H).

Ejemplo 139A

7-bromo-3-(3-(3,5-dimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 3,5-dimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 139B

45 ácido 3-(3-(3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 139A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s a, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 6,52 (m, 3H), 3,96 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,06 (m, 5H).

Ejemplo 140A

7-bromo-3-(3-(2,3-dimetoxifenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,3-dimetoxifenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 140B

ácido 3-(3-(2,3-dimetoxifenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 140A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s a, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,08 (m, 5H).

Ejemplo 141A

7-bromo-3-(3-(naftalen-1-ilamino)-3-oxopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de ácido 3-(7-bromo-2-(etoxicarbonil)-1H-indol-3-il)propanoico (0,68 g), naftalen-1-amina (0,294 g), DMAP (0,363 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (0,576 g) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El producto precipitó y se filtró, se lavó con diclorometano y se secó al vacío.

Ejemplo 141B

10

7-bromo-3-(3-(naftalen-1-ilamino)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Al EJEMPLO 141A (0,465 g) se añadió una mezcla de BH_3THF 1 M (4 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas, se inactivó con metanol y se concentró. El concentrado se trató con HCl y etanol, y la mezcla se concentró. El concentrado se repartió entre bicarbonato sódico saturado y diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

Ejemplo 141C

20

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftilamino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 141B en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,99 (s a, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,25 (m, 10H), 6,47 (d, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,09 (m, 5H).

7-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-cloro-1-morfolinoetanona por 2-cloroacetato de metilo en el EJEMPLO 77A.

Ejemplo 142B

ácido 1-(carboximetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 142A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,15 (s a, 1H), 12,37 (s a, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,39 (m, 7H), 7,12 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 4,77 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,96 (s, 3H).

Ejemplo 143A

7-bromo-3-(3-(3-dimetilaminofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 3-dimetilaminofenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 143B

ácido 3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 143A en el EJEMPLO 1D. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,90 (s a, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,37 (m, 3H), 3,99 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,06 (m, 5H).

Ejemplo 144A

55

morfolino(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)metanona

- A una mezcla de ácido 4-nitro-3-trifluorometilbenzoico (10 g), morfolina (3,7 g) en diclorometano (300 ml) se añadió DMAP (5,2 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida (12,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó con HCl acuoso al 5 %, agua y salmuera y se concentró.

Ejemplo 144B

65

(4-amino-3-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona

Una mezcla del EJEMPLO 144A (13 g) y Pd/C (1,3 g, 10 %) en etanol (300 ml) se agitó en una atmósfera de

hidrógeno a temperatura ambiente durante dos días. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto final.

Ejemplo 144C

(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona

A una mezcla del EJEMPLO 144B (8,3 g) se añadió agua (75 ml) y H₂SO₄ (25 ml). La mezcla se agitó a 0 °C mientras se añadía NaNO₂ (3,13 g) en agua (30 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se añadió a CuBr (5,45 g) en HBr al 48 % (200 ml). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 144D

éster etílico del ácido 3-(4-oxo-butil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 109C (2,3 g), bis(pinacolato)diboro (2,1 g), acetato potásico (3,34 g) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropalladio (II) (278 mg) en DMF (40 ml) se agitó a 60 °C durante una noche y se concentró. El concentrado se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos.

Ejemplo 144E

7-(4-(morfolin-4-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-oxobutil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla del EJEMPLO 144D (1,67 g) y el EJEMPLO 144C (1,53 g) en dimetoxietano (80 ml) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (201 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (128 mg) y CsF (1,97 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en hexanos.

Ejemplo 144F

ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 144E (52 mg) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (27 mg) en dicloroetano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente y la purificación por columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en hexanos proporcionó el éster etílico, que se saponificó con LiOH como se describe en el EJEMPLO 65B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 3,20 (m, 12H), 2,64 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,61 (m, 6H).

Ejemplo 145

ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,45 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,17 (m, 12H), 2,72 (m, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,04 (d, 3H).

Ejemplo 146

ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1 (2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,17 (m, 12H), 2,62 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (t, 2H), 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 147

ácido 3-(4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,61 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,17 (m, 12H), 2,69 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,6 (m, 4H).

Ejemplo 148

ácido 3-(4-(etil(1-naftil)amino)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por etil-naftalen-1-il-amina en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,20-8,00 (m, 8H), 7,04 (m, 3H), 3,17 (m, 12H), 1,63 (m, 5H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 149

20 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 2,3-dihidro-1H-indol en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,93-7,14 (m, 4H), 6,55 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,14 (m, 12H), 2,85 (m, 3H), 1,67 (m, 5H).

Ejemplo 150

30 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 2,3-dihidro-2-metil-1H-indol en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,14 (m, 12H), 1,70 (m, 5H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 151

35 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 2,3-dihidro-5-nitro-1H-indol en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 3,61 (t, 3H), 3,14 (m, 10H), 3,04 (t, 2H), 1,67 (m, 5H).

Ejemplo 152

45 ácido 3-(4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,38 (d, 1H), 3,17 (m, 10H), 3,04 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,67 (m, 5H).

Ejemplo 153

55 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 3,4-dihidro-2H-benzo(1,4)oxazina en el EJEMPLO 144F. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,46 (t, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,14 (m, 10H), 1,65 (m, 6H).

Ejemplo 154A

65 7-bromo-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,3,5-trimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 154B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 154A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s a, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (m, 8H).

Ejemplo 155A

- 10 7-bromo-3-(3-(2,3,6-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,3,6-trimetilfenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 155B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 155A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s a, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (m, 5H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 156A

- 25 7-bromo-3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol por 2,3-diclorofenol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 156B

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 156A en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 4,12 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 157A

- 40 éster etílico del ácido 7-bromo-3-(4-etoxicarbonil-butil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico por éster etílico del ácido 2-oxo-cicloheptanocarboxílico en el EJEMPLO 1A.

Ejemplo 157B

éster etílico del ácido 7-bromo-3-(5-hidroxi-pentil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 157A en el EJEMPLO 1B.

50

Ejemplo 157C

éster etílico del ácido 7-bromo-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-pentil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 157A y durante 1-naftol por 5,6,7,8-tetrahidronaftol en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 157D

- 60 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 157C y ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (s a, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,72 (m, 8H), 1,53 (m, 2H).

65

Ejemplo 158A

éster etílico del ácido 7-bromo-3-(5-(naftalen-1-iloxi)-pentil)-1H-indolo-2-carboxílico

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 157B en el EJEMPLO 1C.

Ejemplo 158B

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(1-naftiloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 158A ácido (E)-estirilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

Ejemplo 159

ácido 7-(2,3-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,91 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ejemplo 160

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37-8,45 (m, 2H), 8,19-8,26 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 4H), 7,13-7,28 (m, 3H), 6,83-7,00 (m, 4H), 6,59-6,67 (m, 2H), 5,52-5,63 (m, 1H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,24-2,35 (m, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 162

ácido 7-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,95 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,23-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,76-6,79 (m, 4H), 4,42 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 4,10-4,13 (m, 2H), 3,25 (a, 2H), 2,39-2,42 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,86 (a, 4H).

Ejemplo 163

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,96 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,38-7,55 (m, 4H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 4H), 4,03 (a, 4H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 164

ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 164A

7-bromo-1H-indol

55 Se añadió 1-bromo-2-nitrobenceno (6,000 g, 29,7 mmol) a tetrahidrofurano (65 ml) y se enfrió a -40 °C. Se añadió rápidamente bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 89 ml). La solución se agitó durante 20 minutos y después se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución se extrajo con éter dietílico y se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164B

7-o-tolil-1H-indol

65 El EJEMPLO 164A (2,500 g), ácido o-tolilborónico (1,907 g) y carbonato sódico (solución acuosa 2 M, 19,13 ml) se

añadieron a dioxano (43 ml). La solución se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadió aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (833 mg) y la solución se calentó a 80 °C durante una noche. La solución se enfrió, se añadió a HCl acuoso 1 M, se extrajo con acetato de etilo al 20 %/hexanos y se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164C

3-(naftalen-1-iloxi)benzaldehído

Se añadieron 1-yodonaftaleno (2,000 g) y 3-hidroxibenzaldehído (1,442 g) a dioxano (25 ml). La solución se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadieron carbonato de cesio (5,13 g), clorhidrato de N,N-dimetilglicina (82 mg), y yoduro de cobre (I) (30 mg) y la solución se calentó a 90 °C durante una noche. La solución se enfrió, se añadió a HCl acuoso 1 M, se extrajo con éter dietílico, se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164D

3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indol

El EJEMPLO 164B (133 mg) y el EJEMPLO 164C (175 mg) se disolvieron en diclorometano (3 ml) y se añadieron gota a gota a una solución de ácido trifluoroacético (0,074 ml, 110 mg) y trietilsilano (0,307 ml, 224 mg) en diclorometano (3 ml), que se había enfriado a 0 °C. La solución se mezcló durante una hora a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % aumentando a 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164E

3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo

El EJEMPLO 164D (158 mg) y 4-dimetilaminopiridina (4,4 mg) se añadieron a acetonitrilo (3 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,088 ml, 82 mg) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164F

3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indolo-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-terc-butilo

El EJEMPLO 164E (161 mg) se añadió a tetrahidrofurano (3 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente terc-butillitio (1,7 M en pentano, 0,193 ml). La solución se mezcló a -78 °C durante 45 minutos y se añadió cloroformiato de metilo (0,025 ml, 30,5 mg). La solución se mezcló a -78 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 164G

ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico

El EJEMPLO 164F (35 mg, 0,059 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (0,6 ml), agua (0,2 ml) y metanol (0,2 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,8 mg, 0,234 mmol) y la solución se mezcló durante una noche a temperatura ambiente. La solución se hizo ligeramente ácida usando HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,72 (s a, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 7,12 (dd, 2H), 7,06 (td, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 1,99 (d, 3H), 1,17 (s, 9H).

Ejemplo 165

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico

El EJEMPLO 164G (35 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadieron trietilsilano (0,011 ml, 7,7 mg) y ácido trifluoroacético (0,018 ml, 27 mg) y la solución se mezcló durante una noche a temperatura ambiente. La solución se

concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s ancho, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,35-7,19 (m, 6H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (ddd, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

5 Ejemplo 166

ácido 7-(2-metilfenil)-4-((E)-2-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 Ejemplo 166A

2-azido-3-(5-bromo-2-clorofenil)acrilato de (Z)-etilo

A una solución de etóxido sódico en etanol (15 ml) enfriada a -10 °C se le añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-clorobenzaldehído (1,0 g) y 2-azidoacetato de etilo (11 ml, 18 mmol) en etanol-tetrahidrofurano (15 ml-3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 horas, se dejó calentar a 10 °C durante 3 horas y se vertió sobre hielo picado. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 166B

7-bromo-4-cloro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una solución a reflujo de 1,2-diclorobenceno (17 ml) se añadió gota a gota el EJEMPLO 166A (1,2 g, 3,7 mmol) durante 3 horas. La solución se calentó a reflujo durante 2 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 166C

4-cloro-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una solución del EJEMPLO 166B (610 mg), ácido o-tolilborónico (330 mg), fluoruro de cesio (930 mg) en dioxano (5 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (240 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y acetato amónico saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 166D

A una solución del EJEMPLO 166C (80 mg), ácido (E)-estiril borónico (76 mg), fluoruro de cesio (120 mg) en dioxano-metanol (0,4 ml-0,1 ml) se añadió acetato de paladio (5,7 mg) y (2-bifenil)diclohexilfosfina (18 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se trató con hidróxido de litio acuoso (0,5 ml, 2 N), se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y acetato amónico saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (a, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 2,08 (s, 3H).

50 Ejemplo 167

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(1-naftil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,04 (t, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 2,18 (s, 3H).

60 Ejemplo 168

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-naftil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (a, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 169

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

5 Ejemplo 169A

A una solución de 2-(aliloxi)naftaleno (71 mg) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió 9-Borabicyclo(3,3,1)nonano (0,5 M, 1,5 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron el EJEMPLO 166C (100 mg), acetato de paladio (7,2 mg), (2-bifenil)diclohexilfosfina (22 mg) y fluoruro potásico (56 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 169B

A una solución del EJEMPLO 169A (45 mg) en dioxano (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso (2 N, 0,15 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una noche y se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-5 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (a, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

25 Ejemplo 170

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (a, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (m, 4H).

35 Ejemplo 171

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (a, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (m, 4H).

40 Ejemplo 172

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (a, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

50 Ejemplo 173

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-tien-3-il-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (a, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 2,9, 1,37 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 4,88, 2,75 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79-7,55 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 174

ácido 7-((3-(aminocarbonil)fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (a, 1H), 11,22 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 175

ácido 7-((3-cianofenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

5 Ejemplo 175A

7-(3-cianofenilamino)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- Una mezcla de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 1C) (45,2 mg), 3-aminobenzonitrilo (14,2 mg), 2'-(díciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (Cy-map) (5,9 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,6 mg) y Cs₂CO₃ (46 mg) en dioxano (1 ml) se desgasificó tres veces mediante ciclos de vacío-nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (1:9 de EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 175B

- 20 ácido 7-((3-cianofenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

El EJEMPLO 175A (28 mg) se trató con dioxano (3 ml) y LiOH 1,0 N (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó con RP HPLC para dar el EJEMPLO 175B puro y el EJEMPLO 174. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 5H), 7,32 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,20-2,24 (m, 2H).

