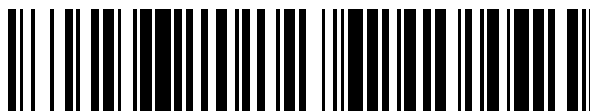


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 753**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008 E 08745934 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2134685**

54 Título: **Derivados de indol no sustituidos en la posición 7 como inhibidores de Mcl-1**

30 Prioridad:

16.04.2007 US 912049 P

13.07.2007 US 949683 P

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

12.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUNCKO, MILAN;
SONG, XIAOHONG;
DING, HONG;
TAO, ZHI-FU;
KUNZER, AARON R;
ELMORE, STEVEN W.;
PARK, CHEOL-MIN;
MADAR, DAVID;
WANG, XILU y
SOUERS, ANDREW J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 550 753 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol no sustituidos en la posición 7 como inhibidores de Mcl-1

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína Mcl-1 anti-apoptótica, composiciones que contienen los compuestos, y dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades en las que participa la proteína Mcl-1 expresada en exceso o desregulada.

10

Antecedentes de la invención

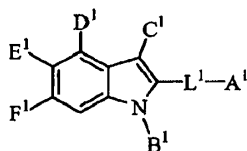
La proteína Mcl-1 está asociada con diversas enfermedades. Existe por lo tanto una necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que se unan e inhiban la actividad de la proteína Mcl-1.

15

Compendio de la invención

Una realización de esta descripción por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína Mcl-1, teniendo los compuestos la Formula I,

20



(I),

y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde

25

L¹ es un enlace o es alquileo, alqueniilo o alquinilo;

A¹ es C(O)OH, o un bioisótero del mismo, o es C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ o C(O)OR⁴;

30

uno, dos, tres, cuatro o cada uno de B¹, C¹, D¹, E¹ y F¹ son independientemente R¹, R², R³ o R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)N(R¹)₂, OR², SR², S(O)R², SO₂R², NH₂, NHR², N(R²)₂, C(O)R², C(O)NH₂, C(O)NHR², C(O)N(R²)₂, NHC(O)R², NR²C(O)R², NHSO₂R², NR²SO₂R², NHC(O)OR², NR²C(O)OR², SO₂NH₂, SO₂NHR², SO₂N(R²)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R², NHC(O)N(R²)₂, NR²C(O)N(R²)₂, OR³, SR³, S(O)R³, SO₂R³, NH₂, NHR³, N(R³)₂, C(O)R³, C(O)NH₂, C(O)NHR³, C(O)N(R³)₂, NHC(O)R³, NR³C(O)R³, NHSO₂R³, NR³SO₂R³, NHC(O)OR³, NR³C(O)OR³, SO₂NH₂, SO₂NHR³, SO₂N(R³)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R³, NHC(O)N(R³)₂, NR³C(O)N(R³)₂, OR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, SO₂R⁴, NH₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, C(O)R⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴, C(O)N(R⁴)₂, NHC(O)R⁴, NR⁴C(O)R⁴, NHSO₂R⁴, NR⁴SO₂R⁴, NHC(O)OR⁴, NR⁴C(O)OR⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂N(R⁴)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁴, NHC(O)N(R⁴)₂ o NR⁴C(O)N(R⁴)₂, y el resto son H, OH, CN, F, Cl, Br o I;

35

R¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{1A}; R^{1A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40

R² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45

R⁴ es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R⁵, OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, SO₂R⁵, NH₂, NHR⁵, N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, C(O)N(R⁵)₂, NHC(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁵, NHSO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NHC(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂N(R⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁵, NHC(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

50

R⁵ es R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹;

R⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{6A}; R^{6A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{7A}; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

55

R⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R^9 es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{9A} , OR^{9A} , SR^{9A} , $S(O)R^{9A}$, SO_2R^{9A} , NH_2 , NHR^{9A} , $N(R^{9A})_2$, $C(O)R^{9A}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{9A}$, $C(O)N(R^{9A})_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NR^{9A}C(O)R^{9A}$, $NHSO_2R^{9A}$, $NR^{9A}SO_2R^{9A}$, $NHC(O)OR^{9A}$, $NR^{9A}C(O)OR^{9A}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{9A} , $SO_2N(R^{9A})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NHC(O)N(R^{9A})_2$, $NR^{9A}C(O)N(R^{9A})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

10 R^{9A} es R^{9B} , R^{9C} o R^{9D} ;

R^{9B} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9B2} ; R^{9B2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R^{9C} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9C2} ; R^{9C2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{9D} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9D2} ; R^{9D2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 en donde cada radical cíclico anterior está insustituido o sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R^{10} , OR^{10} , OCH_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $CO(O)R^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)OR^{10}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, CH_2R^{10} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHSO_2R^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{10}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{10} , $SO_2N(R^{10})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{10}$, $C(N)N(R^{10})_2$, $=NO$ -(alqueno)- $C(O)CF_3$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , N_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

25 R^{10} es R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} ;

R^{11} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{11A} ; R^{11A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{12} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{12A} ; R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

30 R^{13} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{14} es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , NH_2 , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;

35 R^{15} es R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} seleccionados independientemente;

R^{16} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{16A} ; R^{16A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{17} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{17A} ; R^{17A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 R^{18} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

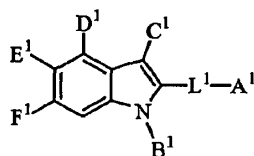
R^{19} es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con R^{20} ;

45 R^{20} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo;

en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , y R^{18} están insustituidos o sustituidos independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R^{21} , OR^{21} , OCH_2R^{21} , SR^{21} , $S(O)R^{21}$, SO_2R^{21} , $C(O)R^{21}$, $CO(O)R^{21}$, $OC(O)R^{21}$, $OC(O)OR^{21}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{21} , $N(R^{21})_2$, CH_2R^{21} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{21}$, $C(O)N(R^{21})_2$, $NHC(O)R^{21}$, $NR^{21}C(O)R^{21}$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{21}$, $C(O)NHSO_2R^{21}$, $C(O)NR^{21}SO_2R^{21}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $SO_2N(R^{21})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{21}$, $C(N)N(R^{21})_2$, $=NO$ -(alqueno)- $C(O)CF_3$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , N_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I independientemente; y

50 R^{21} es alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo.

Otra realización más de la descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I,



(I),

55

y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde

L¹ es un enlace o es alqueno, alquenoileno o alquinileno;

A¹ es C(O)OH, o un bioisómero del mismo, o es C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ o C(O)OR⁴;

- uno, dos, tres, cuatro o cada uno de B¹, C¹, D¹, E y F son independientemente R¹, R², R³ o R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NH₂SO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)N(R¹)₂, OR², SR², S(O)R², SO₂R², NH₂, NHR², N(R²)₂, C(O)R², C(O)NH₂, C(O)NHR², C(O)N(R²)₂, NHC(O)R², NR²C(O)R², NH₂SO₂R², NR²SO₂R², NHC(O)OR², NR²C(O)OR², SO₂NH₂, SO₂NHR², SO₂N(R²)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R², NHC(O)N(R²)₂, NR²C(O)N(R²)₂, OR³, SR³, S(O)R³, SO₂R³, NH₂, NHR³, N(R³)₂, C(O)R³, C(O)NH₂, C(O)NHR³, C(O)N(R³)₂, NHC(O)R³, NR³C(O)R³, NH₂SO₂R³, NR³SO₂R³, NHC(O)OR³, NR³C(O)OR³, SO₂NH₂, SO₂NHR³, SO₂N(R³)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R³, NHC(O)N(R³)₂, NR³C(O)N(R³)₂, OR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, SO₂R⁴, NH₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, C(O)R⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴, C(O)N(R⁴)₂, NHC(O)R⁴, NR⁴C(O)R⁴, NH₂SO₂R⁴, NR⁴SO₂R⁴, NHC(O)OR⁴, NR⁴C(O)OR⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂N(R⁴)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁴, NHC(O)N(R⁴)₂ o NR⁴C(O)N(R⁴)₂, y el resto son H, OH, CN, F, Cl, Br o I;
- R¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{1A}; R^{1A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R⁵, OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, SO₂R⁵, NH₂, NHR⁵, N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, C(O)N(R⁵)₂, NHC(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁵, NH₂SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NHC(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂N(R⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁵, NHC(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- R⁵ es R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹ seleccionados independientemente,
- R⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{6A}; R^{6A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{7A}; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{9A}, OR^{9A}, SR^{9A}, S(O)R^{9A}, SO₂R^{9A}, NH₂, NHR^{9A}, N(R^{9A})₂, C(O)R^{9A}, C(O)NH₂, C(O)NHR^{9A}, C(O)N(R^{9A})₂, NHC(O)R^{9A}, NR^{9A}C(O)R^{9A}, NH₂SO₂R^{9A}, NR^{9A}SO₂R^{9A}, NHC(O)OR^{9A}, NR^{9A}C(O)OR^{9A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{9A}, SO₂N(R^{9A})₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R^{9A}, NHC(O)N(R^{9A})₂, NR^{9A}C(O)N(R^{9A})₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^{9A} es R^{9B}, R^{9C} o R^{9D};
- R^{9B} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9B2}; R^{9B2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{9C} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9C2}; R^{9C2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{9D} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9D2}; R^{9D2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- en donde cada radical cíclico anterior está insustituido o sustituido independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R¹⁰, OR¹⁰, OCH₂R¹⁰, SR¹⁰, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, C(O)R¹⁰, CO(O)R¹⁰, OC(O)R¹⁰, OC(O)OR¹⁰, NO₂, NH₂, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, CH₂R¹⁰, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁰, C(O)N(R¹⁰)₂, NHC(O)R¹⁰, NR¹⁰C(O)R¹⁰, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹⁰, C(O)NH₂SO₂R¹⁰, C(O)NR¹⁰SO₂R¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹⁰, C(N)N(R¹⁰)₂, =NO-(alquilenilo)-C(O)CF₃, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), N₃, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴;
- R¹¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{11A}; R^{11A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{12A}; R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, NH₂, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NH₂SO₂R¹⁵, NR¹⁵SO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, NR¹⁵C(O)OR¹⁵, SO₂NH₂,

SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹⁵, NHC(O)N(R¹⁵)₂, NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹ seleccionados independientemente;

R¹⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{16A}; R^{16A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con R²⁰;

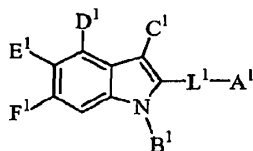
R²⁰ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ están insustituidos o sustituidos independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de R²¹, OR²¹, OCH₂R²¹, SR²¹, S(O)R²¹, SO₂R²¹, C(O)R²¹, CO(O)R²¹, OC(O)R²¹, OC(O)OR²¹, NO₂, NH₂, NHR²¹, N(R²¹)₂, CH₂R²¹, C(O)NH₂, C(O)NHR²¹, C(O)N(R²¹)₂, NHC(O)R²¹, NR²¹C(O)R²¹, C(O)NHOH, C(O)NHOR²¹, C(O)NHSO₂R²¹, C(O)NR²¹SO₂R²¹, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, SO₂N(R²¹)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²¹, C(N)N(R²¹)₂, =NO-(alquileo)-C(O)CF₃, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), N₃, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente; y

R²¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.

con o sin la administración de uno o mas de uno de los agentes terapéuticos adicionales y con o sin la administración de radioterapia.

Otra realización más de la descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I,



(I),

y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde

L¹ es un enlace o es alquileo, alqueniileo o alquinileo;

A¹ es C(O)OH, o un bioisómero del mismo, o es C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ o C(O)OR⁴;

uno, dos, tres, cuatro o cada uno de B¹, C¹, D¹, E y F¹ son independientemente R¹, R², R o R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)N(R¹)₂, OR², SR², S(O)R², SO₂R², NH₂, NHR², N(R²)₂, C(O)R², C(O)NH₂, C(O)NHR², C(O)N(R²)₂, NHC(O)R², NR²C(O)R², NHSO₂R², NR²SO₂R², NHC(O)OR², NR²C(O)OR², SO₂NH₂, SO₂NHR², SO₂N(R²)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R², NHC(O)N(R²)₂, NR¹C(O)N(R²)₂, OR³, SR³, S(O)R³, SO₂R³, NH₂, NHR³, N(R³)₂, C(O)R³, C(O)NH₂, C(O)NHR³, C(O)N(R³)₂, NHC(O)R³, NR²C(O)R³, NHSO₂R³, NR³SO₂R³, NHC(O)OR³, NR³C(O)OR³, SO₂NH₂, SO₂NHR³, SO₂N(R³)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R³, NHC(O)N(R³)₂, NR¹C(O)N(R³)₂, OR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, SO₂R⁴, NH₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, C(O)R⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴, C(O)N(R⁴)₂, NHC(O)R⁴, NR⁴C(O)R⁴, NHSO₂R⁴, NR⁴SO₂R⁴, NHC(O)OR⁴, NR⁴C(O)OR⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂N(R⁴)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁴, NHC(O)N(R⁴)₂ o NR¹C(O)N(R⁴)₂, y el resto son H, OH, CN, F, Cl, Br o I;

R¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{1A}; R^{1A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R⁵, OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, SO₂R⁵, NH₂, NHR⁵, N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, C(O)N(R⁵)₂, NHC(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁵, NHSO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NHC(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂N(R⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁵, NHC(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵ es R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹;

R⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{6A}; R^{6A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{7A}; R^{7A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{9A}, OR^{9A}, SR^{9A}, S(O)R^{9A}, SO₂R^{9A}, NH₂, NHR^{9A}, N(R^{9A})₂, C(O)R^{9A}, C(O)NH₂, C(O)NHR^{9A}, C(O)N(R^{9A})₂, NHC(O)R^{9A}, NR^{2A}C(O)R^{2A}, NHSO₂R^{9A}, NR^{9A}SO₂R^{9A}, NHC(O)OR^{9A}, NR^{9A}C(O)OR^{9A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{9A}, SO₂N(R^{9A})₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R^{9A}NHC(O)N(R^{9A})₂, NR^{9A}C(O)N(R^{9A})₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{9A} es R^{9B}, R^{9C} o R^{9D};

R^{9B} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9B2}; R^{9B2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{9C} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9C2}; R^{9C2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{9D} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9D2}; R^{9D2} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

en donde cada radical cíclico anterior está insustituido o sustituido independientemente con uno o dos o tres R¹⁰, OR¹⁰, C(O)R¹⁰, NO₂, N(R¹⁰)₂, C(O)NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, C(O)OH, OH, (O), CF₃, OCF₃, F, Cl, Br o I; R¹⁰ es R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴ seleccionados independientemente;

R¹¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{11A}; R^{11A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{12A}; R^{12A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, S(O)R¹⁵, NH₂, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NR¹⁵SO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, NR¹⁵C(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹⁵NHC(O)N(R¹⁵)₂, NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹;

R¹⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{16A}; R^{16A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{17A}; R^{17A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁸ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

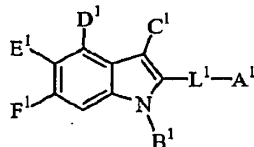
R¹⁹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con R²⁰;

R²⁰ es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ están insustituidos o sustituidos independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de OR²¹, NO₂, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente; y

R²¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.

Otra realización más de la descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I,



(I),

y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde

L¹ es un enlace o es alquileno, alquenileno o alquinileno;

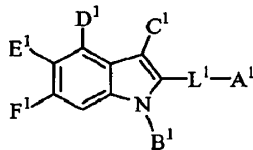
A¹ es C(O)OH, o un bioisómero del mismo, o es C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ o C(O)OR⁴, uno, dos, tres, cuatro o cada uno de B¹, C¹, D¹, E¹ y F¹ son independientemente R¹, R², R³ o R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)NH₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, OR², SR², S(O)R², SO₂R², NH₂, NHR², N(R²)₂, C(O)R², C(O)NH₂, SO₂NH₂, SO₂NHR², SO₂N(R²)₂, NHC(O)NH₂, OR³, SR³, S(O)R³, SO₂R³, NH₂, NHR³, N(R³)₂, C(O)R³, C(O)NH₂, SO₂NH₂, SO₂NHR³, SO₂N(R³)₂, OR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, SO₂R⁴, NH₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, C(O)R⁴, C(O)NH₂, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴ o SO₂N(R⁴)₂, y el resto son H, OH, CN, F, Cl, Br o I;

R¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;

R² es heteroarilo;

- R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;
 R^4 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^5 , OR^5 , SR^5 , $S(O)R^5$, SO_2R^5 , NH_2 , NHR^5 , $N(R^5)_2$, $C(O)R^5$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHSO_2R^5$, $NR^5SO_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $SO_2N(R^5)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, OH, (O), $C(O)OH$, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^5 es R^6 , R^7 , R^8 o R^9 ;
 R^6 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{6A} ; R^{6A} es cicloalcano;
 R^7 es heteroarilo;
 R^8 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^9 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{9A} , OR^{9A} , SR^{9A} , $S(O)R^{9A}$, SO_2R^{9A} , NH_2 , NHR^{9A} , $N(R^{9A})_2$, $C(O)R^{9A}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{9A}$, $C(O)N(R^{9A})_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NR^{9A}C(O)R^{9A}$, $NHSO_2R^{9A}$, $NR^{9A}SO_2R^{9A}$, $NHC(O)OR^{9A}$, $NR^{9A}C(O)OR^{9A}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{9A} , $SO_2N(R^{9A})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NHC(O)N(R^{9A})_2$, $NR^{9A}C(O)N(R^{9A})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{9A} es R^{9B} , R^{9C} o R^{9D} ;
 R^{9B} es fenilo;
 R^{9C} es heteroarilo;
 R^{9D} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 en donde cada radical cíclico anterior está insustituido o sustituido independientemente con uno o dos o tres R^{10} , OR^{10} , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $N(R^{10})_2$, $C(O)NHR^{10}$, $SO_2N(R^{10})_2$, $C(O)OH$, OH, (O), CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{10} es R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} ;
 R^{11} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
 R^{12} es heteroarilo;
 R^{13} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{14} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , NH_2 , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{15} es R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} ;
 R^{16} es fenilo;
 R^{17} es heteroarilo;
 R^{18} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{19} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con R^{20} ;
 R^{20} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;
 en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , y R^{18} están insustituidos o sustituidos independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de OR^{21} , NO_2 , CF_3 , F, Cl, Br o I independientemente; y
 R^{21} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo.