Ejemplo 176

- 30 ácido 7-((2-bencilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,01 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,36-7,54 (m, 5H), 7,07-7,29 (m, 9H), 6,96-7,00 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 177

- 40 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilamino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,93 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,28-7,55 (m, 13H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,61 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 4,18 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,17-2,24 (m, 2H).

45 Ejemplo 178

ácido 7-((2-etilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,04 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,15-7,54 (m, 8H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,68 (c, J = 7,53 Hz, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,48 Hz, 3H).

Ejemplo 179

- 55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-propilfenil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,03 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,16 (t, J = 6,87 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,02 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

Ejemplo 180

- 65 ácido 7-(5-carboxi-3-metiltien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,01 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,81 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H).

5 Ejemplo 181

ácido 7-((2-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,89 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,90-7,91 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 182

15

ácido 7-((3-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,99 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 5H), 7,26 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 183

25

ácido 7-(2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,03 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,16 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,05-3,35 (m, 10H), 2,23-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 184

ácido 7-(5-amino-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,05-3,35 (m, 10H), 2,23-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 185

40

ácido 7-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,20 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,10 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,23-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 186

50 ácido 7-((2-isopropilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,99 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 7,03-7,22 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29-3,35 (m, 2H), 2,23-2,25 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,44 Hz, 6H).

Ejemplo 187

ácido 7-(2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,16 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 5,19, 1,83 Hz, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,2 (a, 4H), 2,97 (a, 4H), 2,21-2,27 (m, 2H).

65

Ejemplo 188

ácido 7-(5-(aminocarbonil)-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,03 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,21 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 189

ácido 7-(5-ciano-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 7,02, 2,14 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,39 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 190

- 20 ácido 7-(5-amino-4-cloro-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,24 (a, 4H), 2,75 (a, 4H), 2,23-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 191

- 30 ácido 2-metil-3'-(3-(1-naftiloxi)propil)-2,3-dihidro-1'H-1,7'-biindolo-2'-carboxílico

- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,01 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 4,51-4,54 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 15,1, 8,09 Hz, 1H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 192

- 40 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 192A

7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo

- 45 Una mezcla del EJEMPLO 43A (0,40 g), 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (0,209 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (46 mg) y fluoruro de cesio (0,365 g) en dimetoxietano (3 ml) y metanol (1,5 ml) se calentó a 120 °C durante 20 minutos en condiciones de microondas (CEM Discovery). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de gel de sílice. El cartucho se secó en horno de vacío durante 1 hora y se eluyó con 1:4 de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11,33 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 192B

- 55 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 175B sustituyendo el EJEMPLO 175A por el EJEMPLO 192A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,00 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 193

- 65 ácido 7-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,04 (a, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 4,88, 1,53 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,68-6,91 (m, 3H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H).

5 Ejemplo 194

ácido 7-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

El EJEMPLO 192 (50 mg) en ácido acético (10 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó con HPLC de fase inversa (RP) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,04 (a, 1H), 11,73 (a, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,20 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 195

ácido 7-(5-metil-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Se trató 2-(pirrolidin-1-il)etanol (36,9 mg) en dioxano (2 ml), en un vial de 4 ml, con NaH al 60 % (12,8 mg) a temperatura ambiente. Después de cesar el burbujeo, se añadió el EJEMPLO 192 (50 mg) a la solución. El vial se tapó y se calentó a 105 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó con HPLC RP para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,60-3,61 (m, 4H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,13 (a, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 5H), 1,87-1,91 (m, 2H).

Ejemplo 196

ácido 7-(2-(dimetilamino)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,21 - 8,23 (m, 1H), 8,00 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 197

ácido 7-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,93 (a, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,60 (a, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (a, 2H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,97 (s, 3H).

Ejemplo 198

ácido 7-(5-metil-2-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,64 (a, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (a, 2H), 3,72 (a, 2H), 3,60 (t, J = 4,88 Hz, 2H), 3,60 (a, 2H), 3,37 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,22 (a, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 199

ácido 7-(2-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,02 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,13 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (a, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,35 (a, 2H), 1,10 (a, 2H).

Ejemplo 200

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5-nitro-2-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,39 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,61 (a, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 4H), 1,93 (a, 2H).

10 Ejemplo 201

ácido 7-(5-amino-2-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,15 (a, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,57 (a, 6H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 202

- 20 ácido 7-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,00 (s, 1H), 11,19 (a, 1H), 9,05 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (a, 6H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,40 (a, 2H), 2,90 (a, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 203

ácido 7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,05 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,94 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

35 Ejemplo 204

ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-morfolin-4-ilet)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22-8,24 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,08 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,77 (a, 1H), 4,23 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,91 (a, 1H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,80 (a, 4H), 2,20-2,26 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ejemplo 205

- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,56 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 206

ácido 7-((2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (a, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,92 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 5H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,78, 5,03 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,63-3,64 (m, 4H), 3,33 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,20-2,24 (m, 2H).

60 Ejemplo 207

ácido 7-(5-metil-2-(2-feniletotoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,22-7,47 (m, 8H), 7,15 (t, J = 6,41 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,64 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 2,20-2,24 (m,

2H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 208

5 ácido 7-(5-metil-2-(2-piridin-3-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,22-7,47 (m, 7H), 7,14 (t, J = 6,41 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,42 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,64 Hz, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 2,20-2,24 (m, 2H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 209

15 ácido 7-((2-morfolin-4-ilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,75-7,45 (m, 12H), 4,41 (a, 2H), 2,81 (a, 4H), 2,44 (m, 5H), 2,15 (a, 2H).

Ejemplo 210

20 ácido 7-((4-carboxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,53 (a, 1H), 13,04 (a, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 211

30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,11 (a, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 212

40 ácido 7-(2-(3-aminopropoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 213

ácido 7-(5-metil-2-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,67 (c, J = 7,83 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 8,54, 5,49 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,64-1,70 (m, 1H).

Ejemplo 214

ácido 7-(5-metil-2-(4-fenilbutoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,96 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,29 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 6,87 Hz, 1H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,70-1,78 (m, 4H).

Ejemplo 215

65 ácido 7-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,92 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 3H), 6,78-6,89 (m, 4H), 6,61 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,23-2,45 (m, 4H), 2,11-2,17 (m, 2H), 1,86 (m, 4H).

5

Ejemplo 216

ácido 7-(1-(carboximetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,98 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 217

15

ácido 7-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,23 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,38 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,04-7,05 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 218

25

ácido 7-(2-(2-metilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,94 (s, 1H), 10,91 y 10,68 (s, 1H), 8,20-8,24 (m, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 6,70-7,06 (m, 7H), 4,10-4,13 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 2,24-2,44 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 5H), 1,87 (a, 4H).

Ejemplo 219

30

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,98 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (a, 4H), 3,61 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 221

40

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H), 8,21-8,22 (m, 1H), 7,81-7,85 (m, 3H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,73-6,75 (m, 2H), 4,08 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,23 (a, 2H), 2,45 (a, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,87 (a, 4H).

Ejemplo 222

50

ácido 7-(4,4-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,97 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 6,89-7,00 (m, 5H), 6,84 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 4,27 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37 (a, 2H), 2,25 (a, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 1,64 (a, 2H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 223

55

ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 223A

60

1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

65 El EJEMPLO 224 (139 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con NaH al 60 % (36 mg, 0,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de cesar el burbujeo, se añadió yodometano (140 mg, 0,9 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el EJEMPLO 223A.

Ejemplo 223B

5

ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el EJEMPLO 175B, sustituyendo el EJEMPLO 175A por el EJEMPLO 223A. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,20 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,17, 1,98 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 4,48-4,62 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 6,87 Hz, 3H).

10

Ejemplo 224

15

ácido 7-anilino-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,07 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 3H), 4,18 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H).

20

Ejemplo 225

25

ácido 7-(5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,95 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,09-4,21 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,93-1,95 (m, 1H), 1,59-1,60 (m, 1H), 1,51-1,53 (m, 1H), 1,36-1,39 (m, 1H).

30

Ejemplo 226

35

ácido 7-(5-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,03 (a, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 7,17, 1,68 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,38 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,64 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,19-2,25 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 5H).

40

Ejemplo 227

ácido 7-(5-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,01 (s, 1H), 8,24-8,25 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (a, 8H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,96 (s, 3H).

50

Ejemplo 228

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-oxociclohexil)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,13 (s, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 4,20 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30-3,55 (a, 6H), 1,40-2,24 (m, 7H),

55

Ejemplo 229

ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,37 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 7,87 (t, J = 7,02 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,59-3,61 (m, 1H), 2,75 (a, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,09-2,25 (m, 6H), 1,95 (s, 3H),

65

Ejemplo 230

ácido 7-(5,5-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,95 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 2H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,95 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,80-6,81 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 6H), 1,6 (a, 2H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 231

10

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(piridin-3-ilamino)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,18 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 8,17 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,54, 5,19 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,39 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 232

- 20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(fenil(propil)amino)-1-propil-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,20 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,17 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,58-1,60 (m, 1H), 1,38-1,40 (m, 1H), 1,18-1,23 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,45 (t, J = 7,17 Hz, 3H).

Ejemplo 233

- 30 ácido 7-(3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,21 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 1,92 (a, 2H), 1,82 (a, 2H), 1,34-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 234

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piridin-3-ilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,22-8,23 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 5H), 7,38 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 (a, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 1,91 (a, 4H).

Ejemplo 235

45

ácido 3-(3-((8-cloroquinazolin-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,95 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 7,63, 1,22 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,24, 1,22 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,02-7,02 (m, 1H), 4,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 236

- 55 ácido 1-butil-7-(butil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,36-7,55 (m, 4H), 7,09-7,13 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7,06 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 2H), 0,78-1,72 (m, 9H), 0,54 (t, J = 7,36 Hz, 3H).

Ejemplo 237

- 65 ácido 3-(3-(7-cloro-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-1-il)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,46 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m,

2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 3,16 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 238

5

ácido 7-(3-ciclohexilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,27 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 3H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,39-3,42 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 0,91-1,78 (m, 10H).

10

Ejemplo 239

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

15

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,14 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (t, J = 6,41 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H).

20

Ejemplo 240

ácido 7-(1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,14 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,35-7,53 (m, 5H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 241

ácido 7-(4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,76-8,78 (m, 2H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,36-7,56 (m, 5H), 7,14 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 4H), 1,25-1,26 (m, 4H).

Ejemplo 242

40

ácido 7-(1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,91 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,37-7,54 (m, 5H), 7,13-7,25 (m, 4H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H).

45

Ejemplo 243

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico

50

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,03 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,91 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 6H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,36 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 244

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1H-pirrolo(2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,58 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,31-8,32 (m, 2H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43-3,45 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 2H).

60

Ejemplo 245

ácido 7-(4-ciclohexilpiridin-3-il)-3-(3-fenoxipropil)-1H-indolo-2-carboxílico

65

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,09 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83-7,98 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 2H), 1,45-1,76 (m, 7H), 1,15-1,20 (m, 1H), 0,81-0,99 (m, 2H).

Ejemplo 246

ácido 7-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 4H), 7,19 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 247

ácido 7-(1-(carboximetil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,36-7,55 (m, 5H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,20-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 248

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-feniletil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,35-7,53 (m, 7H), 7,26 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,06 Hz, 3H).

Ejemplo 249

ácido 7-(1-bencil-3, 5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,57 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,06, 1,53 Hz, 1H), 7,26-7,52 (m, 8H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 6H).

Ejemplo 250

ácido 7-(2-(2-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,93 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,34-7,54 (m, 8H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 7,36, 1,84 Hz, 1H), 6,82-6,98 (m, 4H), 6,71-6,75 (m, 1H), 5,31 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,20-3,26 (m, 4H), 2,21-2,28 (m, 4H), 1,82-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 251

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,02 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,37-7,56 (m, 5H), 7,27 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 3,05, 1,83 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,39-3,42 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 2H).

Ejemplo 252

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 15,03 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,22 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,39-7,55 (m, 5H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H).

Ejemplo 254

ácido 7-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,53 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 6,87, 2,29 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 255

- 10 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 255A

- 15 4-(1-etoxi-1,3-dioxobutan-2-il)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-cloro-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 166C) (0,93 g), 3-oxobutanoato de etilo (0,849 g), *di*-terc-butil(2'-metilbifenil-2-il)fosfina (0,093 mg), K₃PO₄ (3,46 g) y acetato de paladio (II) (0,033 g) en tolueno (8 ml) se desgasificó tres veces mediante ciclos de vacío/nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 93 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 255B

4-(2-metoxi-2-oxoetil)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo

- 30 El EJEMPLO 255A (en bruto) en etanol (35 ml) se trató con KOH al 20 % (15 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Después de la adición de HCl concentrado, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trató con diazometano en CH₂Cl₂ y unas gotas de metanol. Después de cesar el burbujeo, los disolventes se evaporaron y el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (15:85 de EtOAc/Hex) para dar el EJEMPLO 255B puro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,14 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 255C

- 40 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 164G, sustituyendo el EJEMPLO 164F por el EJEMPLO 255B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,05 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,31-7,51 (m, 7H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,01 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 256

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,06 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,13-7,46 (m, 10H), 7,01 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 257

ácido 4-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,17-7,32 (m, 7H), 7,12 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 258

ácido 3-(3-(1H-indol-4-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 5H), 6,93-7,11 (m, 4H), 6,47-6,49 (m, 1H), 6,42 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,40-3,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 259

ácido 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,03 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 6H), 7,13 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 260

- 10 ácido 1-metil-3-(3-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,07 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,20 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 6,49 (d, J = 1,43 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

15

Ejemplo 261

ácido 7-(2-(4-etilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,56 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,34-7,54 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 6,67-6,80 (m, 4H), 4,11 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 6H), 2,11-2,18 (m, 2H), 1,85 (a, 4H), 0,98 (t, J = 7,52 Hz, 3H).