Otra realización más de la descripción se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I,



(I),

y sus sales terapéuticamente aceptables, en donde

- L^1 es un enlace;
 A^1 es $C(O)OH$;
 uno, dos, tres, cuatro o cada uno de B^1 , C^1 , D^1 , E y F^1 son independientemente R^1 , R , R o R^4 , NHR^1OR^4 , y el resto son H, OH, CN, F, Cl, Br o I;
 R^1 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
 R^2 es heteroarilo;
 R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;
 R^4 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^5 , OR^5 , SR^5 , NH_2 , NHR^5 , $N(R^5)_2$, $C(O)R^5$, $NHC(O)R^5$, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^5 es R^6 , R^7 , R^8 o R^9 ;
 R^6 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{6A} ; R^{6A} es cicloalcano;
 R^7 es heteroarilo;
 R^8 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

- R⁹ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R^{9A}, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{9A} es R^{9B}, R^{9C} o R^{9D};
 R^{9B} es fenilo;
 R^{9C} es heteroarilo;
 R^{9D} es cicloalquilo;
- 5 en donde cada radical cíclico anterior está insustituido o sustituido independientemente con uno o dos o tres R¹⁰, OR¹⁰, C(O)R¹⁰, NO₂, N(R¹⁰)₂, C(O)NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, C(O)OH, OH, (O), CF₃, OCF₃, F, Cl, Br o I;
 R¹⁰ es R¹¹, R¹³ o R¹⁴ seleccionados independientemente;
- 10 R¹¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
 R¹³ es heterocicloalquilo;
 R¹⁴ es alquilo o alqueno, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R¹⁵, OR¹⁵, SO₂R¹⁵, N(R¹⁵)₂, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 15 R¹⁵ es R¹⁶, R¹⁸ o R¹⁹;
 R¹⁶ es fenilo;
 R¹⁸ es heterocicloalquilo;
 R¹⁹ es alquilo;
- 20 en donde R¹¹ y R¹⁶ están insustituidos o sustituidos independientemente con uno o dos o tres o cuatro o cinco de OR²¹, NO₂, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente; y
 R²¹ es alquilo.

La presente invención proporciona los compuestos:

- Otra realización más se refiere a
- 25 ácido 3-(3-ciclohexilpropil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-ciclohexilbutil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-clorofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(2-bencilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((3-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-(E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-bromo-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 55 ácido 3-(1-naftil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 5 ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(2,4-diclorofenoxi)propil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 15 ácido 3-bencil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 25 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 30 ácido 3-(3-(dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 35 ácido 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 40 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 45 ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-carboxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 50 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(1-naftiloxi)etoxi)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 55 ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 60 ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 3-((bencil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 5 ácido 4-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilfenil)amino)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 15 ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 25 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-(terc-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 30 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 35 ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 40 ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 45 ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((1E)-6-aminohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(6-aminohexil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 50 ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido d3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol;
 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol;

55 y sales terapéuticamente aceptables.

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

60 Otra realización más de la descripción se refiere a métodos para el tratamiento mamíferos que tienen una enfermedad caracterizada por la expresión en exceso o la desregulación de la proteína MCL-1 que comprenden administrar a los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I.

Otra realización más de la descripción comprende métodos de tratamiento de mamíferos que tienen una enfermedad

caracterizada por la expresión en exceso o desregulación de la proteína Mcl-1 que comprenden administrar a los mismos cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la Fórmula I y uno o más de un agente terapéutico adicional, administrando o sin administrar también radioterapia a los mismos.

5 La invención proporciona una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la invención.

10 La invención también proporciona una composición para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, mesotelioma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, oligodendroglioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o linfoma periférico de células T en un mamífero, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de la invención.

15 La invención también proporciona el compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la invención 1 para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, mesotelioma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, oligodendroglioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o linfoma periférico de células T en un mamífero, en donde se van a administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

25 Descripción detallada de la invención

Los radicales variables de los compuestos de la presente memoria están representados por identificadores (mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden ser incluidos específicamente.

30 Se desea que se entienda que se mantienen valencias adecuadas para todas las combinaciones de la presente memoria, que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos, y que los radicales divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

También se desea que se entienda que una realización específica de un radical variable puede ser la misma o diferente de otra realización específica que tiene el mismo identificador.

35 El término "alquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa, radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada monovalentes que tienen uno o más de uno dobles enlaces carbono-carbono, tales como alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆ y similares.

40 El término "alquenileno", según se utiliza en la presente memoria, significa, radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada divalente que tienen uno o más de un enlaces dobles carbono-carbono, tales como alquenileno C₂, alquenileno C₃, alquenileno C₄, alquenileno C₅, alquenileno C₆ y similares.

45 El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, saturados, monovalentes, tales como alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆ y similares.

50 El término "alquileo", según se utiliza en la presente memoria, significa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados, saturados, divalentes, tales como alquileo C₁, alquileo C₂, alquileo C₃, alquileo C₄, alquileo C₅, alquileo C₆ y similares.

55 El término "alquinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa, radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene uno o más de un enlaces triples carbono-carbono, tales como C₂ alquinilo, C₃ alquinilo, C₄ alquinilo, C₅ alquinilo, C₆ alquinilo y similares.

El término "alquinileno", según se utiliza en la presente memoria, significa, radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada divalentes, que tienen uno o más de un enlaces triples carbono-carbono, tales como alquinileno C₂, alquinileno C₃, alquinileno C₄, alquinileno C₅, alquinileno C₆ y similares.

60 El término " bioisótero C(O)OH, según se utiliza en la presente memoria, significa un radical 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 los bioisóteros C(O)OH incluyen radicales monovalentes derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de una molécula tal como 1,1-dioxido de isotiazol-3(2H)-ona, 1,1-dioxido 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.

5 El término "cicloalcano", según se utiliza en la presente memoria, significa radicales hidrocarbonados cíclicos o bicíclicos saturados, tales como cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalcano C₇, cicloalcano C₈, cicloalcano C₉, cicloalcano C₁₀, cicloalcano C₁₁, cicloalcano C₁₂ y similares.

10 El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa radicales de hidrocarburos cíclicos y bicíclicos monovalentes, saturados, tales como cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquilo C₁₁, cicloalquilo C₁₂ y similares.

El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa radicales hidrocarbonados cíclicos y bicíclicos que tienen uno o más de un enlaces dobles carbono-carbono, tales como cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₈, cicloalqueno C₉, cicloalqueno C₁₀, cicloalqueno C₁₁, cicloalqueno C₁₂ y similares.

15 El término "cicloalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa, radicales hidrocarbonados cíclicos monovalentes que tiene uno o más de un enlaces dobles carbono-carbono, tales como cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉, cicloalquenilo C₁₀, cicloalquenilo C₁₁, cicloalquenilo C₁₂ y similares.

20 El término "heteroareno", según se utiliza en la presente memoria, 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.

25 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, 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.

30 El término "heterocicloalcano", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres CH₂ radicales remplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres radicales CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados por N.

35 El término "heterocicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres CH₂ radicales remplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres radicales CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH remplazados por N.

40 El término "heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres CH₂ radicales sustituido con O seleccionado independientemente, S, S (O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no reemplazada o reemplazado con N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres CH₂ radicales no reemplazada o reemplazado con O seleccionado independientemente, S, S (O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH sustituido con N.

50 El término "heterocicloalquenilo", según se utiliza en la presente memoria, significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres CH₂ radicales remplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N y también significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres radicales CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, S, S(O), SO₂ o NH seleccionado independientemente y uno o dos radicales CH remplazados por N.

55 El término "radical cíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa benceno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo, fenilo y espiroalquilo.

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

5 Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o enlaces dobles 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 pueden existir como una mezcla de isómeros "Z" e "E".

10 Los compuestos de esta descripción que contienen radicales NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH o SH pueden tener anclados a los mismos radicales formadores de profármacos. Los radicales formadores de profármacos se eliminan mediante procedimientos metabólicos y liberan los compuestos que tienen los NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH o SH liberados in vivo. Los profármacos son útiles para el ajuste de tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en el tejido, y velocidad de aclaramiento.

15 Los metabolitos de los compuestos que tienen la Fórmula I, producidos mediante procesos metabólicos in vitro o in vivo, también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades causadas o exacerbadas por la proteína Mcl-1 expresada en exceso o desregulada.

20 Ciertos compuestos precursores de compuestos que tienen Fórmula I pueden ser metabolizados in vitro o in vivo para formar compuestos que tienen la Fórmula I, y pueden por lo tanto también tener utilidad para el tratamiento de enfermedades causadas o exacerbadas por la proteína Mcl-1 expresada en exceso o desregulada.

25 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de sales de adición de ácidos, sales de adición alcalinas o zwitteriones. Las sales de los compuestos que tienen la Fórmula I se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácido son aquellos derivados de la reacción de un compuesto que tiene la Fórmula I con ácido. Por consiguiente, se pretende que las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos que tienen la Fórmula I estén abarcadas por esta invención. Las sales de adición básicas de los compuestos son aquellas derivadas 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.

35 Los compuestos que tienen la Fórmula I se puede administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraesternal, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica y vaginal.

40 Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula I dependen de receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la gravedad de la misma, composición que lo comprende, tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la potencia, tasa de aclaramiento y si se administra simultáneamente o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la Fórmula I utilizada para preparar una composición que se administra diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

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

55 Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden ser radiomarcado con un isótopo radiactivo tal como carbono (es decir, ¹³C), hidrógeno (es decir, ³H), nitrógeno (es decir, ¹⁵N), fósforo (es decir, ³²P), azufre (es decir, ³⁵S), yoduro (es decir, ¹²⁵I) y similares. Se pueden incorporar isótopos radiactivos a los compuestos que tienen la Fórmula I haciendo reaccionar los mismos y un agente derivatizador radiactivo o mediante la incorporación de un intermedio radiomarcado en sus síntesis. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I son útiles para aplicaciones tanto de pronóstico como de diagnóstico y para el diagnóstico por imágenes in vivo e in vitro.

60 Los compuestos que tienen la fórmula I se pueden incorporar a dispositivos tales como, pero no limitados a, injertos arterio-venosos, estents biliares, injertos de by-pass, catéteres, derivaciones del sistema nervioso central, estents coronarios, balones de administración de fármacos, estents periféricos y estents ureterales, cada uno de los cuales puede ser utilizado en zonas tales como, pero no limitadas a, la vasculatura para la introducción de un compuesto que tiene la Fórmula I en los tejidos u órganos seleccionados en el organismo. Una medida de la eficacia de los

compuestos que tienen la Fórmula I es la reducción o eliminación de trombos asociados dispositivo y las complicaciones asociadas con los mismos.

5 Los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden utilizar como un radiosensibilizador que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen, pero no se limitan a, la radioterapia de haz externo, la teleterapia, la braquiterapia y la radioterapia de fuente sellada y no sellada.

10 Excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar por vía oral incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona entrecruzada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácido esteárico, fumarato de estearilo, sacarosa, agentes tensioactivos, talco, goma de tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar oftálmicamente o por vía oral incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, 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 la Fórmula I que se va a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, 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 isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se va a administrar vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

Ensayo

35 Se preparó (FAM)-NoxaCF (6-FAM)-GELEVEFATQLRRFGDKLNF-amida (SEQ.ID NO. 1) en un sintetizador automático 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando los ciclos de desprotección/acoplamiento FastMoc™ convencionales con 0,25 mmoles de resina de amida Rink MBHA (SynPep, Dublin, CA). Los cartuchos que contenían aminoácidos N^α-Fmoc- (1 mmol) con protección de la cadena lateral (Arg: 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; Asp y Glu: éster terc-butílico; Asn, Cys, Gln, e His: tritilo; Lys y Trp: terc-butiloxicarbonilo; Ser, Thr, y Tyr: éter terc-butílico se activaron con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1 mmol) y diisopropiletilamina (2 mmoles) en N-metil-pirrolidona (NMP). El aminoácido activado se acopló durante 30 minutos después de la eliminación del grupo Fmoc N-terminal con piperidina al 20% en NMP. El marcaje se llevó a cabo suspendiendo la resina con los péptidos protegidos en la cadena lateral desprotegidos en el extremo N unidos a resina (0,04 mmol) y 6-carboxifluoresceína-éster NHS (57 mg) en dimetilformamida anhidra (2 ml) que contenía 0,02 mL de diisopropiletilamina (DIEA) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. La resina se drenó, se lavó 3 veces con diclorometano/metanol 1:1 y se secó. La resina marcada se escindió y se desprotegió mezclando con TFA:agua:tioanisol:fenol:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol:triisopropilsilano, 80:5:5:5:2,5:2,5 durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación a presión reducida, el péptido bruto se recuperó por precipitación con éter. El producto se purificó en una HPLC preparativa ejecutando un soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial de 25 mm × 200 mm que contenía empaquetamiento Delta-Pak® C₁₈ (Waters, Inc., Taunton, MA) con una velocidad de flujo de 20 mL/min. Los péptidos se eluyeron con un gradiente lineal de TFA al 0,1%/agua y acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. La pureza de los productos finales se confirmó mediante HPLC analítica de fase inversa en sistema Hewlett-Packard de la serie 1050 con red de diodos y detección de fluorescencia (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) eluyendo con un gradiente lineal de ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y acetonitrilo en una columna de 120 Å de 4,6 × 250 mm YMC ODS-AQ, 5 μm, (Waters Inc.) para proporcionar el producto (45,6 mg) en forma de un polvo de color amarillo después de la liofilización. La identidad del producto se confirmó mediante espectrografía de masas de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI-MS) en un Voyager DE-PRO (Applied Biosystems), m/z 1470,00 y 1448,01 (M+H)⁺.

60 Se utilizó un ensayo de polarización de fluorescencia para la determinación de la Cl₅₀ de compuestos representativos que tienen la Fórmula I frente a la proteína Mcl-1 recombinante. Los compuestos se diluyeron seriadamente en DMSO partiendo de 10 μM y se transfirieron (5 μl) a una placa de 96 pocillos. Después, se añadieron 120 μl de una mezcla que contenía péptido Noxa BH3 fluorescente 10 nM y proteína Mcl-1 80 nM a cada

ES 2 550 753 T3

5 pocillo. Para cada ensayo, los controles de péptidos libres (péptido fluorescente solamente) y los controles de péptido unido (péptido fluorescente en presencia de Mcl-1) se incluyeron en cada placa de ensayo. La placa se mezcló en un agitador durante 1 minuto y se incubó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. 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 utilizando un Analyst (LJL, Molecular Dinámico, Sunnyvale, CA). El porcentaje de inhibición se calculó por medio del % de inhibición = $100 \times (1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f))$ en el que mP_f es el control de péptido libre y mP_b es el control péptido unido. Basándose en el porcentaje de inhibición, la CI₅₀ (concentración de inhibidor a la que se desplaza 50% del péptido unido), se obtuvo mediante el ajuste de los datos de inhibición utilizando el soporte lógico Prism 3.0 (GrafPad Software Inc, San Diego, CA). Los resultados se muestran en la

10 Tabla 1.
Tabla 1

Las CI ₅₀ (en µM) para compuestos representativos que tienen la Fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
< 0,030	< 0,030	< 0,030	< 0,030	0,031
0,033	0,034	0,037	0,039	0,045
0,055	0,059	0,064	0,066	0,069
0,070	0,073	0,075	0,078	0,079
0,085	0,085	0,088	0,090	0,092
0,097	0,099	0,102	0,104	0,109
0,109	0,114	0,126	0,131	0,135
0,137	0,142	0,143	0,144	0,146
0,149	0,150	0,158	0,169	0,169
0,191	0,204	0,212	0,219	0,222
0,223	0,233	0,237	0,252	0,252
0,256	0,272	0,281	0,285	0,286
0,292	0,306	0,326	0,332	0,337
0,337	0,346	0,346	0,351	0,351
0,366	0,380	0,387	0,391	0,414
0,416	0,418	0,440	0,445	0,453
0,504	0,507	0,507	0,509	0,522
0,528	0,530	0,542	0,549	0,554
0,555	0,558	0,570	0,600	0,604
0,621	0,630	0,637	0,661	0,666
0,674	0,709	0,731	0,759	0,764
0,777	0,798	0,800	0,829	0,840
0,881	0,889	0,897	0,908	0,933
0,973	1,022	1,046	1,140	1,150
1,205	1,248	1,260	1,410	1,446
1,471	1,765	1,830	1,879	1,961
2,069	2,072	2,299	2,316	2,418
2,453	2,826	3,033	3,133	3,459
3,483	3,517	3,627	3,801	4,048
4,237	4,588	4,746	5,095	5,298
5,396	5,576	5,886	6,170	6,934
6,949	7,296	7,377	9,644	9,911

Las CI_{50} (en μM) para compuestos representativos que tienen la Fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
< 0,030	< 0,030	< 0,030	< 0,030	0,031
10,138				

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

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

10 Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula I tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa Mcl-1 anti-apoptótica y también utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que se expresan los miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas 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 expresión en exceso de Mcl-1 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de tumores sólidos y hematológicos, tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos), carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de células B, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitopenia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedades de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma Difuso de células B Grandes, linfoma de Hodgkin folicular y linfoma no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de células T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensibles a hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándula sudorípara, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

45 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer pediátrico o neoplasia incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cáncer pediátrico de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma infantil, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivado de neuroblastoma pediátrico, cánceres pre-células B pediátricos (tales como la leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

55 La participación de Mcl-1 en la leucemia linfoblástica aguda se presenta en Blood 1998, 91, 991 a 1000.

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

La participación de Mcl-1 en el cáncer de cuello uterino se presenta en Cancer Letters (Shannon, Irlanda) 2002, 180,63-68.

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

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

La participación de Mcl-1 en el carcinoma gástrico, se presenta en Gastric Cancer 2004, 7, 78-84.

10 La participación de Mcl-1 en la enfermedad trofoblástica gestacional se presenta en Cancer 2005, 103, 268-276.

La participación de Mcl-1 en el glioblastoma se presenta en Journal of Neurology, Neurosurgery, y Psychiatry 1999, 67, 763-768.

15 La participación de Mcl-1 en el cáncer de cabeza y cuello se presenta en Archives de Otolaryngology-Head y Neck Surgery 1999, 125, 417-422.

La participación de Mcl-1 en el cáncer de pulmón se presenta en Patology Oncology Research: POR 1999, 5,179-186.

20 La participación de Mcl-1 en el mesotelioma, se presenta en Clinical Cancer Research 1999, 5,3508-3515.

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

25 La participación de Mcl-1 en el linfoma no Hodgkin se presenta en British Journal of Hematology 2002, 116, 158-161.

La participación de Mcl-1 en el oligodendroglioma se presenta en Cancer (Nueva York) 1999, 86,1832-1839.

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

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

La participación de Mcl-1 en linfoma periférico de células T se presenta en Journal of Pathology 2003, 200, 240-248.

35 Se espera que los compuestos que tienen la fórmula I sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, proteína de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w,) inhibidores de BFL-1, inhibidores de quinasa BCR-ABL, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores de los receptores homólogos de oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona deacetilasas (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, dianas de mamíferos de inhibidores de rapamicina, inhibidores de quinasa reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo, inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa de receptores, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, inhibidores de la topoisomerasa y similares.

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

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

60 Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de los miembros de la familia de proteínas Bcl incluyen AT-101 ((-)-gosipol), 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 (obatoclax) y similares.

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

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

10 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.

15 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.

20 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, IC-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7,her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales ASHER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

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

30 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325.901, EP-98059 y similares.

35 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, ICC-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRON® (ibuprofeno), ORUDIS® (Cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), ibuprofeno en crema FELDENE® (piroxicam), ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ceterolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

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

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

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

50 Los análogos tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

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), trampa de VEGF, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

55 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (disódico premetrexed, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato DE citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etinilcitudina, fludarabina, hidroxiiurea, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiiurea, 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.

60 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina,

BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y similares.