Ejemplo 262

25

ácido 7-(2-(4-isopropilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,34-7,54 (m, 5H), 6,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 5H), 4,10 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,11-2,44 (m, 6H), 1,85 (a, 4H), 0,99 (d, J = 6,75 Hz, 6H).

30

Ejemplo 263

ácido 7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,44-7,58 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 5H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 264

ácido 7-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,87 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,32, 2,44 Hz, 2H), 7,11-7,13 (m, 3H), 6,97-7,04 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (a, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 265

- 50 ácido 7-(3,5-dimetil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,24 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 7,39-7,55 (m, 4H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,22-4,29 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 2,20-2,26 (m, 8H), 1,93 (s, 3H).

55

Ejemplo 266

ácido 7-(3,5-dimetil-1-tetrahidrofuran-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,98 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,07-7,07 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,96-5,01 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,31-2,41 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

65

Ejemplo 267

ácido 7-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,86-8,00 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 7,17, 1,68 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 268

10

ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,99 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,25-8,28 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,38-7,55 (m, 5H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 1,96 (s, 3H).
- 15

Ejemplo 269

ácido 7-(4-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,10 (s, 1H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,05 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (t, J = 4,91 Hz, 1H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,90 (t, J = 8,13 Hz, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H).
- 25

Ejemplo 270

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,64-3,74 (m, 4H), 3,35 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 6H), 1,69-1,75 (m, 1H).

Ejemplo 271

ácido 7-(1-ciclopentil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,47 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 10H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,64-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 272

- 45 ácido 7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,34 (s, 1H), 8,23-8,26 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 4,09-4,23 (m, 5H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 273

- 55 ácido 7-(4-metil-2-(2-morfolin-4-iletotoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,11 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,10 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,39 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 2,93 (a, 2H), 2,73 (a, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 274

ácido 7-(4-metil-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,20 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,79

(d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 2,87-3,17 (m, 8H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 275

5

ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,25-8,29 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,56 (m, 5H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 5,29-5,46 (m, 2H), 4,28 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,66 (s, 3H).

10

Ejemplo 276

ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

15

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,27-3,39 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

20

Ejemplo 277

ácido 7-(1-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,47 (s, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,37-7,53 (m, 4H), 7,03-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,15-4,23 (m, 4H), 3,34-3,46 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 278

30

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-fenil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,00-7,17 (m, 7H), 6,89-6,95 (m, 4H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,34-3,46 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H).

35

Ejemplo 279

ácido 7-(4-metil-2-fenilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

40

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,29 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,15-7,28 (m, 5H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

45

Ejemplo 280

ácido 7-(4-metil-2-vinilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,22 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,16-6,29 (m, 2H), 5,47-5,49 (m, 1H), 4,22 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

50

Ejemplo 281

55

ácido 7-(4-metil-2-((1E)-prop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,24 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,16-6,29 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 15,65, 6,75 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 15,65, 1,53 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 3H).

60

Ejemplo 282

65 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,30 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

5 Ejemplo 283

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1H), 8,60-8,65 (m, 2H), 8,24-8,26 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 284

15 ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,20 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

Ejemplo 285

ácido 7-(4-metil-2-pentilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,23 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,35-1,40 (m, 2H), 0,88-0,99 (m, 4H), 0,58 (t, J = 7,06 Hz, 3H).

30 Ejemplo 286

ácido 7-(4-metil-2-propilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,30 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,37-3,40 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,39-1,49 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,36 Hz, 3H).

Ejemplo 287

40 ácido 7-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,12 (dd, J = 6,75, 5,22 Hz, 6H).

Ejemplo 288

50 ácido 7-(3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,43 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,89-2,94 (m, 1H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 6H), 0,96 (d, J = 6,75 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,06 Hz, 3H).

Ejemplo 289

ácido 7-(5-carboxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,61 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,06, 2,15 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,33-3,36 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 1,92 (s, 3H).

65

Ejemplo 290

ácido 7-(4-metil-2-(2-metilprop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,20 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,20 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

10 **Ejemplo 291**

ácido 7-(4-carboxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 5H), 7,02 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,16 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H).

Ejemplo 292

- 20 ácido 7-(2-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 3H), 2,12 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 0,66 (d, J = 6,44 Hz, 3H), 0,62 (d, J = 6,75 Hz, 3H).

Ejemplo 293

ácido 7-(4-metil-2,3-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,98, 5,22 Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

35

Ejemplo 294

ácido 7-(2-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,06, 2,15 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

45 **Ejemplo 295**

ácido 7-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,18 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 296

- 55 ácido 7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 296A

4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

60

Se trató 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,24 g) en CH₃CN (25 ml) con N-bromosuccinimida (3,92 g) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,61 (s, 1H), 4,27 (c, J = 6,75 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,06 Hz, 3H).

65

Ejemplo 296B

4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

- 5 El EJEMPLO 296A (2,33 g) en N,N-dimetilformamida se trató con NaH al 60 % (0,8 g) a 0 °C. Después de 10 minutos, a esta solución se añadió yodometano (1,703 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El tratamiento acuoso, seguido de secado, filtrado y cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 4,26 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,06 Hz, 3H).

Ejemplo 296C

(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol

- 15 El EJEMPLO 296B (1,43 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con LiAlH₄ 1 N en tetrahidrofurano (5,79 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 10 minutos. El tratamiento acuoso, seguido de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 4,91 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 296D

7-(3-(Hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de metilo

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 192A sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina por el EJEMPLO 296C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,06 (s, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,02, 1,83 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 296E

ácido 7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 175B sustituyendo el EJEMPLO 175A por el EJEMPLO 296D. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11,06 (s, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,02, 1,83 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 297

Ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 297A

4-Bromo-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol

- 50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 296B sustituyendo 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo por 5-metil-3-fenil-1H-pirazol. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7,46-7,56 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 297B

Éster etílico del ácido 7-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 Una mezcla de 1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1,89 g), 5,5'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (0,081 g) e (Ir(OMe)(COD))₂ (0,152 g) en hexanos (30 ml) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,66 g) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces mediante ciclos de vacío/nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 62 °C durante 12 horas. Después de este tiempo, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1:9 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,75 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 4,36 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 1,38 (s, 12H), 1,35 (c, J = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 297C

Éster metílico del ácido 7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 192 sustituyendo el EJEMPLO 43A y 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina por el EJEMPLO 297B y el EJEMPLO 297A, respectivamente.

Ejemplo 297D

5

Ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 279C (60 mg) y N-bromosuccinimida (32 mg) en acetonitrilo (2 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Después, este se hidrolizó con LiOH 1,0 N y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,22 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 5H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

10

Ejemplo 298

15

ácido 7-(1,3-dimetil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,96 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

20

Ejemplo 299

25

ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H).

30

Ejemplo 300

ácido 3-bromo-7-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)-4-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 15,8, 7,21 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 5H), 0,99-1,16 (m, 5H).

35

Ejemplo 301

40

ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,33 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 7,32, 1,53 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,89 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 4,85-4,87 (m, 1H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,19 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,71 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,02 Hz, 3H).

45

Ejemplo 302

50

ácido 7-(1,5-dimetil-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 296 (0,060 g), fenol (13 mg) y trifenilfosfina (48,8 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*terc*-butilo (34,3 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró y el residuo se hidrolizó en LiOH 1,0 N/dioxano. El ácido en bruto se purificó por HPLC RP para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,40 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

55

Ejemplo 303

60

ácido 7-(4-(anilino-carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,01 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 5H), 7,21-7,24 (m, 7H), 7,07 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31-3,35 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H).

65

Ejemplo 304

ácido 7-(3-((3-clorofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,41 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,84-6,95 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 305

10

ácido 7-(1,5-dimetil-3-((3-fenoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,34-7,54 (m, 6H), 6,95-7,18 (m, 6H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,29, 2,46 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,13, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 306

- 20 ácido 3-bromo-4-(2-((4-bromo-1-naftil)oxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,29 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (a, 2H), 3,12 (s, 3H).

Ejemplo 307

- 30 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,39 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,34 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 3,01-3,02 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 308

ácido 7-(3-(((5-cloropiridin-3-il)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 309

- 45 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,00 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,86-7,95 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 310

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-(feniltio)etil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,15 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 3,23-3,29 (m, 4H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 311

ácido 7-(3-((2-cianofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,94 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,23-8,24 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 4H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,07 (a, 1H), 4,83 (a, 1H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (t, J = 7,48

Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 312

5 ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,39 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 6,80-7,91 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56-3,57 (m, 2H), 3,34 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,99-3,05 (m, 4H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 313

15 ácido 3-bromo-7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 3,92 (a, 1H), 3,85 (a, 1H), 3,34 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 314

25 ácido 7-(1-(2-aminofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 3H), 7,68 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,07-7,20 (m, 4H), 6,91 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Ejemplo 315

30 ácido 7-(3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,01 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,37-7,55 (m, 6H), 7,96-7,05 (m, 2H), 5,18-5,27 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 316

40 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-3-vinil-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,92 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 5,47-5,53 (m, 2H), 4,41 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 3,86 (a, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 317

50 ácido 7-(4-((bencilamino)carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,22 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 6,14 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 8H), 7,00 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,21-4,23 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 318

60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenil-4-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,10 (t, J = 5,98 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 5H), 7,70 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 8H), 6,87-6,99 (m, 3H), 4,18 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,17-3,19 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,82 (a, 1H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,72-2,08 (m, 6H).

Ejemplo 319

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,35-3,39 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,08 (s, 6H).

Ejemplo 320

- 10 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,29 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 321

- 20 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 5,13-5,37 (m, 2H), 4,28 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 0,87 (t, J = 7,52 Hz, 3H).

Ejemplo 322

- 30 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,46-7,56 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,21-5,36 (m, 2H), 4,27 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,39-3,43 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,52 Hz, 3H).

Ejemplo 323

ácido 7-(2-cloro-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 7,06, 1,84 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,22 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 14,12 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,81 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,65-3,68 (m, 4H), 3,35-3,39 (m, 2H), 2,90-2,92 (m, 4H), 2,21-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 324

ácido 7-(5-isopropil-1-metil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,20 (s, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,06, 2,15 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,54-4,60 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,29 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,28-3,37 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 5H), 2,18-2,25 (m, 2H), 1,12 (d, J = 7,06 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,06 Hz, 3H).

Ejemplo 325

ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,20 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 2H), 4,69-4,82 (m, 2H), 4,19 (t, J = 6,29 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69-3,72 (m, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,97-2,99 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,75 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,06 Hz, 3H).

65

Ejemplo 326

ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (d, J = 5,22 Hz, 1H), 8,25-8,28 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 4,83-5,05 (m, 3H), 4,23 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

10 Ejemplo 327

ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 4H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,93-6,94 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,21 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 9,21 Hz, 2H), 5,50-5,69 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,64-3,66 (m, 7H), 3,35-3,43 (m, 2H), 2,90-2,92 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 2H), 1,47 (s, 3H).

20 Ejemplo 328

ácido 7-(2-etil-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 4H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,21 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 15,65 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,34 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,66-3,68 (m, 7H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,89-2,92 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,24-2,48 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,52 Hz, 3H).

30 Ejemplo 329

ácido 7-(4-metil-2-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,36 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,32, 1,53 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,26-3,37 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 330

40 ácido 7-(4-metil-6'-morfolin-4-il-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,11 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,03 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 3,32-3,39 (m, 10H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 331

50 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,84 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,46-7,62 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42-3,45 (m, 10H), 2,29-2,33 (m, 2H), 1,79 (s, 6H).

Ejemplo 332

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,27 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,03 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,64-2,81 (m, 7H), 2,07-2,11 (m, 6H).

Ejemplo 333

65 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,98 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,08 (s, 6H).

5 Ejemplo 334

ácido 7-(3-((4-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,43 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 3H), 6,87-6,90 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,38-3,10 (m, 4H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

15 Ejemplo 335

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-ilet)il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,04 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,23-4,33 (m, 4H), 3,36-3,40 (m, 2H), 2,84 (a, 4H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 8H).

Ejemplo 336

25 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-piperazin-1-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,40 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,34 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 3,15-3,19 (m, 8H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 337

35 ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,21 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,21 Hz, 2H), 5,50-5,65 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,37-3,53 (m, 6H), 2,86-2,95 (m, 4H), 2,23-2,30 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Ejemplo 338

45 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 4H), 2,85 (a, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,18-2,25 (m, 10H).

50 Ejemplo 339

ácido 7-(3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,38 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,78-6,89 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,45 (m, 4H), 3,34 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,94-2,97 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

60 Ejemplo 340

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,96 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 4,16-4,23 (m, 4H), 3,51 (a, 6H), 3,30-3,34 (m, 2H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 8H).

Ejemplo 341

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,98 (ddd, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,51 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 342

- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 343

ácido 7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,23 (td, 7,87 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 344

- 25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 345

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 346

ácido 7-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 347

ácido 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 348

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 349

- 65 ácido 7-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,17 (m, 3H), 2,24 (m, 2H).

5 Ejemplo 350

ácido 7-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 351

15 ácido 7-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 4,65 (septuplete, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 352

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 354

30 ácido 7-(2,5-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 355

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

45 Ejemplo 356

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 357

ácido 7-(2-metil-4-propoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

60 Ejemplo 358

ácido 7-(3-cianofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,71 (ddd, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 359

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,5,6-tetrametilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (ddd, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 360

- 10 ácido 7-(3-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 361**

ácido 7-(3-etinil-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 362

- 25 ácido 7-(5-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,76 (d, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (m, 2H).