5 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarin, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

10 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, trastuzimab y similares.

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

25 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (aliretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

30 Los inhibidores del proteasoma incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b), interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], BAM-002, BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), Campat[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010, vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMF1), PROVENGE[®], sargamostim, sizofilan, teceleuquina, TheraCys[®], ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKIN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), Zevalin[®] (90Y-ibritumomab tiuxetán) y similares.

45 Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento, o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a tener actividad anti-tumoral e incluyen creстина, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

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

Los Análogos de la purina incluyen Lanvis[®] (tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (mercaptipurina).

55 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.

También se pretende que los compuestos de la presente invención sean utilizados como un radiosensibilizador que mejora la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia fuente sellada y no sellada.

60 Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como 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 pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®]

(tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac™ (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), Cervarix™ (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ÁCIDO 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato DE exatecán), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano tetravalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), gastrimmune, genasense, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina de pseudomonas de IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento vacuna contra melanoma), OncoVax (Vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), OvaRex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, PEG interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STN-KLH), Thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade™ (portador de ADN que contiene el gen de factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER®: adenovector o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoóxido de arsénico), VIRUZILIN®, ucráína (derivado de los alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRINA® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (poliglumex paclitaxel), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zoledrónico), zorrubicina y similares.

También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia pediátricos incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoideo/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cáncer pediátrico de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma infantil, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivado de neuroblastoma pediátrico, cánceres pre-células B pediátricos (tales como la leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares (Solicitud de los Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 10/988.338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); y los trastornos autoinmunitarios incluyen, síndrome de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (Current Allergy and Astma Reports 2003, 3: 378-384; Br. J. Haematol 2000 Sep; 110(3): 584-90; Blood 2000 Feb. 15;95(4): 1283-1292, y New England Journal of Medicine 2004 Sep; 351(14): 1409-1418).

Los compuestos que tienen la fórmula I se pueden preparar por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran a continuación. Se pretende que se entienda que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por los mencionados específicamente, y que los radicales vulnerables tales como los radicales C(O)OH, C(O) y C(O)H, NH, C(O)NH₂, OH y SH pueden estar protegidos y desprotegidos, según sea necesario.

Los grupos protectores para los radicales C(O)OH incluyen, pero no se limitan a, 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-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares.

Grupos protectores para los radicales C(O) y C(O)H incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para los radicales NH incluyen, pero no se limitan a, acetilo, alanil, 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

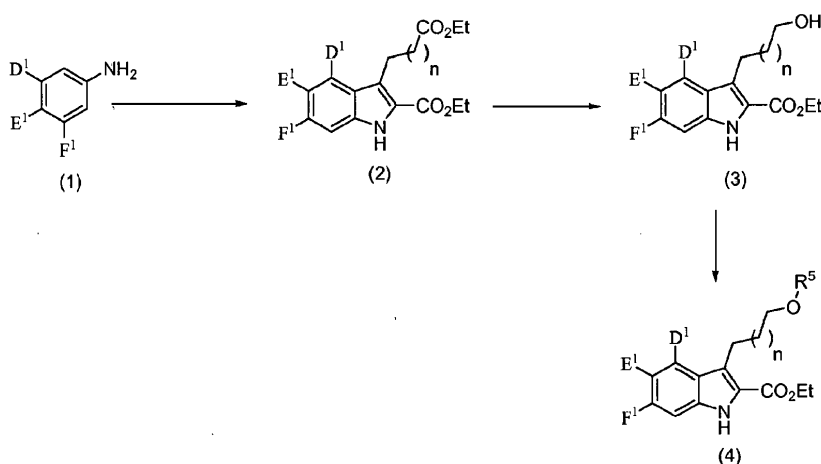
similares.

Los grupos protectores para los radicales OH y SH incluyen, pero no se limitan a, 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-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

Una discusión de grupos protectores se proporciona en TH Greene y PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; 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 1,4-ftalazínodil dietiléter de hidroquinidina; 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 significa dimetilsulfóxido; dpbb 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 trietilamonio metilpoliestireno 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; NMP significa N-metilpirrolidina y PPh₃ significa trifenilfosfina.

Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula (1) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) haciendo reaccionar los primeros con nitrato de sodio y un ácido acuoso seguido de la adición de acetato de sodio acuoso y un éster 2-oxocicloalquílico apropiado.

Los ejemplos de los ácidos incluyen ácido clorhídrico y similares.

Los ejemplos de los ésteres 2-oxocicloalquílicos apropiados incluyen acetato de 2-oxociclohexanocarboxilato, acetato de 2-oxociclopentanocarboxilato y similares.

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

Los compuestos de Fórmula (2) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (3) haciendo reaccionar los primeros con una solución de borano.

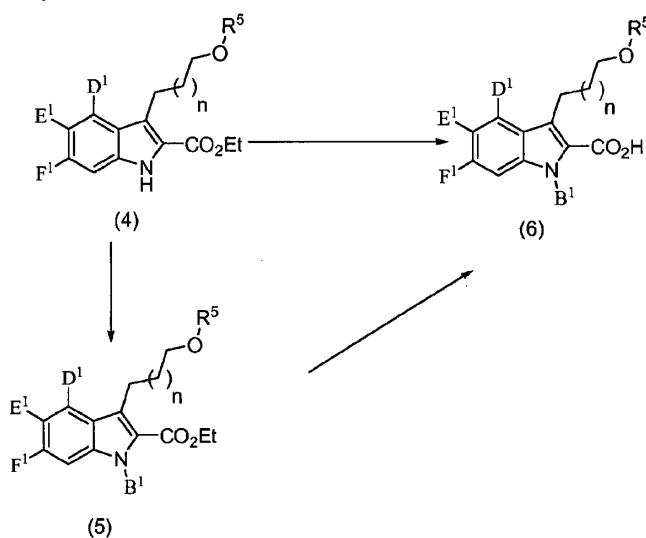
La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas en un disolvente tal como, pero no limitado a THF.

Los compuestos de Fórmula (3) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (4) haciendo reaccionar los primeros con R^5OH , trifenilfosfina, y un reactivo tal como, pero no limitado a DEAD o TBAD.

- 5 La adición se lleva a cabo típicamente por debajo de la temperatura ambiente antes de calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 72 horas en un disolvente tal como, pero no limitado a THF.

Introducción de radicales representados por D^1 , E^1 y F^1 se puede llevar a cabo por reacción de anilinas sustituidas de Fórmula (1) como se muestra en el Esquema (1). Alternativamente, las bromoanilinas de Fórmula (1) se pueden hacer reaccionar como se muestra en el Esquema (1) y a continuación hacer reaccionar posteriormente utilizando los métodos descritos en la literatura (tales como los descritos en *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) y conocido por los expertos en la técnica para reacciones de acoplamiento cruzado de carbono catalizadas por paladio.

15 Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula (4) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (5) haciendo reaccionar los primeros con una base seguido de un compuesto apropiado de Fórmula B^1Br (5a) o B^1Cl (5b).

Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio y similares.

Los ejemplos de los compuestos apropiados de fórmula (5a) incluyen 1-(3-bromopropoxi)naftaleno y similares.

Los ejemplos de los compuestos apropiados de fórmula (5b) incluyen 2-cloro-1-morfolinoetanona y similares.

La reacción se lleva a cabo típicamente en o por debajo de la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a una hora durante la adición de la base, y después de aproximadamente $20^\circ C$ a $80^\circ C$ durante aproximadamente una a ocho horas después de la adición del compuesto de Fórmula (5a) o (5b) en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF.

Los compuestos de Fórmula (5) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (6) haciendo reaccionar los primeros con una base.

Los ejemplos de las bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares.

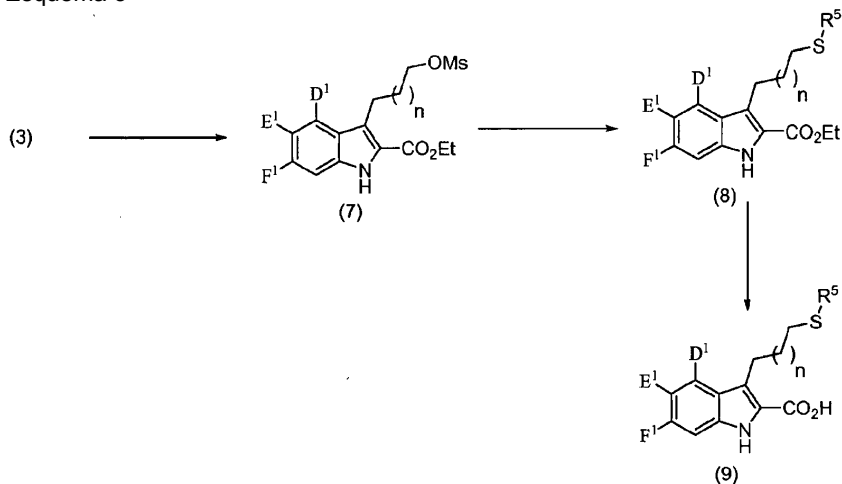
La reacción se lleva a cabo típicamente durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente $0^\circ C$ y $35^\circ C$, en disolventes tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, mezclas de los mismos y similares.

Los compuestos de Fórmula (4), en donde B^1 es H , se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (6) haciendo reaccionar los primeros con una base.

Los ejemplos de las bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares.

La reacción se lleva a cabo 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.

5 Esquema 3



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

10

Los ejemplos de las bases incluyen TEA, piridina y similares.

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

15

Los compuestos de Fórmula (7) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (8) haciendo reaccionar los primeros con un compuesto de fórmula R⁵SH, y una base.

Los ejemplos de las bases incluyen carbonato de potasio y carbonato de sodio.

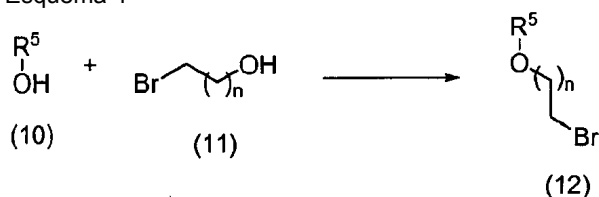
20

La reacción se lleva a cabo típicamente a lo largo de uno a cinco días entre aproximadamente 50°C y 100°C, en un disolvente tal como, pero no limitado a acetonitrilo.

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

25

Esquema 4



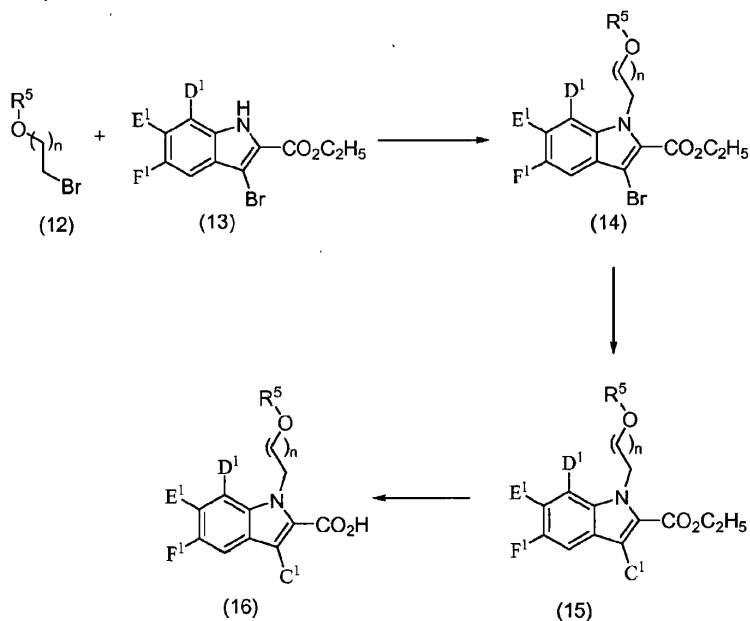
Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de Fórmula (10) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (12) haciendo reaccionar los primeros con compuestos de Fórmula (11), trifenilfosfina, y un reactivo tal como, pero no limitado a DEAD o TBAD.

30

La adición puede llevarse a cabo por debajo de la temperatura ambiente antes de calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 72 horas en un disolvente tal como, pero no limitado a THF.

35

Esquema 5



5 Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de Fórmula (12) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (14) por reacción de los primeros, un compuesto de Fórmula (13) y una base.

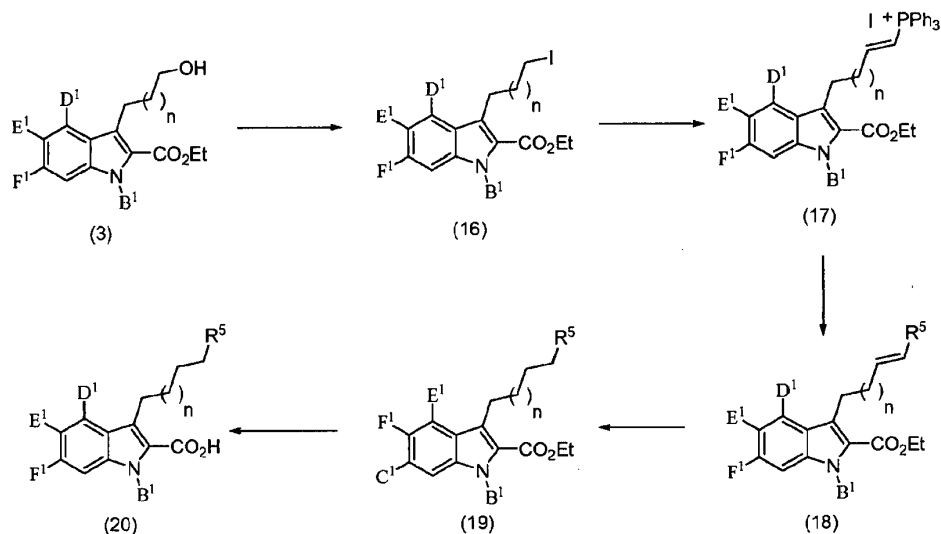
Los ejemplos de las bases incluyen hidruro de sodio y carbonato de potasio.

10 La reacción se lleva a cabo típicamente en o por debajo de la 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 no limitado a DMF.

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

20 Los compuestos de Fórmula (15) se pueden convertir en los 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



5 Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de Fórmula (3) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (16) por reacción de los primeros, yodo, trifenilfosfina e imidazol, seguido de una base.

Los ejemplos de las bases incluyen carbonato de sodio y similares.

10 La reacción se lleva a cabo típicamente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C durante aproximadamente 15 minutos a una hora y después se continuó durante otros 30 minutos a una hora después de la adición de la base, en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano.

15 Los compuestos de Fórmula (16) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (17) por reacción de los primeros y trifenilfosfina.

La reacción se lleva a cabo típicamente por encima de aproximadamente 8 a aproximadamente 48 horas a reflujo, en un disolvente tal como, pero no limitado a acetonitrilo o diclorometano.

20 Los compuestos de Fórmula (17) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (18) por reacción de los primeros, una base, y un compuesto de Fórmula $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{H}$.

Los ejemplos de las bases incluyen hidruro de sodio y n-butil-litio.

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

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

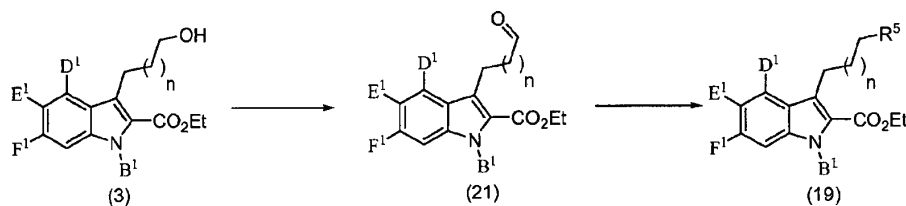
Los ejemplos de las fuentes de hidrógeno incluyen hidrazina y gas hidrógeno.

35 Los ejemplos de los 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.

40 Los compuestos de Fórmula (19) se pueden convertir en los 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) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (21) por reacción de los primeros, DMSO, una base, y 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 lleva a cabo típicamente durante aproximadamente una a aproximadamente ocho horas de aproximadamente -60°C a aproximadamente 0°C dependiendo del sustrato y el método empleado.

15 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención.

Ejemplo 1

20 Ácido 3-(3-ciclohexilpropil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 2

25 Ácido 3-(4-ciclohexilbutil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 3A

3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30 A una mezcla de 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,82 g) en THF (40 ml) se le añadió borano 1M · THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se sofocó con metanol (100 ml) y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25% /hexanos.

Ejemplo 3B

3-(3-(3-clorofenoxi) propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40 Una mezcla de 3-clorofenol (0,050 g), el Ejemplo 3A (0,052 g), azidicarboxilato de di-terc-butilo (0,086 g) y trifetilfosfina (0,1 g) en THF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB, C-18, acetonitrilo de 30% a 100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%).

Ejemplo 3C

45 ácido 3-(3-(3-clorofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 Una mezcla del Ejemplo 3B (0,035 mg) y LiOH (0,1 g) en metanol/agua (1:1, 5 ml) se calentó a 150°C bajo condiciones (70 W) de microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (2 ml), se trató con HCl 5M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB, C-18, acetonitrilo de 20% a 100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (brs, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,92 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 4A

3-(3-(3-(trifluorometil) fenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-(trifluorometil)fenol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 4B

5 ácido 3-(3-(3-(trifluorometil) fenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (brs, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,07 (m, 2H).

10

Ejemplo 5A

3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-naftol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 5B3-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol ácido-2-carboxílico

20 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (brs, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 6A

25 3-(3-(2-bencilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-bencilfenol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 6B

30

ácido 3-(3-(2-bencilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de el Ejemplo 6A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (brs, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 2,04 (m, 2H).

35

Ejemplo 7A

3-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 7B

45 ácido 3-(5-iloxi 2,3-dihidro-1H-inden-)propil 3-()-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (brs, 1H), 11,41 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,00 (m, 4H).

50

Ejemplo 8A

3-(3-(3-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-metilnaftalen-1-ol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 8B

ácido 3-(3-(3-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 8A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (brs, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (m, 2H).

Ejemplo 9A

3-(3-(2-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-metilnaftalen-1-ol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 9B

ácido 3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 9A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (br. S, 1H), 11,4 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H).

15 Ejemplo 10A

3-(3-(metilsulfoniloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20 A una mezcla de Ejemplo 3A (0,125 g) y trietilamina (0,21 ml) en acetonitrilo (3 ml) a 0-5°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0404 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró y el producto concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Ejemplo 10B

25 3-(3-(naftalen-1-iltio)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 10A (42 mg), naftalenotiol (45 mg), y carbonato de potasio (36 mg) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-20% en hexanos.

30 Ejemplo 10C

ácido 3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 10B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,11-8,32 (m, 1H), 7,85-8,03 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50-7,67 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,12 -3,26 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H).

40 Ejemplo 11A

5-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

45 A una mezcla de 4-bromoanilina (3,44 g) en HCl acuoso 5 M (12 ml) a 0°C se le añadió NaNO₂ 2,5 M (1,38 g) en agua (20 ml). Después de la adición, se añadió acetato de sodio 4,5 M (9,23 g) en agua (25 ml), seguido de éster etílico de ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico (3 ml). La mezcla se agitó a 0°C 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 producto concentrado se disolvió en H₂SO₄ al 10% en etanol (22 ml) y se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua (0,4 L), y se filtró.