30

Ejemplo 363

ácido 7-(2-isopropilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,25 (td, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,06 (dd, 6H).

Ejemplo 364

40

ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,82 (d, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

45

Ejemplo 365

ácido 7-(2-metil-5-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 3,39 (m, 7H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

- 55 **Ejemplo 366**

ácido 7-(2-metil-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,61 (td, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 367

- 65 ácido 7-(2-metil-5-(((2-fenilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (ddd, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

5 Ejemplo 368

ácido 7-(1H-indazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 369

15 ácido 7-(5-(((1S,4R)-biciclo(2,2,1)hept-2-ilmetil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).

Ejemplo 370

ácido 7-(2-metil-5-(((3-fenilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,93 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,73 (td, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (m, 5H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,81 (m, 2H).

30 Ejemplo 371

ácido 7-(2-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,97 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,07 (septuplete, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,04 (d, 6H).

Ejemplo 372

40 ácido 7-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

45 Ejemplo 373

ácido 7-(2-bencilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (m, 5H), 6,90 (dd, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 374

55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,6-triisopropilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 0,99 (dd, 12H).

Ejemplo 375

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,24

(m, 2H).

Ejemplo 376

5 ácido 7-(2-ciclopentilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,24 (td, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 377

ácido 7-(2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,41 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,24 (m, 2H), 2,14 (m, 2H).

Ejemplo 378

20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,91 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,38 (td, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 379

ácido 7-(4'-terc-butil-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,50 (m, 9H), 7,06 (ddd, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,12 (s, 9H).

Ejemplo 380

35 ácido 7-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 381

ácido 7-(5-(((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino)carbonil)-2,3,4-trimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 382

50 ácido 7-(2-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,43 (m, 7H), 7,15 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (c, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

Ejemplo 383

60 ácido 7-(2-metil-6-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (ddd, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ejemplo 384

65 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,15 (td, 3H), 6,85 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (c, 2H), 0,85 (t, 3H).

5 Ejemplo 385

ácido 7-(2-metil-6-tien-2-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,86 (ddd, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,93 (s, 3H).

Ejemplo 386

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,28 (dd, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,39 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 387

ácido 7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,24 (td, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,14 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,40 (m, 6H), 2,76 (m, 4H), 2,21 (m, 6H).

Ejemplo 388

30 ácido 7-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,39 (m, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,72 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 389

ácido 7-(2-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,65 (td, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 390

45 ácido 7-(2-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 391

55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,45 (m, 3H), 2,95 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,77 (dc, 2H), 1,10 (m, 3H), 0,31 (m, 1H).

60 Ejemplo 392

ácido 7-(3-((1S,4R)-2-hidroxibiciclo(2,2,1)hept-2-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,97 (m, 1H), 10,55 (s, 0,5H), 9,78 (s, 0,5H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 2,5H), 6,92 (m, 1,5H), 4,75 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,15 (d, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,50 (m, 6H).

Ejemplo 393

ácido 7-((1E)-1-etilbut-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 5,50 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,05 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 394

- 10 ácido 7-((Z)-2-carboxi-1-pentilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 15 3,07 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,23 (m, 6H), 0,76 (m, 3H).

Ejemplo 395

- 20 ácido 7-(5,7-dimetilpirazolo(1,5-a)pirimidin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,56 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 396

- 25 ácido 7-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 30 7,48 (m, 8H), 7,26 (ddd, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 397

- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,23 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,31 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,03 (t, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,63 (d, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,29 (m, 2H).

Ejemplo 398

- 40 ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)(piridin-2-il)amino)metil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 45 7,35 (dd, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,07 (td, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,94 (t, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,24 (m, 3H).

Ejemplo 399

- 50 ácido 7-(2-morfolin-4-il-6-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 400

- 60 ácido 7-(4-metoxi-2-fenil-1-benzofuran-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,21 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 401

- 65 ácido 4-fluoro-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,29 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,30 (dd, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 402

ácido 4-fluoro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 402A

7-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-fluoro-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-bromo-5-fluoroanilina (5 g) en etanol (17,5 ml) y HCl 1,6 M (50 ml) a -5 °C se trató con NaNO_2 2,5 M (10,5 ml). Después, se añadió acetato potásico 4,5 M (29,2 ml), seguido de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (3,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se calentó a 20 °C durante 1,5 horas, se extrajo con diclorometano, se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 67 ml de (H_2SO_4 /etanol, 17:50), se sometió a reflujo durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-20 % en hexanos. El producto se purificó adicionalmente mediante la trituración con etanol.

Ejemplo 402B

ácido 3-(7-bromo-2-(etoxicarbonil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)propanoico

A una mezcla del EJEMPLO 402A (2,3 g) en ácido acético (40 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, sucedió la precipitación del producto. Se añadió agua (50 ml) para inducir adicionalmente la precipitación. El sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío.

Ejemplo 402C

7-bromo-4-fluoro-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato

A una suspensión del EJEMPLO 402B (1,9 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borano-tetrahidrofurano 1 M (5,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de borano-tetrahidrofurano 1 M (2,0 ml) y se continuó agitando durante 3 horas. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El concentrado se disolvió en etanol caliente (30 ml) y 1 ml de HCl concentrado, y se agitó durante 1 hora. Sucedió la precipitación del producto. Se añadió agua (20 ml) para inducir adicionalmente la precipitación. El sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó.

Ejemplo 402D

7-bromo-4-fluoro-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla del EJEMPLO 402C (1,03 g), naftalen-1-ol (519 mg) y trifenilfosfina (905 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a -10 °C se añadió lentamente azodicarboxilato de di-terc-butilo (794 mg). Después de una hora, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-4% en hexanos.

Ejemplo 402E

ácido 4-fluoro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 402D (47 mg), ácido o-tolilborónico (19 mg), tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (4,6 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butil-fosfonio (3,5 mg), fluoruro de cesio (45,6 mg) y tetrahidrofurano (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron más cantidades de ácido o-tolilborónico (9,5 mg), tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (2,3 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butil-fosfonio (1,8 mg) y fluoruro de cesio (23 mg) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42 mg) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (ac.), se extrajo (3 x 5 ml) con acetato de etilo, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se suspendió en metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 50-95 %/ agua/ácido trifluoroacético al 0,1 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 403

ácido 7-(2-((2-adamantilamino)carbonil)-6-metilimidazo(1,2-a)piridin-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,22 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,39 (d, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,78 (m, 6H), 1,62 (m, 4H), 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 404

ácido 7-(1-(1-adamantil)-3-carboxi-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 9H), 1,75 (s, 6H).

Ejemplo 405

20 ácido 7-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (ddd, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,62 (m, 6H).

Ejemplo 406

ácido 7-(5-cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (dt, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,25 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 407

35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,2,4-trimetil-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,52 (m, 7H), 7,34 (m, 6H), 6,85 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 408

45 ácido 7-(7,8-dimetil-2-(1-metil-1-feniletil)imidazo(1,2-a)piridin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,50 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 7,16 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (s, 6H).

Ejemplo 409

ácido 7-1-(4-((2-fluorobenzoil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 410

60 ácido 7-(5-amino-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,03 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,22 (ddd, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,76 (m, 2H).

Ejemplo 411

ácido 7-(3-metil-1-(2-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 (s, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 412

- 10 ácido 7-(5-metil-1-(2-oxo-2-((2-feniletil)amino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,87 (td, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,49 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 413

- 20 ácido 7-(2-(1-adamantil)imidazo(1,2-a)piridin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,27 (cd, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,88 (m, 6H), 1,70 (m, 6H).

- 25 **Ejemplo 414**

ácido 7-(1,1-dioxido-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 415

- 35 ácido 7-(2-ciclohexil-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,54 (m, 5H), 1,33 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,82 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).

- 40 **Ejemplo 416**

ácido 7-(4-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (ddd, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,59 (m, 8H), 3,47 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 417

- 50 ácido 7-(1-metil-3,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 8H), 7,11 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 418

- 60 ácido 7-(*Z*)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-fenilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (m, 1H), 11,04 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 419

- 65 ácido 7-(1-bencil-2-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 5,07 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

5 Ejemplo 420

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 420A

10

1-bromo-2-(prop-1-inil)benceno

Se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (6 ml) a 1-bromo-2-etinilbenceno (1 g) en 20 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y la reacción se agitó 30 minutos. Se añadió $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (0,58 ml) y la reacción se agitó 30 minutos. La reacción se vertió en 20 ml de agua, se extrajo con 2 x 50 ml de éter y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró.

15

Ejemplo 420B

20

ácido 2-(prop-1-inil)fenilborónico

Se añadió n-butilitio 2,5 M (1,92 ml) al EJEMPLO 420A (850 mg) en 15 ml de tetrahidrofurano a -78°C . La reacción se agitó 1 minuto, se añadió trimetilborato (0,974 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se vertió en 20 ml de HCl 1 M, se extrajo con 3x 50 ml de éter y las capas orgánicas se concentraron. El material en bruto se recogió en 50 ml de NaOH 1 M y se enjuagó con 2 x 50 ml de éter. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado, se extrajo con 3 x 50 ml de éter y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se trituró en éter/hexano.

25

Ejemplo 420C

30

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Una suspensión del EJEMPLO 1C (0,034 g, 0,075 mmol), el EJEMPLO 420B (0,1 g, 0,68 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,004 g, 0,006 mmol) y solución de Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml, 1 mmol) en 3 ml de dimetoxietano/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (7/2/3) se calentó en condiciones de microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. (1 M, 0,4 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 7 ml). Las fases orgánicas se filtraron a través de un cartucho de secado (MgSO_4 , Alltech Asoc., 2 g) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 usando AcOH al 1 % en EtOAc como eluyente. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s a, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38-7,56 (m, 8H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,91 (s, 3H).

35

40

Ejemplo 421

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(feniletinil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

45

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (s a, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,40-7,58 (m, 8H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H), 6,89 (m, 3H), 4,21 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,26 (m, 2H).

Ejemplo 422

50

ácido 3,7-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s a, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,21 (dd, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,35-7,55 (m, 8H), 7,08 (d, 1H), 6,86-6,96 (m, 4H), 4,18 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,21 (m, 4H).

55

Ejemplo 423

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (s, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1, 1$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 6,8, 4,4$ Hz, 2H), 5,05 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

65

Ejemplo 424

ácido 1-(2-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,22-8,30 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 3H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 2H), 5,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,37-3,49 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

10 **Ejemplo 425**

ácido 1-(3-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,20-8,29 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,06-7,17 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82-6,96 (m, 4H), 6,04 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,43 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

20 **Ejemplo 426**

ácido 1-(4-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,21-8,29 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

30 **Ejemplo 427**

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,19-8,27 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,26-4,40 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,48-3,65 (m, 4H), 3,29-3,39 (m, 4H), 2,85 (s a, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (s a, 2H).

40 **Ejemplo 428**

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,22-8,32 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,39 (s a, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,44 (m, 4H), 2,72-2,86 (m, 4H), 2,17-2,30 (m, 2H), 1,93 (s, 3H).

50 **Ejemplo 429**

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,17-8,25 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,07-7,16 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 1H), 4,27-4,40 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,70-2,88 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 2,14-2,30 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).

60 **Ejemplo 430**

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,18-8,26 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,43-7,58 (m, 3H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,03-7,19 (m, 3H), 6,87-7,02 (m, 5H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 2,27 (ct, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 431

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).

10 **Ejemplo 432**

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,17-8,27 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,48-7,57 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,38 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 2H), 1,75 (s, 3H).

20 **Ejemplo 433**

ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,21-8,30 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22-2,36 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

30 **Ejemplo 434**

ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,09 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,19-8,30 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89-7,01 (m, 3H), 6,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,43 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

40 **Ejemplo 435**

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,04-7,15 (m, 4H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,62-6,72 (m, 2H), 5,55 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,31-3,51 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 4H).

50 **Ejemplo 436**

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,21-8,33 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 8H), 7,18 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 4H), 7,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,53-2,70 (m, 2H), 2,13-2,31 (m, 2H).

60 **Ejemplo 437**

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,22-8,31 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 6H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,21 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,97-7,15 (m, 4H), 6,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,79 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,29-3,52 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,53-2,71 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 2H).

Ejemplo 438

ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,23-8,34 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 3H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,79-3,01 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,17-2,35 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 3H), 1,59 (s, 3H).

10

Ejemplo 439

ácido 1-(2,6-diclorobencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 6,98-7,14 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,19-3,34 (m, 4H), 2,95 (s a, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 2H).

Ejemplo 440

ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,23-8,32 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 5,8, 3,4 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,01-7,14 (m, 4H), 6,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,86 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 2,81-2,97 (m, 2H), 2,52-2,70 (m, 4H), 2,16-2,31 (m, 2H).

Ejemplo 441

ácido 7-(6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,15-8,33 (m, 1H), 7,78-7,95 (m, 1H), 7,34-7,58 (m, 5H), 6,86-6,99 (m, 3H), 5,46 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 4H), 1,62-1,82 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 442

ácido 7-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,16-8,30 (m, 1H), 7,79-7,92 (m, 1H), 7,42-7,63 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 1H), 6,93-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 2H), 1,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 443

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(7-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,13-8,24 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,32-7,58 (m, 7H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,29 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 4H), 1,50-1,85 (m, 3H), 1,30-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 444ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-triciclo(4,3,1,1^{3,8})undec-4-en-4-il-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,12-8,32 (m, 1H), 7,72-7,93 (m, 1H), 7,27-7,62 (m, 5H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,30-6,42 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,11-2,26 (m, 4H), 1,70-2,06 (m, 11H).