50 Ejemplo 11B

5-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 11A por 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en Ejemplo 3A.

Ejemplo 11C

5-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

60 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-naftol por 3-clorofenol y del Ejemplo 11B por el Ejemplo 3A, en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 11D

ácido 5-bromo-3-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de el Ejemplo 11C por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (brs, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,19 (m, 2H).

Ejemplo 12

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 11C (45,2 mg), ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico (21,1 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (catalítico), y LiOH 2M (0,3 ml) en dimetoxietano/etanol/ H_2O 7/2/3 (2 ml) se calentó bajo condiciones de microondas (CEM Discover) a 150°C durante 30 minutos. La mezcla se sofocó con HCl 1M (0,4 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El producto concentrado bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (brs, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,00 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

Ejemplo 13

5-((E)-2-ciclohexilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-2-ciclohexilvinilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,95 (brs, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,20 (m, 3H), 0,92 (m, 2H).

Ejemplo 14

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el Ejemplo 12. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (brs, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (m, 7H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 15

ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 4-fluoro-fenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,05 (brs, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 16

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de Ejemplo 14 (0,005 g), ciclohexeno (0,5 ml), Pd/C (catalítico) en etanol (4 ml) se calentó a 130°C (270 W) en un microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPCL preparativa de fase inversa (Zorbax SB, C-18, acetonitrilo de 20% a 100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (brs, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,19 (m, 2H).

Ejemplo 17

ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 17A

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 17B

ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 17A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,72 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,19 (m, 5H), 2,09 (m, 2H).

Ejemplo 18A

- 10 3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol por 3-clorofenol en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 18B

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

- 20 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 19A

- 25 4-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromoanilina por 4-bromoanilina en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 19B

- 30 4-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 19A por 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 19C

4-bromo-(3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil))-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 40 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 1-naftol por 3-clorofenol y del Ejemplo 19B por el Ejemplo 3A, en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 19D

- 45 ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 4-fluoro-fenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 19C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H¹ (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 20A

- 55 6-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromoanilina por 4-bromoanilina en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 20B

- 60 6-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 20A por 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 20C

6-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 1-naftol por 3-clorofenol y del Ejemplo 20B por el Ejemplo 3A, en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 20D

- 10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (brs, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

Ejemplo 21

- 20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (brs, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,54 (d, 2H), 2,19 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 22

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 19C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,01 (brs, 1H), 11,49 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,33 (m, 13H), 6,91 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

Ejemplo 23

- 35 ácido 6-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 3-(benciloxi)fenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (m, 13H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 24

- 45 ácido 4-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 3-(benciloxi)fenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 19C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (brs, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 25A

5-bromo-3-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo por 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 25B

- 60 5-bromo-3-(4-hidroxibutil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 25A por 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 25C

5-bromo-3-(4-(naftalen-1-iloxi)butil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 1-naftol por 3-clorofenol y del Ejemplo 25B por el Ejemplo 3A, en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 25D

10 ácido 5-bromo-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 25C por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (brs, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,88 (m, 4H).

15

Ejemplo 26A

1-metil-3-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20 A una mezcla de NaH oleoso al 60% (20 mg) en DMF (5 ml) se le añadió el Ejemplo 5A (0,1 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió CH₃I (0,1 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla agua y diclorometano, y el extracto se separó y se concentró.

Ejemplo 26B

25

ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (brs, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,19 (m, 2H).

30

Ejemplo 27

35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido fenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,00 (brs, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (m, 10H), 7,28 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

40

Ejemplo 28

45 ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 2-metilfenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (brs, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (m, 10H), 6,72 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,66 (m, 2H).

50

Ejemplo 29

ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 3-metilfenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 (brs, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35 (m, 10H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

55

Ejemplo 30

60

ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido 4-metilfenilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico y del Ejemplo 20C por el Ejemplo 11C en el Ejemplo 12. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H),

11,61 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,36 (m, 10H), 6,80 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 31A

5

1-(3-bromopropoxi)naftaleno

Una mezcla de 1-naftol (3,45 g), 3-bromopropanol (1,75 ml), azodicarboxilato de di-t-butilo (5,52 g) y trifenilfosfina (6,28 g) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El producto concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 0-7%/hexano.

10

Ejemplo 31B

15

3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de carboxilato de etil-2-indol (1,89 g) y N-bromosuccinimida (1,77 g) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se filtró. El filtrante se lavó con THF, se secó a vacío a 60°C, y se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos.

20

Ejemplo 31C

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

El Ejemplo 31B (0,58 g) se añadió a una mezcla de NaH (0,112 g) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se trató con Ejemplo 31A (0,532 g) en DMF (3 ml), se agitó a 80°C durante 1 hora, se sofocó con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 0-7%/hexanos.

30

Ejemplo 31D

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 31C (90 mg), ácido orto-tolborónico (54 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (5,8 mg), CsF (90 mg) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El extracto combinado se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró.

40

Ejemplo 31E

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

Una mezcla del Ejemplo 31D en LiOH 1N:dioxano (0,5 ml: 2 ml) se calentó en condiciones de microondas (CEM Discover) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla se sofocó con una mezcla acuosa de HCl 1N (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,7 (brs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,91 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

50

Ejemplo 32A

3-(naftalen-1-il)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 1-naftalenoborónico en el Ejemplo 31D.

55

Ejemplo 32B

60

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

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 32A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (m, 8H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,98 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,45 (m, 2H).

Ejemplo 33A

3-(3-(3-(dimetilamino)propil)carbonil)fenil)-1-(3-(naftalen-1-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por éster de pinacol del ácido N-(3-(N',N'-dimetilamino)propil) 3-benzamido-borónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 33B

10 ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 15 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 33A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (bs, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 34A

20 3-(bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftalen-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 2-bifenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 34B

25 ácido 3-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 30 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 34A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (m, 6H), 7,08 (m, 7H), 6,93 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

Ejemplo 35A

35 2-(3-bromopropoxi)naftaleno

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 1-naftol por 2-naftol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 35B

40 3-bromo-1-(3-(2-naftalen-ilo)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31 por el Ejemplo A 35A en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 35C

45 1-(3-(naftalen-2-ilo)propil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31C por el Ejemplo 35B en el Ejemplo 31D.

50 Ejemplo 35D

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

- 55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 35C en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 7H), 7,09 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 36A

60 5-(3-bromopropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 1-naftol por 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 36B

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

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 36A en el Ejemplo 31C.

5 Ejemplo 36C

1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31C por el Ejemplo 36B en el Ejemplo 31D.

10

Ejemplo 36D

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

15 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 36C en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 2,68 (m 2H), 2,61 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,71 (m, 4H).

20 Ejemplo 37A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-m-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido m-tolilborónico en el Ejemplo 31D.

25

Ejemplo 37B

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

30 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 37A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (br, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,85 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,37 (m 2H), 2,35 (s, 3H).

35 Ejemplo 38A

3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 3-clorofenilborónico en el Ejemplo 31D.

40

Ejemplo 38B

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

45

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 38A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (br, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

50 Ejemplo 39A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido fenilborónico en el Ejemplo 31D.

55

Ejemplo 39B

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

60

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,86 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,37 (m, 2H).

Ejemplo 40A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 40B

- 10 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 40 A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,92 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,36 (m, 2H).

15

Ejemplo 41A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 20 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 41B

- 25 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 41A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (br, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,39 (m, 2H).

30

Ejemplo 42A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 35 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 42B

- 40 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 42A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,16 (br, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,39 (m, 2H).

45

Ejemplo 43A

acetato de 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 50 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 4-(trifluorometoxifenil)borónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 43B

- 55 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 43A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,53 (m, 4H), 7,43 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

60

Ejemplo 44A

3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 2,3-dimetilfenilbórico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 44B

5

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

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 44A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

10

Ejemplo 45A

15

3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 2,5-dimetilfenilbórico en el Ejemplo 31D.

20

Ejemplo 45B

ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 45A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

25

Ejemplo 46A

30

3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 3,4-dimetilfenilbórico en el Ejemplo 31D.

35

Ejemplo 46B

ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 46A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

40

Ejemplo 47A

45

3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 3,5-dimetilfenilbórico en el Ejemplo 31D.

50

Ejemplo 47B

ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 47A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (br, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

55

Ejemplo 48A

60

3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 2,5-dimetoxifenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 48B

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

5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 48A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (br, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

10 Ejemplo 49A

3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido orto-tolilborónico por ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en el Ejemplo 31D.

Ejemplo 49B

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

20 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 49A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (br, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

25 Ejemplo 50A

1-(4-bromobutoxi)naftaleno

30 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromopropanol por 4-bromobutanol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 50B

3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

35 Una mezcla del Ejemplo 31B (1,08 g), ácido orto-tolilborónico (1,1 g), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (140 mg) en dimetoxietano:Na₂CO₃ acuoso 2 N (25 ml:5 ml) se agitó en nitrógeno a 80°C durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-10%/hexanos.

Ejemplo 50C

1-(4-(naftalen-1-iloxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

45 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 50A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 50D

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

50 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 50C en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,75 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,02 (m, 5H), 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 51A

2-(4-bromobutoxi)naftaleno

60 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromopropanol por 4-bromobutanol y mediante la sustitución de 1-naftol por 2-naftol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 51B

1-(4-(naftalen-2-iloxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 51A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

5 Ejemplo 51C

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

10 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 51B en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 4,72 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

15 Ejemplo 52A

1-(4-bromobutoxi)-2,3-diclorobenceno

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromopropanol por 4-bromobutanol y mediante la sustitución de 1-naftol por 2,3-diclorofenol en el Ejemplo 31A.