Ejemplo 445

65 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,17-8,26 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 5H), 6,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,65-6,77 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,73-3,07 (m, 2H), 2,24-2,44 (m, 2H), 2,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,38-2,05 (m, 6H).

5 Ejemplo 446

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,19-8,36 (m, 1H), 7,77-7,97 (m, 1H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,22-3,33 (m, 2H), 2,12-2,31 (m, 3H), 1,91-2,05 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 3H), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

15 Ejemplo 447

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo(2,2,1)hept-2-en-2-il)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,16-8,27 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 2,54 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,07-1,19 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo 448

25 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,21-8,37 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,58 (m, 8H), 7,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 2H), 2,09-2,23 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 449

ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,51 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,23-8,38 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,57 (m, 7H), 7,15-7,27 (m, 2H), 6,94-7,04 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 3,07-3,36 (m, 4H), 2,71-2,87 (m, 4H), 2,17 (s, 2H).

40 Ejemplo 450

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14-8,30 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,59 (m, 8H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,45-4,78 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 3H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 451

50 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,15-8,33 (m, 1H), 7,76-7,95 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,23-7,47 (m, 11H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 2H).

55 Ejemplo 452

ácido 7-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,06-8,34 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,30-7,56 (m, 12H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,27-3,31 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H).

Ejemplo 453

65 ácido 7-(1-(2-(1-naftiloxi)etil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,14-8,30 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28-7,54 (m, 8H), 7,18 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,15-2,26 (m, 2H).

5

Ejemplo 454

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(fenoximetil)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,01 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,09-8,34 (m, 1H), 7,72-7,94 (m, 1H), 7,41-7,58 (m, 5H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 4H), 7,00 (dd, $J = 6,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,87-6,96 (m, 5H), 6,79-6,87 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 455

15

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,17-8,32 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,29-7,58 (m, 7H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 2H).

Ejemplo 456

25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,10-8,33 (m, 1H), 7,80-7,98 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34-7,56 (m, 8H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,16-2,32 (m, 2H).

Ejemplo 457

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,09-8,41 (m, 1H), 7,82-8,01 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 6,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,56-3,75 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 2H).

40

Ejemplo 458

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,05-8,32 (m, 1H), 7,80-7,98 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34-7,56 (m, 7H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 4H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H).

Ejemplo 459

ácido 3-(3-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,20-7,36 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,04-2,12 (m, 5H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 460

60 ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,91 (s a, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,19-7,37 (m, 4H), 7,01-7,14 (m, 3H), 6,51-6,61 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 8H).

Ejemplo 461

ácido 7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,22-8,29 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,33-7,59 (m, 5H), 6,84-7,00 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Ejemplo 462

- 10 ácido 3-(3-(2-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,16-7,36 (m, 4H), 7,02-7,16 (m, 3H), 6,58-6,68 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,99-4,04 (m, 4H), 3,49-3,75 (m, 6H), 3,23-3,28 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 5H), 2,05 (s, 3H).

15

Ejemplo 463

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 7,09-7,22 (m, 4H), 7,00-7,07 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,18-3,34 (m, 6H), 2,73-2,81 (m, 4H), 2,09-2,19 (m, 2H).

Ejemplo 464

- 25 ácido 1-(2-morfolin-4-iletil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (s a, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,59-6,65 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,19-3,35 (m, 10H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,55-2,89 (m, 10H), 2,00-2,14 (m, 3H), 1,56-1,85 (m, 5H).

30

Ejemplo 465

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s a, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,23-8,28 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 2H).

Ejemplo 466

ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s a, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,30-6,35 (m, 2H), 6,25-6,28 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00-2,11 (m, 5H).

Ejemplo 467

- 50 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,61 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 6H), 2,73-2,82 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,63-1,80 (m, 4H).

55

Ejemplo 468

ácido 3-(3-(3-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,21-6,29 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,23-3,39 (m, 4H), 2,85-2,98 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 10H).

Ejemplo 469

- 65 ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 469A

7-bromo-3-(3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 5 Una suspensión de 7-bromo-3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 1C) (0,9 g), 5-metilbenceno-1,3-diol (1,028 g), trifenilfosfina (0,868 g), azodicarboxilato de dibencilo (0,762 g) y tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida gel de sílice, (Analogix, SF65-200 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexano.

10

Ejemplo 469B

7-bromo-3-(3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 15 Una suspensión del EJEMPLO 469A (0,067 g), 3-ciclohexilpropan-1-ol (0,22 g), trifenilfosfina (0,081 g), azodicarboxilato de dibencilo (0,071 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La muestra se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, (Analogix, SF25-40 g) eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano.

Ejemplo 469C

ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 164G, sustituyendo el EJEMPLO 164F por el EJEMPLO 469B. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,24-6,35 (m, 3H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,15-2,28 (m, 8H), 1,61-1,79 (m, 7H), 1,09-1,35 (m, 6H), 0,83-0,96 (m, 2H).

Ejemplo 470

30

ácido 3-(3-(3-(3-(2-carboxi-1H-indol-3-il)propoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,31-7,44 (m, 4H), 7,12-7,23 (m, 4H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,15-6,32 (m, 3H), 3,86-3,94 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 5H), 3,14-3,20 (m, 4H), 2,71-2,81 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 4H).

Ejemplo 471

ácido 7-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

40

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66-8,77 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,36-7,56 (m, 7H), 7,01 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 473

45

ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,47 (s a, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,25-8,31 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69-6,81 (m, 4H), 6,20 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 2H), 2,88-3,05 (m, 2H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,22-2,33 (m, 2H).

Ejemplo 474

55

ácido 7-(1,1'-bi(ciclohexan)-2-en-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,92-7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,90-5,97 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,02-2,26 (m, 4H), 1,58-1,82 (m, 4H), 1,38-1,57 (m, 4H), 1,12-1,37 (m, 3H), 0,80-1,11 (m, 5H), 0,58-0,71 (m, 1H).

Ejemplo 475

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s a, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,40

(s, 3H).

Ejemplo 476

5 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s a, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,37-7,58 (m, 4H), 7,08-7,34 (m, 4H), 6,80-6,99 (m, 4H), 6,24-6,33 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,35-3,49 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 2H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 477

ácido 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,74 (s a, 1H), 10,96 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,23-3,30 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 6H), 2,05-2,14 (m, 8H).

Ejemplo 478

20 ácido 7-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,13 (d, 5H), 6,54 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 2,00-2,13 (m, 8H).

Ejemplo 479

ácido 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,15-2,20 (m, 6H), 2,02-2,10 (m, 8H).

Ejemplo 480

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39-8,44 (m, 1H), 8,21-8,28 (m, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,36-7,65 (m, 5H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,86-6,99 (m, 4H), 5,45 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo 481

ácido 6-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,25-7,42 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 482

50 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s a, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,99 (t, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,06-6,12 (m, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 483

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23-8,30 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,31-7,49 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 2H), 5,00-5,13 (m, 1H), 4,66-4,81 (m, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,07-3,30 (m, 2H), 2,65-2,86 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 484

65 ácido 3-(3-(3,5-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,17-7,33 (m, 4H), 6,99-7,13 (m, 3H), 6,93-6,96 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,00-2,10 (m, 5H).

Ejemplo 485

ácido 1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22-8,25 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,22-7,43 (m, 5H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

Ejemplo 486

ácido 1-metil-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22-8,29 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,34-3,40 (m, 5H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 4H), 2,18-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 487

ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s a, 1H), 8,21-8,29 (m, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,76-7,92 (m, 2H), 7,34-7,59 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,02-7,23 (m, 4H), 6,86-7,01 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H).

Ejemplo 488

ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26-8,31 (m, 1H), 7,91-8,09 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 6,93-7,19 (m, 7H), 6,84 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,80-2,99 (m, 2H), 2,53-2,66 (m, 4H), 2,16-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 489

ácido 7-((E)-2-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1 H), 8,18-8,23 (m, 1 H), 7,92-8,03 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,32-7,63 (m, 7H), 7,17-7,32 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,02-6,12 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,57-1,85 (m, 5H), 1,11-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 490

ácido 7-(2-(3-carboxifenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 491

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-3-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,72-8,76 (m, 2H), 8,04-8,25 (m, 4H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,26-7,62 (m, 9H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 492

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,52 (s a, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 4H), 7,48-7,60 (m, 4H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H).

Ejemplo 493

ácido 7-(2-(3-((4-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 11,37 (s, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,42-7,57 (m, 4H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,94-3,00 (m, 2H), 2,63-2,92 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 1,39-1,75 (m, 3H), 0,93-1,13 (m, 2H), 0,90 (d, 3H).

Ejemplo 494

- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((2-pirrolidin-1-ilet)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s a, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,56-3,69 (m, 4H), 2,95-3,12 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 495

- 20 ácido 7-(2-(3-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s a, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,62-8,69 (m, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,47-7,59 (m, 4H), 7,33-7,47 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,97-4,05 (m, 2H), 3,50-3,71 (m, 6H), 3,06-3,21 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 496

ácido 7-(2-(3-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s a, 1H), 11,41 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H), 8,19-8,27 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,33-7,47 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,84-6,94 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,21-3,30 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 497

- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s a, 1H), 12,59 (s a, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,13-8,27 (m, 3H), 7,95-8,07 (m, 3H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,60-7,77 (m, 6H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 498

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-4-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s a, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,81-8,88 (m, 2H), 8,15-8,27 (m, 3H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 5H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 499

- 50 ácido 7-((E)-2-(3-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (s a, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,12-8,27 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,26-7,47 (m, 5H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 500

- 60 ácido 7-((E)-2-(3-((ciclohexilamino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s a, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,13-8,26 (m, 3H), 8,05-8,09 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (d, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,73-3,85 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,26-1,38 (m, 6H).

Ejemplo 501

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((2-fenoxietil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s a, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 8,10-8,27 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,22-7,41 (m, 4H), 6,85-7,07 (m, 5H), 4,11-4,21 (m, 4H), 3,63-3,71 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 502

- 10 ácido 7-((E)-2-(3-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s a, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,13-8,27 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,58-7,83 (m, 5H), 7,42-7,57 (m, 4H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 503

- 20 ácido 7-((E)-2-(3-((4-bencilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s a, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,12-8,28 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,59-7,81 (m, 4H), 7,41-7,57 (m, 4H), 7,13-7,40 (m, 8H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,41-4,59 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,51-3,69 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,67-2,82 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H), 1,63-1,90 (m, 3H), 1,08-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 504

- 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,17-8,25 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42-7,56 (m, 4H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,24 (t, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 505

ácido 7-((E)-2-(3-((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,11-1,85 (m, 5H), 0,84 (d, 3H).

Ejemplo 506

- 45 ácido 7-2-(3-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s a, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,77 (s a, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,29-7,58 (m, 7H), 7,07 (d, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,59 (t, 6H), 3,55 (t, 2H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 507

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s a, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,35-7,47 (m, 6H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 508

- 60 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-3-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,18-8,27 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,71-7,82 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 6H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H).

Ejemplo 509

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,09 (s a, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,00-8,27 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,47-7,76 (m, 6H), 7,09-7,46 (m, 10H), 7,02 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 510

- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,09 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 5H), 7,22-7,56 (m, 10H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H).

15

Ejemplo 511

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s a, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,19-8,27 (m, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,64-7,75 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,18-7,55 (m, 12H), 7,01 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,41-6,56 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 512

25

ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-4-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s a, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,15-8,26 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 3H), 7,68-7,76 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,32-7,56 (m, 8H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H).

30

Ejemplo 513

ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-3-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,95 (s a, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,30-7,56 (m, 11H), 7,10 (d, 1H), 6,84-6,95 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 514

- 40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s a, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 6,83-7,32 (m, 12H), 4,16 (t, 2H), 3,19-3,26 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H).

45

Ejemplo 515

ácido 7-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s a, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,13-8,24 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,28-7,57 (m, 8H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,17-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 516

- 55 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-2-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,08 (s a, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,06-8,24 (m, 3H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,28-7,62 (m, 13H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,14-2,27 (m, 2H).

- 60 **Ejemplo 517**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s a, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,68-7,80 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 518

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-feniletil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,24-7,41 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 519

10

ácido 7-(2-(2-clorofenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s a, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,34-7,56 (m, 7H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,99-3,07 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 520

20

ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,31-7,55 (m, 10H), 7,10 (d, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 521

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(2-feniletil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s a, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,20-8,26 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,42-7,57 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,09-7,30 (m, 9H), 7,04 (d, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,82-2,93 (m, 6H), 2,15-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 522

35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s a, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,08-7,31 (m, 9H), 7,05 (d, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 523

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2-cianoquinolin-8-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 524

50 ácido 3-(3-((2-acetil-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 2H), 10,87 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,24 (t, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 525

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 12,86 (s, 2H), 10,85 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,71 (m, 3H), 3,98 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,07 (m, 5H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 526

65 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3-difluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,32 (d, 1H),

7,09 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,24 (m, 5H).

Ejemplo 527

5 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,26 (m, 3H), 2,10 (m, 3H), 2,03 (m, 2H).

10 Ejemplo 528

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-metil-3-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 2H), 10,86 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 529

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (m, 2H), 10,86 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,10 (m, 3H).

Ejemplo 530

25 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,09 (m, 3H).

Ejemplo 531

ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 Ejemplo 531A

7-bromo-3-(3-oxopropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

40 A una solución de 7-bromo-3-(4-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 1C) (3,4 g) y trietilamina (8,5 ml) en diclorometano (100 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml), enfriada a 0 °C, se añadió piridin-2-sulfonato (9,54 g). La mezcla se agitó durante 3 horas y se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con HCl al 5 %, agua y salmuera. Después de secar las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, el filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano.

45 Ejemplo 531B

7-bromo-3-(3-(etil(naftalen-1-il)amino)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

50 A una solución del EJEMPLO 531A (130 mg) y N-etilnaftalen-1-amina (82 mg) en diclorometano (3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,35 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1500 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración del filtrado, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano.

55 Ejemplo 531C

ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 A una mezcla del EJEMPLO 531B (192 mg) y ácido 2-clorofenilborónico (76 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (19 mg), tetrafluoroborato de tri-*t*-butil-fosfonio (12 mg) y fluoruro de cesio (200 mg). La mezcla se purgó con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la mezcla y la purificación en columna del material en bruto (acetato de etilo al 5 % en hexano) proporcionaron el compuesto del título. Una porción de este material (50 mg) se disolvió en 1:1 de tetrahidrofurano/metanol con unas gotas de agua y se hidrolizó con LiOH. La purificación posteriormente mediante HPLC RP proporcionó el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 532

5 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,74 (m, 6 H), 3,49 (t, 2H), 3,16 (t, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,07 (m, 3H).

Ejemplo 533

15 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,20 (dd, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,08 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 4,36 (m, 6 H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (m, 3H), 1,59 (m, 8H).

Ejemplo 534

20 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,14 (m, 2H), 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 535

30 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,46 (m, 2H), 3,18 (m, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,68 (m, 6H).

Ejemplo 536

ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,44 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,14 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,65 (m, 6H), 1,02 (d, 3H).

Ejemplo 537

45 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,28 (m, 5 H), 7,10 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,15 (m, 7 H), 2,61 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69 (m, 5H).

Ejemplo 538

50 ácido 3-(4-(8-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,03 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 5H).

Ejemplo 539

ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,08 (m, 6 H), 2,06 (s, 3H), 1,63 (m, 4H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 540

65 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,07 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,77 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 541

ácido 3-(4-(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,47 (m, 2H), 3,22 (m, 6 H), 2,75 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 0,96 (d, 3H).

Ejemplo 542

ácido 3-(4-(3-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,39 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,44 (m, 2H), 3,25 (m, 8 H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 543

ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,55 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 544

ácido 4-metoxi-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,06 (m, 3H).

Ejemplo 545

ácido 3-(3-(((1R,4S)-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,28 (m, 5 H).

Ejemplo 546

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 546A

A una solución de 3',6'-dihidroxibenzonorborno (3,52 g) e imidazol (1,36 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió gota a gota una solución de t-butilclorodimetilsilano (3,01 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la concentración del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con HCl al 5 %, agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar el producto.

Ejemplo 546B

A una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (326 mg) y el EJEMPLO 546A (290 mg) y trifenilfosfina (315 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (276 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La concentración del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 10 % en hexano) dieron el producto.

Ejemplo 546C

A una mezcla del EJEMPLO 1C (310 mg) y ácido 2-toluenoborónico (84 mg) en dimetoxietano (20 ml) y etanol (10 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg) y fluoruro de cesio (236 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 4 horas. Después de este tiempo, el disolvente se concentró al vacío y el

residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5 % en hexano) proporcionaron el producto.

5 Ejemplo 546D

7-(2-metilfenil)-3-(3-((8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 10 A una mezcla del EJEMPLO 546C (85 mg) en piridina (2 ml) a 0 °C se añadió anhídrido triflico (120 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre éter etílico (300 ml) y HCl acuoso al 5 % (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración del filtrado, el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Ejemplo 546E

7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

- 20 A una solución del EJEMPLO 546D (80 mg) en tetrahidrofurano y metanol (40 ml, 1:1) se añadió hidróxido de paladio al 10 % (40 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de 0,21 MPa (30 psi) de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se hidrolizó con LiOH/tetrahidrofurano/metanol/H₂O. El producto se purificó por HPLC de fase inversa.

25 Ejemplo 546F

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 164G, sustituyendo el EJEMPLO 164F por el EJEMPLO 546E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,45 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,07 (m, 5H), 1,87 (m, 2H), 1,30 (m, 7H).

Ejemplo 547

ácido 3-(3-((4-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

40 Ejemplo 548

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitro-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (m, 1H), 10,51 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 549

ácido 3-(3-((3-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (m, 1H), 10,50 (m, 1H), 9,65 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 550

ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,86 (m, 4H).

Ejemplo 551

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,05 (m, 5H), 1,86 (m, 4H).

Ejemplo 552

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitroso-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,72 (m, 5H), 7,27 (m, 4H), 7,04 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 553

- 10 ácido 3-(3-((5-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (m, 1H), 10,46 (m, 1H), 9,99 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,06 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 554**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-trifluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (m, 1H), 10,47 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,12 (m, 8H), 4,10 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 555

- 25 ácido 3-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (m, 1H), 10,45 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 556

- 30 ácido 3-(3-((8-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (m, 1H), 9,56 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,33 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

35

Ejemplo 557

ácido 3-(3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 12,88 (m, 1H), 10,48 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 558

- 45 ácido 3-(3-(2-bromo-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (m, 1H), 10,46 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

- 50 **Ejemplo 559**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-vinilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (m, 1H), 10,47 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 5,81 (dd, 1H), 5,53 (dd, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 560

- 60 ácido 3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (m, 1H), 10,51 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).

Ejemplo 561

- 65 ácido 3-(3-(2-amino-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,73 (m, 3H), 4,04 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 562

ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,43 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,61 (m, 6H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 563

ácido 3-(3-((6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 563A

3-(3-(6-aminonaftalen-1-iloxi)propil)-7-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 7-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 1C) (100 mg), 6-aminonaftalen-1-ol (98 mg) y trifenilfosfina, soportada por polímero (204 mg 0,613 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (141 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 563B

ácido 3-(3-((6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 563A (45 mg), ácido o-tolilborónico (15,7 mg), K₂CO₃ (1 M, 0,17 ml) y dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (7,2 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (2,2 ml), etanol (0,6 ml) y agua (0,9 ml) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución diluida de ácido trifluoroacético metanol y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de DMSO y metanol (1:1) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC RP para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 10,43 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,90 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 6,75 Hz, 1 H), 7,31-7,34 (m, 2 H), 7,18-7,29 (m, 5 H), 7,02-7,11 (m, 5 H), 6,64 (d, *J* = 7,67 Hz, 1 H), 4,15 (t, *J* = 5,98 Hz, 2 H), 2,49-2,53 (m, 2 H), 2,17-2,25 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H).

Ejemplo 564

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 564A

7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (Paul et al. J. Am. Chem. Soc. 2006,128, 15552-15553) (1,6 g), tetrafluoroborato de tri-(*t*-butil)fosfonio (0,074 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,116 g) y fluoruro de cesio (2,313 g) se añadió orto-yodotolueno (0,781 ml), después dioxano (200 ml) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se purgó inmediatamente con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cantidades adicionales de (dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,116 g), orto-yodotolueno (0,781 ml), CsF (2,313 g) y tetrafluoroborato de tri-(*t*-butil)fosfonio (0,074 g) al mismo tiempo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano al 0-100 % en hexano, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 564B

3-yodo-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una solución del EJEMPLO 564A (944 mg, 3,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1-yodopirrolidina-2,5-diona (798 mg, 3,55 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se cargó directamente en una columna ultrarrápida, eluyendo en primer lugar con hexano y después con hexano al 0-50 % en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 564C

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 A una solución del EJEMPLO 564B (180 mg) y 1-(prop-2-iniloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (165 mg) en trietilamina (5 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18,71 mg) y yoduro de cobre (I) (4,23 mg). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano, para proporcionar 3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH
- 10 acuoso en tetrahidrofurano y metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) 7,76 (dd, J=7,98, 1,23 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 6,75, 2,46 Hz, 1 H), 7,34-7,40 (m, 2 H), 7,27-7,31 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 7,98 Hz, 1 H), 7,13-7,19 (m, 3 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 4,97 (t, J = 3,99 Hz, 1 H), 4,52-4,71 (m, 2 H), 2,79-2,90 (m, 1 H), 2,68-2,78 (m, 1 H), 2,14-2,21 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,91-2,06 (m, 2 H), 1,73-1,84 (m, 1 H).

15 **Ejemplo 565**

ácido 3-(3-((6-(acrililamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 565A

- 20 A una mezcla de 7-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1 gmmol), 6-aminonaftalen-1-ol (0,732 g), trifenilfosfina, soportada por polímero (1,230 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió azodicarboxilato de di-t-butilo (1,059 g, 4,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó extensamente con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó
- 25 mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (20:1) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 565B

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el EJEMPLO 564A sustituyendo 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo por ácido o-tolilborónico y orto-yodotolueno por el EJEMPLO 565A, respectivamente.

Ejemplo 565C

- 35 ácido 3-(3-((6-(acrililamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

- A una mezcla del EJEMPLO 565B (62,8 mg), ácido acrílico (9,91 µl) y metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 54,9 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió trietilamina (36,6 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano, para proporcionar 3-(3-(6-acrilamidonaftalen-1-iloxi)propil)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en tetrahidrofurano y metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, metanol -d₄) δ 8,22-8,25 (m, 2 H), 7,68 (dd, J = 5,95, 3,20 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,15, 2,14 Hz, 1 H), 7,25-7,37 (m, 6 H), 7,05-7,08 (m, 2 H), 6,74 (dd, J = 6,10, 2,44 Hz, 1 H), 6,46-6,55 (m, 1 H), 6,38-6,44 (m, 1 H), 5,80 (dd, J = 10,07, 1,83 Hz, 1 H), 4,20 (t, J = 5,95 Hz, 2 H), 3,40-3,56 (m, 2 H), 2,34 (t, J = 6,71 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H).
- 45

Ejemplo 566

- 50 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((6-(propionilamino)-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (500 MHz, metanol -d₄) 8,21 (d, J=9,15 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 6,26, 2,90 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 9,15, 2,14 Hz, 1 H), 7,24-7,37 (m, 6 H), 7,04-7,07 (m, 2 H), 6,71 (dd, J = 5,03, 3,51 Hz, 1 H), 4,19 (t, J = 5,95 Hz, 2 H), 3,42-3,49 (m, 2 H), 2,45 (c, J=7,63 Hz, 2 H), 2,29-2,37 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,25 (t, J=7,63 Hz, 3 H).
- 55

Ejemplo 567

- 60 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- Una mezcla del EJEMPLO 564 (50 mg) y Ni Raney (húmedo, 240 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 30 °C durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración. Al filtrado se añadió NaOH al 10 % (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche y se acidificó con HCl. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo al 10 %-100 % en solución acuosa al 0,1 % de TFA durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, metanol -d₄)
- 65

δ 7,69 (dd, $J=7,98$, 1,23 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 3 H), 7,27-7,30 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 3 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 4,43 (t, $J = 4,60$ Hz, 1 H), 3,71-3,76 (m, 1 H), 3,59-3,65 (m, 1 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 2,79-2,86 (m, 1 H), 2,67-2,75 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,94-2,06 (m, 4 H), 1,85-1,93 (m, 1 H), 1,69-1,77 (m, 1 H).

5 Ejemplo 568

ácido 3-((6-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (500 MHz, diclorometano- d_2) 8,49 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 9,76$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 7,27-7,38 (m, 7 H), 7,16-7,21 (m, 2 H), 7,12 (s, 2 H), 6,64 (dd, $J = 5,80$, 2,75 Hz, 1 H), 4,19 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,46 (t, $J = 7,48$ Hz, 2 H), 2,32-2,38 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H).

Ejemplo 569

15 ácido 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 13,50 (s, 1 H), 8,21-8,24 (m, 1 H), 7,89-7,92 (m, 1 H), 7,63 (dd, $J = 7,98$, 1,23 Hz, 1 H), 7,49-7,57 (m, 4 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,24 (t, $J = 7,67$ Hz, 2 H), 7,14 (t, $J = 7,52$ Hz, 1 H), 7,01-7,04 (m, 2 H), 6,61-6,65 (m, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 5,29 (d, $J = 15,96$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J = 16,26$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H).

Ejemplo 570

25 ácido 3-((2,3,4,5,6,7,8-heptafluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,84 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 3,97$ Hz, 2 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,05 (d, $J = 6,71$ Hz, 1 H), 4,29 (t, $J = 6,41$ Hz, 2 H), 3,25-3,29 (m, 2 H), 2,14-2,20 (m, 2 H), 2,05 (s, 3H).

30 Ejemplo 571

ácido 3-(3-(1-benzotien-7-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,91 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 5,49$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 7,45-7,48 (m, 2 H), 7,25-7,33 (m, 4 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,08 (t, $J = 7,48$ Hz, 1 H), 7,02-7,04 (m, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 4,23 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H), 3,27-3,32 (m, 2 H), 2,14-2,20 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H).

Ejemplo 572

40 ácido 3-(3-(4-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 8,28 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,61-7,69 (m, 3 H), 7,33 (d, $J = 3,66$ Hz, 2 H), 7,24-7,29 (m, 1 H), 7,19-7,23 (m, 2 H), 7,02-7,08 (m, 2 H), 6,84 (dd, $J = 8,54$, 3,97 Hz, 1 H), 4,19 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 2,20-2,26 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H).

45 Ejemplo 573

ácido 3-(3-(8-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

50 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,46 (s, 1 H), 7,69-7,72 (m, 2 H), 7,42-7,52 (m, 3 H), 7,33 (d, $J = 3,66$ Hz, 2 H), 7,21-7,29 (m, 3 H), 7,02-7,07 (m, 2 H), 6,97 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 4,15 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H), 3,32-3,36 (m, 2 H), 2,16-2,22 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H).

Ejemplo 574

55 ácido 3-(3-(5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico

60 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,43 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 8,54$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 7,57-7,59 (m, 1 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,36 (dd, $J = 10,98$, 7,63 Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 3,66$ Hz, 2 H), 7,25-7,29 (m, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H), 7,01-7,04 (m, 2 H), 4,23 (t, $J = 6,10$ Hz, 2 H), 3,22-3,31 (m, 2 H), 2,21-2,27 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H).

Ejemplo 575

65 ácido 7-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 12,87 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,29$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 7,98$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 6,90$ Hz, 1 H), 7,32-7,47 (m, 5 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 6,99-7,05 (m, 2 H), 6,88 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 5,03 (t, $J = 8,13$ Hz, 2 H), 4,18 (t, $J = 5,83$ Hz, 2 H), 2,63-2,70 (m, 1 H), 2,38-2,46 (m, 2 H), 1,00 (d, $J = 6,75$ Hz, 3 H), 0,93 (d, $J = 6,75$ Hz, 3 H).

5

Ejemplo 576

ácido 7-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,09 (d, $J = 8,90$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,29$ Hz, 1 H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 7,36-7,47 (m, 3 H), 7,09-7,31 (m, 5 H), 6,99-7,04 (m, 1 H), 6,88-6,91 (m, 2 H), 5,02 (t, $J = 7,21$ Hz, 2 H), 4,20 (t, $J = 5,68$ Hz, 2 H), 2,38-2,45 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H).

Ejemplo 577

15

ácido 3-(3-((5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,51 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 6,75$ Hz, 1 H), 7,56-7,60 (m, 1 H), 7,46-7,53 (m, 2 H), 7,36 (dd, $J = 11,05, 6,75$ Hz, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 4,23 (t, $J = 6,14$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,33-3,37 (m, 2 H), 2,19-2,27 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H).

Ejemplo 578

25

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (d, $J = 6,44$ Hz, 2 H), 8,23-8,28 (m, 1 H), 7,83-7,90 (m, 2 H), 7,45-7,57 (m, 3 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,12-7,18 (m, 1 H), 6,90-6,96 (m, 4 H), 5,79 (d, $J = 18,41$ Hz, 1 H), 5,58 (d, $J = 18,10$ Hz, 1 H), 4,28 (t, $J = 5,98$ Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,39-3,46 (m, 2 H), 2,25-2,33 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H).

Ejemplo 579

30

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,43 (d, $J = 4,30$ Hz, 1 H), 8,24-8,27 (m, 1 H), 7,86-7,89 (m, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,06$ Hz, 1 H), 7,74 (t, $J = 8,29$ Hz, 1 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 6,92 (d, $J = 7,36$ Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 7,06, 0,92$ Hz, 1 H), 6,31 (d, $J = 7,67$ Hz, 1 H), 5,73 (d, $J = 18,10$ Hz, 1 H), 5,49 (d, $J = 17,49$ Hz, 1 H), 4,26 (t, $J = 6,14$ Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,36-3,44 (m, 2 H), 2,24-2,31 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H).

Ejemplo 580

40

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

Ejemplo 580A

45

3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

50 A una mezcla de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (EJEMPLO 1C) (1,605 g) y 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,838 g) en tolueno (25 ml) se añadió diacetoxipaladio (0,080 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,291 g) y K_3PO_4 (2,259 g). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. Se añadió gel de sílice (25 g) y la mezcla se secó cuidadosamente con vacío doméstico durante una noche. El polvo de gel se cargó sobre una columna ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 580B

55

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

60 Una mezcla del EJEMPLO 580A (90 mg), bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (47,3 mg) y carbonato de cesio (183 mg) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano-metanol y se añadió NaOH al 10 %. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO y metanol. La solución se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo al 10 %-100 % en una solución acuosa al 0,1 % de TFA durante 60 minutos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,55 (d, $J = 5,22$ Hz, 1 H), 8,23-8,28 (m, 1 H), 7,85-7,90 (m, 1 H), 7,80-7,85 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 3 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,19 (d, $J = 7,67$ Hz, 1 H), 7,10-

65

7,15 (m, 1 H), 6,92 (t, $J = 7,67$ Hz, 2 H), 5,65 (d, $J = 17,49$ Hz, 1 H), 5,44 (d, $J = 17,80$ Hz, 1 H), 4,26 (t, $J = 5,98$ Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,35-3,49 (m, 2 H), 2,24-2,32 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H).

Ejemplo 581

5 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indol

Ejemplo 581A

10 7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

A una solución de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (2,39 g, preparada de una manera similar a la descrita en el presente documento) en N,N-dimetilamida (20 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,0 g) y Cs_2CO_3 (5,16 g). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua (x 3) y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración dio el Ejemplo 581A.

Ejemplo 581B

20 7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxamida

A una solución del EJEMPLO 581A (1 g) en cloruro de oxalilo (10 ml) se añadieron unas gotas de N,N-dimetilamida. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió a $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ concentrado (30 ml) y enfriado (0 °C). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas antes de la extracción con acetato de etilo (200 ml). El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Después de la filtración, la evaporación del disolvente dio el Ejemplo 581B.

Ejemplo 581C

30 7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carbonitrilo

A una solución enfriada (0 °C) del EJEMPLO 581B (545 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y diclorometano (1 ml) se añadió trietilamina (1 ml), seguido gota a gota de ácido trifluoroacético (1 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3) y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, la concentración del disolvente dio el Ejemplo 581C.

Ejemplo 581D

40 1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-o-tolil-1H-indolo-2-carbonitrilo

A una mezcla del EJEMPLO 581C (300 mg) y ácido o-tolilborónico (93 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y metanol (5 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33 mg) y CsF (260 mg). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Después de la filtración, la concentración del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo del 5 al 10 % en hexano) dieron el Ejemplo 581D.

Ejemplo 581E

50 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indol

A una mezcla del EJEMPLO 581D (232 mg) en N,N-dimetilamida (10 ml) se añadieron NaN_3 (281 mg) y NH_4Cl (231 mg). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración del disolvente dio un producto en bruto, que se disolvió en diclorometano/ácido trifluoroacético (1: 1,4 ml) y se calentó a 125 °C en un microondas (CEM Discover) durante 20 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (1/1,2 ml) y se cargó en una HPLC para purificación. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,63 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (m, 5 H), 7,33 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 582

65 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indol

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,02 (d, 2H), 4,89 (dd, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (s, 3H).

5 Ejemplo 585

ácido 7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,39 (s, 1H), 13,21 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,12-8,32 (m, 1H), 7,83-7,97 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,33-7,69 (m, 5H), 7,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,11-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 586

15 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 13,01 (s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 7,06$ Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,98$ Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 7,36$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 6,14$ Hz, 1H), 5,07-5,24 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,14$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19-2,26 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Ejemplo 587

25 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

30 RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) 8,64-8,68 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 7,02$ Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 6,05 (s a, 1H), 5,79 (s a, 1H), 4,28 (t, $J = 6,26$ Hz, 2H), 3,74-3,87 (m, 6H), 3,24-3,52 (m, 3H), 2,40-2,56 (m, 5H), 2,35 (s a, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 588

35 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,01 (s, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 7,98$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,67$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 6,44$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,67$ Hz, 1H), 4,92 (a, 2H), 4,24 (t, $J = 6,14$ Hz, 2H), 3,07 (a, 2H), 3,35-3,40 (m, 4H), 3,22 (a, 2H), 2,93 (a, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,09 (s, 6H).

40 Ejemplo 589

ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

45 RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) 8,66 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,09, 1,07$ Hz, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,33 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 7,48$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H).

Ejemplo 590

50 ácido 1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

55 RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) 8,66-8,69 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 6,26$ Hz, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 4,73$ Hz, 4H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 5H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 591

60 ácido 1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

65 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) 8,31-8,37 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 3H), 3,82-3,84 (m, 3H), 3,55-3,62 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 3H), 2,31-2,37 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 6H).

Ejemplo 592

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (500 MHz, piridina-d₅) 8,65-8,69 (m, 1 H), 8,01 (d, *J* = 7,02 Hz, 1 H), 7,89-7,91 (m, 1 H), 7,49-7,55 (m, 3 H), 7,40 (t, *J* = 7,93 Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 5,01 (t, *J* = 7,93 Hz, 2 H), 4,33 (t, *J* = 6,10 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,75-3,79 (m, 2 H), 2,86-2,99 (m, 2 H), 2,50-2,58 (m, 2 H), 2,47 (s, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H).

10 **Ejemplo 593**

ácido 7-(2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,16 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,14-8,36 (m, 1H), 7,91-8,08 (m, 4H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,37-7,57 (m, 5H), 7,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H),

Ejemplo 594

- 20 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 13,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,22-8,33 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,83-7,96 (m, 2H), 7,44-7,59 (m, 5H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06-7,16 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,26-3,43 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

Ejemplo 595

- 30 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,63-8,67 (m, 1H) 8,22-8,28 (m, 2H) 7,96 (d, 1H) 7,85-7,90 (m, 1H) 7,34-7,72 (m, 6H) 7,15-7,27 (m, 2H) 7,03 (d, 1H) 6,92 (d, 1H) 6,37 (d, 1H) 5,40 (d, 1H) 5,18 (d, 1H) 4,27 (t, 2H) 2,26-2,35 (m, 2H) 1,97-2,15 (m, 2H) 1,86 (s, 3H) 0,90 (t, 3H).

35 **Ejemplo 596**

7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-((1-(piridin-4-ilmetil)piridinio-4-il)metil)-1H-indolo-2-carboxilato

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,88-8,92 (m, 2H) 8,69-8,72 (m, 2H) 8,39-8,43 (m, 1H) 8,23-8,28 (m, 1H) 7,95-7,99 (m, 1H) 7,85-7,90 (m, 1H) 7,37-7,58 (m, 6H) 7,22-7,35 (m, 3H) 7,10-7,21 (m, 1H) 6,91-7,06 (m, 2H) 5,85 (s, 2H) 5,24-5,61 (m, 2H) 4,30 (t, 2H) 3,45 (t, 2H) 2,26-2,38 (m, 2H) 1,87-2,13 (m, 2H) 1,70-1,82 (m, 3H) 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 597

- 45 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,60 (d, 1H) 8,43 (d, 2H) 8,22-8,28 (m, 1H) 7,99 (d, 1H) 7,85-7,91 (m, 1H) 7,37-7,59 (m, 5H) 7,25 (t, 1H) 7,02-7,07 (m, 1H) 6,94 (d, 1H) 6,69 (d, 2H) 5,38-5,51 (m, 1H) 5,14-5,28 (m, 1H) 4,29 (t, 2H) 3,46 (t, 2H) 2,27-2,37 (m, 2H) 1,92-2,13 (m, 2H) 1,85 (s, 3H) 0,88 (t, 3H).

50

Ejemplo 598

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12,96 (s a, 1H) 8,60-8,67 (m, 1H) 8,24-8,29 (m, 1H) 7,84-7,90 (m, 2H) 7,49-7,59 (m, 3H) 7,46 (d, 1H) 7,39 (t, 1H) 7,19 (t, 1H) 7,03 (d, 1H) 6,91 (d, 1H) 4,24 (t, 2H) 2,18-2,40 (m, 4H) 2,01 (s, 3H) 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 599

- 60 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,51-8,56 (m, 1H) 8,25-8,31 (m, 1H) 7,79-7,90 (m, 2H) 7,26-7,58 (m, 5H) 7,10-7,22 (m, 1H) 6,89-7,02 (m, 2H) 4,24 (t, 2H) 2,63 (s, 2H) 2,20-2,39 (m, 7H) 1,85-1,97 (m, 3H) 1,01 (t, 3H).

65

Ejemplo 600

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,19 (s, 1H) 8,62-8,77 (m, 1H) 8,21-8,32 (m, 1H) 7,82-7,95 (m, 2H) 7,33-7,74 (m, 5H) 7,18 (t, 1H) 7,02 (d, 1H) 6,90 (d, 1H) 4,23 (t, 2H) 3,34-3,40 (m, 6H) 2,61-2,97 (m, 6H) 2,15-2,41 (m, 3H) 2,01 (s, 3H) 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 601

10

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,53-8,57 (m, 1H) 8,21-8,26 (m, 1H) 7,83-7,89 (m, 2H) 7,35-7,58 (m, 5H) 7,20 (t, 1H) 7,02 (d, 1H) 6,91 (d, 1H) 4,25 (t, 2H) 2,18-2,40 (m, 8H) 2,03 (s, 3H) 1,07 (t, 3H).

15

Ejemplo 602

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,78 (s, 1H) 8,63 (d, 1H) 8,17-8,25 (m, 1H) 7,81-7,91 (m, 2H) 7,31-7,60 (m, 5H) 7,20 (t, 1H) 7,04 (d, 1H) 6,89 (d, 1H) 4,22 (t, 2H) 3,36 (t, 2H) 2,74-2,89 (m, 2H) 2,49 (s, 6H) 2,30-2,43 (m, 2H) 2,16-2,27 (m, 2H) 2,06 (s, 3H) 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 603

25

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,69 (d, 1H) 8,20-8,26 (m, 1H) 7,84-7,91 (m, 2H) 7,66 (d, 1H) 7,44-7,57 (m, 3H) 7,39 (t, 1H) 7,20 (t, 1H) 7,06 (d, 1H) 6,91 (d, 1H) 4,23 (t, 2H) 3,91-3,98 (m, 2H) 3,34 (t, 2H) 3,23-3,30 (m, 2H) 2,75-2,87 (m, 2H) 2,72 (s, 3H) 2,53-2,62 (m, 2H) 2,00-2,31 (m, 10H) 1,08 (t, 3H).

30

Ejemplo 604

ácido 7-(2-((4-(4-carboxifenil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 12,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14-8,30 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 4H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 4H), 4,39 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,13-3,26 (m, 1H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H).

40

Ejemplo 605

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,32 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,22-8,29 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,59-2,71 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 2H).

50

Ejemplo 606

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,24-8,39 (m, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H), 7,76-7,95 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,99-7,12 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,39-3,52 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

60

Ejemplo 607

ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico

- 65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,44 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,14-8,37 (m, 3H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,36-7,58 (m, 6H), 7,08-7,21 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 17, Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,11-3,21 (m, 2H), 2,16-2,30

(m, 2H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 608

- 5 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 7,80-7,91 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 4H), 3,17 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 609

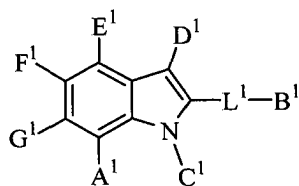
- 15 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1H-indolo-2-carboxílico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,12-3,29 (m, 4H), 2,81-3,06 (m, 4H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

25 Lo anterior está destinado a ilustrar la invención, pero no a limitarla. Se pretende que variaciones y cambios obvios para un experto en la materia estén dentro del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I,



(I),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A¹ es A², NHA² o N(A²)₂;

A² es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es fenilo que sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R¹ᵃ; R¹ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R² es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R²ᵃ; R²ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R³ᵃ; R³ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵, OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, SO₂R⁵, NHR⁵, N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)NHR⁵, C(O)N(R⁵)₂, NHC(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁵, NHSO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NHC(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, SO₂NHR⁵, SO₂N(R⁵)₂, NHC(O)N(R⁵)₂ y NR⁵C(O)N(R⁵)₂;

R⁵ es R⁶, R⁷ o R⁸;

R⁶ es fenilo que sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R⁶ᵃ; R⁶ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R⁷ᵃ; R⁷ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R⁸ᵃ; R⁸ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

L¹ es un enlace;

B¹ es C(O)OH o C(O)OR⁴;

C¹ es H, R¹² o C(O)OR¹²;

D¹ es R¹²;

R¹² es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹³, OR¹³, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, C(O)R¹³, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NR¹³C(O)R¹³, NHSO₂R¹³, NR¹³SO₂R¹³, NHC(O)OR¹³, NR¹³C(O)OR¹³, SO₂NHR¹³, SO₂N(R¹³)₂, NHC(O)N(R¹³)₂ y NR¹³C(O)N(R¹³)₂;

R¹³ es R¹⁴ o R¹⁵;

R¹⁴ es fenilo que sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R¹⁴ᵃ; R¹⁴ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con R¹⁴ᵇ; R¹⁴ᵇ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁵ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R¹⁵ᵃ; R¹⁵ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

donde cada uno de los restos cíclicos anteriores está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre espiroheteroalquilo, R³⁰, OR³⁰, OCH₂R³⁰, SR³⁰, S(O)R³⁰, SO₂R³⁰, C(O)R³⁰, CO(O)R³⁰, OC(O)R³⁰, OC(O)OR³⁰, NO, NO₂, NH₂, NHR³⁰, N(R³⁰)₂, CH₂R³⁰, C(O)NH₂, C(O)NHR³⁰, C(O)N(R³⁰)₂, NHC(O)R³⁰, NR³⁰C(O)R³⁰, C(O)NHOH, C(O)NHOR³⁰, C(O)NHSO₂R³⁰, C(O)NR³⁰SO₂R³⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR³⁰, SO₂N(R³⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR³⁰, C(N)N(R³⁰)₂, =NO-(alquilen)-C(O)CF₃, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br y I;

R³⁰ es R³¹, R³², R³³ o R³⁴;

R³¹ es fenilo que sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R³¹ᵃ; R³¹ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³² es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R³²ᵃ; R³²ᵃ es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está sin

condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{33A} ; R^{33A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{34} es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{35} , OR^{35} , SR^{35} , $S(O)R^{35}$, SO_2R^{35} , NH_2 , NHR^{35} , $N(R^{35})_2$, $C(O)R^{35}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{35}$, $C(O)N(R^{35})_2$, $NHC(O)R^{35}$, $NR^{35}C(O)R^{35}$, $NHSO_2R^{35}$, $NR^{35}SO_2R^{35}$, $NHC(O)OR^{35}$, $NR^{35}C(O)OR^{35}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{35} , $SO_2N(R^{35})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)N(R^{35})_2$, $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br y I ;

R^{35} es R^{36} , R^{37} , R^{38} o R^{39} ;

R^{36} es fenilo que sin condensar o condensado con benceno,, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{37} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{37A} ; R^{37A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{38} es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{39} es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con NH_2 , $N(R^{40})_2$, OR^{40} o R^{40} ;

R^{40} es alquilo, alqueniilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo o heterocicloalquilo; donde los restos representados por R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{36} , R^{37} , R^{38} y R^{40} están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{50} , OR^{50} , $C(O)R^{50}$, $C(O)OR^{50}$, SO_2R^{50} , $NHC(O)R^{50}$, F , Cl , Br , I , $C(O)OH$, CN , NO_2 , NH_2 , CF_3 , (O) y OH ;

R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;

R^{51} es fenilo que sin condensar o condensado con benceno,, heteroareno o R^{51A} ; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{52} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{52A} ; R^{52A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{53} es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{53A} ; R^{53A} es cicloalcano, cicloalqueno heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{54} es alquilo, alqueniilo o alquinilo; cada uno de los cuales que está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre F , Cl , Br , I , $C(O)OH$, CN , NO_2 , NH_2 , CF_3 , (O) , OH , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalquilo; y

donde los restos representados por R^{51} , R^{52} y R^{53} están independientemente sin sustituir o sustituidos con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{55} , OR^{55} , OCH_2R^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, CH_2R^{55} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, $=NO$ -(alquilen)- $C(O)CF_3$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br y I ; y

R^{55} es alquilo, alqueniilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo o heterocicloalquilo.

2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-ciclohexilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-3-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-5-fenilpent-1-enil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-etilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(2-carboxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)metil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-cloropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(2,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,3-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,5-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(2,6-dimetoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metoxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-quinolin-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,4-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metoxifenil)-3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(2-etoxi-1-naftil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-amino-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,3-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,3-difluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-ciclohex-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(6-carboxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 7-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((4-cloro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-bromofenoxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-4-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-metilquinolin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 7-(4-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-fenil-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 5-cloro-7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-(aminocarbonil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-carboxi-2-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-carboxi-2-clorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-bencil-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 7-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(3-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-pirrolidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-morfolin-4-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piperidin-1-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(aminosulfonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(4-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(3-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(4-(carboximetilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,3-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 3,3'-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindolo-2,2'-dicarboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftil)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(2-carboxipiperidin-1-il)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(S)-1-carboxi-2-metilpropilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-clorofenilalanina;
 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-triptófano;
 25 ácido (3S)-2-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico;
 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-tirosina;
 ácido 7-(4-(R)-2-carboxipirrolidina-1-carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(S)-1-carboxietilcarbamoil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina;
 N-(4-(2-carboxi-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoil)-L-fenilalanina;
 ácido 7-(4-(S)-carboxi(fenil)metil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,4,5-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-triclorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-terc-butilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 3-(3-(3-benzoilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3,4-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,3-dimetoxifenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftilamino)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(5-(1-naftiloxi)pentil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,3-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-tien-3-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(aminocarbonil)fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(cianofenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(2-bencilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilamino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-propilfenil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-carboxi-3-metiltien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 7-(2-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-carboxifenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-morfolin-4-il-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-amino-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((2-isopropilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-(aminocarbonil)-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-ciano-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-amino-4-cloro-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 2-metil-3'-(3-(1-naftiloxi)propil)-2,3-dihidro-1'H-1,7'-biindolo-2'-carboxílico;
 10 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(2-(dimetilamino)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)dec-8-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5-nitro-2-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(5-amino-2-(dimetilamino)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(5-metil-2-(2-feniletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(2-piridin-3-iletoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((2-morfolin-4-ilfenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((4-carboxipiridin-3-il)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 7-(2-(3-aminopropoxi)-5-metilpiridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(tetrahidrofurano-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(4-fenilbutoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(carboximetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 7-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(2-metilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4,4-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 7-anilino-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-oxociclohexil)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 7-(5,5-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(piridin-3-ilamino)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piridin-3-ilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((8-cloroquinazolin-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 3-(3-(7-cloro-1H-pirrol-2,3-c)piridin-1-il)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-ciclohexilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 7-(4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenilvinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-ciclohexilpiridin-3-il)-3-(3-fenoxipropil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(carboximetil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-feniletil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 7-(2-(2-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-7-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1H-indol-4-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-(4-etilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-isopropilfenil)ciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(3,5-dimetil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dimetil-1-tetrahidrofurano-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dimetil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-ciclopentil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-(2-morfolin-4-iletioxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(4-metil-2-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(2,3-dihidroxipropil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-fenil-5-(2-feniletioxi)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(4-metil-2-fenilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-vinilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-((1E)-prop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-pentilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-propilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 7-(5-carboxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2-(2-metilprop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 7-(2-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(3-clorofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,3-dimetil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,5-dimetil-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(anilincarbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(3-clorofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((3-fenoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(((5-cloropiridin-3-il)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3,5-dimetil-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-(feniltio)etil)amino)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-(3-((2-cianofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(2-aminofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 7-(4-(bencilamino)carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenil-4-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-cloro-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-isopropil-1-metil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etil-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(4-metil-2-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metil-6'-morfolin-4-il-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-((4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-piperazin-1-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-hidroxil-3-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2,5-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 7-(2-metil-4-propoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-cianofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,5,6-tetrametilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-ciano-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-etinil-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 7-(5-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-isopropilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-5-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 7-(2-metil-5-(((2-fenilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1H-indazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-(((1S,4R)-biciclo(2,2,1)hept-2-ilmetil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-5-(((3-fenilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 7-(2-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-bencilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,6-triisopropilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-(2-ciclopentilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4'-terc-butil-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 7-(5-(((2-hidroxil-1,1-dimetilet)amino)carbonil)-2,3,4-trimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-6-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(2-metil-6-tien-2-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 7-(3-((1S,4R)-2-hidroxiciclo(2,2,1)hept-2-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5,7-dimetilpirazolo(1,5-a)pirimidin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)(piridin-2-il)amino)metil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-morfolin-4-il-6-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-metoxi-2-fenil-1-benzofuran-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 4-fluoro-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 4-fluoro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(2-((2-adamantilamino)carbonil)-6-metilimidazo(1,2-a)piridin-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(1-adamantil)-3-carboxi-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1-hidroxil-4-metoxiciclohexil)-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(5-cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,2,4-trimetil-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(7,8-dimetil-2-(1-metil-1-feniletil)imidazo(1,2-a)piridin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(4-((2-fluorobenzoil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(5-amino-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(3-metil-1-(2-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5-metil-1-(2-oxo-2-((2-feniletil)amino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1-adamantil)imidazo(1,2-a)piridin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(1,1-dioxido-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-ciclohexil-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(((2-(2-aminoeto)etoxi)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-metil-3,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 7-((Z)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-fenilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-bencil-2-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(feniletinil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3,7-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 1-(2-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(2,6-diclorobencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-carboxibencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-(6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(7-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-triciclo(4,3,1,^{3,8})undec-4-en-4-il-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo(2,2,1)hept-2-en-2-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-(2-(1-naftiloxi)etil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(fenoximetil)bencil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 3-(3-(3-hidroxil-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

- ácido 3-(3-(2-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiltoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(2-carboxi-1H-indol-3-il)propoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1,1'-bi(ciclohexan)-2-en-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3,5-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(3-carboxifenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-3-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 7-(2-(3-((4-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((2-pirrolidin-1-ilet)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(3-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(3-(((2-dimetilamino)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-4-ilfenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(3-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(3-((ciclohexilamino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((2-fenoxietil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(3-(((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((4-bencilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(3-(((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(3-(((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-3-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-4-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-3-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 50 ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-2-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilet)il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(2-clorofenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 55 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(2-fenilet)il)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2-cianoquinolin-8-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-acetil-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 60 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3-difluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-metil-3-nitrofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 65 ácido 3-(3-(((1R,4S)-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((4-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitro-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((3-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 5 ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-il)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitroso-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((5-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 10 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-trifluorofenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(8-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-bromo-4-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 15 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-vinilfenoxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-amino-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 20 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((6-(acriloilamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((6-(propionilamino)-1-naftil)oxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((6-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 25 ácido 3-(3-(2,3,4,5,6,7,8-heptafluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-benzotien-7-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(4-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(8-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 30 ácido 3-(3-(5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 35 ácido 7-(2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-((1-(piridin-4-ilmetil)piridinio-4-il)metil)-1H-indolo-2-carboxilato;
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 40 ácido 7-(2-((4-(4-carboxifenil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indolo-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-indolo-2-carboxílico; y
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico.

3. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal
 45 terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.

4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 2, que es ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indolo-2-carboxílico o una sal
 50 terapéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal
 terapéuticamente aceptable de la reivindicación 4.