20 Ejemplo 52B

1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 52A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 52C

30 ácido 1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 52B en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (br, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 4,71 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

35 Ejemplo 53A

1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por 1-(2-bromoetoxi)-2,4-diclorobenceno y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 53B

45 ácido 1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 53A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (br, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,07 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

50 Ejemplo 54A

1-(3-(2,4-diclorofenoxi)propil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A con 1-(3-bromopropoxi)-2,4-diclorobenceno y del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 54B

60 ácido 1-(3-(2,4-diclorofenoxi)propil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 54A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (br, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 4,78 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 55

ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

5 Ejemplo 55A

1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por 1-(4-bromobutiloxi)-2,4-diclorobenceno y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 55B

15 ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 55A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (br, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,11 (m, 4H), 4,70 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

20 Ejemplo 56A

3-bencil-1-(3-(1-naftalen-1-il-oxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25 Una mezcla del Ejemplo 31C (100 mg), bromuro de bencilcinc(II) 0,5 M en THF (1,32 ml) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (18 mg) en THF (2 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo al 0-8%/hexanos.

30 Ejemplo 56B

ácido 3-bencil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 56A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,34 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H).

Ejemplo 57A

40 3-(2-metilbencil)-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del bromuro de bencilcinc(II) por bromuro de (2-metilbencil)cinc(II) en el Ejemplo 56A.

45 Ejemplo 57B

ácido 3-(2-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 57A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (m, 2H).

Ejemplo 58A

55 3-(3-metilbencil)-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de bromuro de bencilcinc(II) por bromuro de (3-metilbencil)(II) en el Ejemplo 56A.

60

Ejemplo 58B

ácido 3-(3-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 58A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,24 (br, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

5 Ejemplo 59A

3-(4-metilbencil)-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de bromuro de bencilcinc(II) por bromuro de (4-metilbencil)cinc (II) en el Ejemplo 56A.

Ejemplo 59B

15 ácido 3-(4-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 59A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,23 (br, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

20 Ejemplo 60A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de bromuro de bencilcinc(II) por bromuro de (naftalen-2-ilmetil)cinc(II) en el Ejemplo 56A.

Ejemplo 60B

30 ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 60A en el Ejemplo 31E. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,86 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,33 (m, 2H).

Ejemplo 61

40 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de Ejemplo 66 (18 mg), ciclohexeno (0,5 ml), Pd/C (10%, 5 mg) en etanol (2 ml) se calentó en condiciones de microondas (CEM Discover) a 110°C durante 20 minutos, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante HPCL preparativa de fase inversa (Zorbax SB, C-18, acetonitrilo de 20% a 100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (br, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,83 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,33 (m, 2H).

50 Ejemplo 62

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 66 por el Ejemplo 67 en el Ejemplo 61. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (br, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,83 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 63A

60 1-(2-bromoetoxi)naftaleno

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del 3-bromopropanol por 2-bromoetanol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 63B

1-(2-(naftalen-1-iloxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 63A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

5 Ejemplo 63C

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 63B en el Ejemplo 31. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (br, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,33 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

15 Ejemplo 64A

2-(2-bromoetoxi)naftaleno

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-naftol por 2-naftol y mediante la sustitución de 3-bromopropanol por 2-bromoetanol en el Ejemplo 31A.

20 Ejemplo 64B

1-(2-(naftalen-2-iloxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 64A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

Ejemplo 64C

30 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 64B en el Ejemplo 31. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (br, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

35 Ejemplo 65A

1-(2-bromoetoxi)-2,3-diclorobenceno

40 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-naftol por 2,3-diclorofenol y mediante la sustitución de 3-bromopropanol por 2-bromoetanol en el Ejemplo 31A.

Ejemplo 65B

45 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 65A y mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 50B en el Ejemplo 31C.

50 Ejemplo 65C

ácido 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

55 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31D por el Ejemplo 65B en el Ejemplo 31. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (br, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,13 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 66

60 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 31C (100 mg), ácido (E)-estirilborónico (39 mg), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg) en dimetoxietano:etanol:LiOH acuoso 1 N 7:3:3 (2 ml) se calentó en condiciones de microondas (CEM Discover) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla se sofocó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto

se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,59 (br, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d., 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,87 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,34 (m, 2H).

Ejemplo 67

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

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,37 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,30 (m, 2H).

Ejemplo 68

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

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-2-ciclohexilvinilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (br, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

Ejemplo 69

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(piperidin-1-carbonil)fenilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (m, 9H), 7,26 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,57 (br, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,61 (br, 2H), 1,50 (br, 4H).

Ejemplo 70

ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-fluoro-3-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (br, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,56 (br, 2H), 3,31 (br, 2H), 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 71

ácido 3-(3-(((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(2-metoxietilcarbamoil)fenilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01 (br, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

Ejemplo 72

ácido 3-(3-((dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilborónico en el Ejemplo 66. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (br, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 5H), 7,47 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,40 (m, 2H).

Ejemplo 73

ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del ácido (E)-estirilborónico por 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina en el Ejemplo 66. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (br, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 8H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,98 (br, 2H), 3,65 (br, 2H), 3,29 (br, 2H), 3,14 (br, 2H), 2,38 (m, 2H).

5

Ejemplo 74A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(piperidin-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de Ejemplo 31C (100 mg), piperidina (57 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (26 mg) y Cs_2CO_3 (216 mg) en tolueno (2 ml) se calentó a 100°C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-10% /hexanos.

15

Ejemplo 74B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indol-2-carboxílico

20 Una mezcla del Ejemplo 74A (30 mg) en LiOH acuoso 1N/metanol/THF (1 ml/1 ml/1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se aciduló con HCl 1N (1 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, acetonitrilo al 20-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 16,82 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,24 (br, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,70 (br, 6H).

25

Ejemplo 75A

3-morfolino-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperidina por morfolina en el Ejemplo 74A.

Ejemplo 75B

ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 74A por el Ejemplo 75A en el Ejemplo 74B. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15,74 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,81 (t, 4H), 3,26 (t, 4H), 2,33 (m, 2H).

40

Ejemplo 76A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilamino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

45

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperidina por 3-(trifluorometoxi) anilina en el Ejemplo 74A.

Ejemplo 76B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico

50

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 74A por el Ejemplo 76A en el Ejemplo 74B. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (br, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,85 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,32 (m, 2H).

55

Ejemplo 77A

carboxilato de etilo

60

Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperidina por piperidin-4-carboxilato de metilo en el Ejemplo 74A.

Ejemplo 77B

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

5 Este ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 74A por el Ejemplo 77A en el Ejemplo 74B. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 16,42 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 79

10 ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 79A

15 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(fenilamino)-4-*o*-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 126C (42 mg, 0,079 mmol), anilina (8,71 μ l, 0,095 mmol), xantfos (4,14 mg, 7,15 mmol), diacetoxipaladio (1,071 mg, 4,77 mmol) y dioxano (2 ml) se calentó a 160°C bajo condiciones de microondas durante 30 min. El precipitado se separó por filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano/hexano 1/1 para proporcionar el producto deseado.

20 Ejemplo 79B

ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 Una mezcla Ejemplo 79A (34,1 mg) e hidróxido de sodio (0,252 ml) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1,000 ml) se agitó durante la noche y se aciduló con HCl. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante RPHPLC. (Fase móvil: acetonitrilo al 10%-100% en TFA acuoso al 0,1% durante 60 min) en una columna C18. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,29, 7,06Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 4H), 6,70-6,78 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (t, J = 7,21Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,67Hz, 2H), 4,75-5,07 (m, 2H), 4,20 (t, J = 5,68Hz, 2H), 2,39 (t, J = 6,14Hz, 2H), 1,87 (s, 3H).

Ejemplo 80

35 ácido 3-(3-(1-naftiltio)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 80A

40 3-(3-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,953 g) y ciclohex-2-enona (1,004 ml) a acetonitrilo (50 ml). Se añadió trifluorometanosulfonato de bismuto (III) (341 mg), y la solución se calentó a 65°C durante dos días. La solución se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% aumentando al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 80B

3-(3-hidroxiciclohexil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

50 El Ejemplo 80A (931 mg) se añadió a metanol (20 ml), se enfrió a 0°C, y se trató con borohidruro de sodio (247 mg). La solución se mezcló a 0°C durante una hora, se sofocó con HCl 1M, y se extrajo con acetato de etilo al 70% (en hexanos). La solución se secó con salmuera y sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 80C

3-(3-(naftalen-1-iltio)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

60 Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (188 mg) a tetrahidrofurano (5 ml), se enfrió a 0°C, y se trató con trimetilfosfina (1 M en tolueno, 0,746 ml). La solución se mezcló a 0°C durante 15 minutos. Se añadió naftaleno-1-tiol (120 mg) seguido del Ejemplo 80B (195 mg). La solución se dejó calentando a temperatura ambiente y se mezcló durante la noche. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80D

ácido 3-(3-(1-naftiltio)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 El Ejemplo 80C (64 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), agua (0,33 ml) y metanol (0,33 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (31 mg), y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. La solución se aciduló ligeramente utilizando HCl 1M, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,95 (brs, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17 (td, 1H), 6,97 (td, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (brs, 1H), 2,07-1,86 (m, 5H), 1,83-1,65 (m, 3H).

Ejemplo 81

- 15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 81A

3-(3-(naftalen-1-iloxi)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de azodicarboxilato de dietilo, trifenilfosfina, y naftaleno-1-ol por 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, trimetilfosfina, y naftaleno-1-tiol, respectivamente, en el Ejemplo 80C.

Ejemplo 81B

- 25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 81A por el Ejemplo 80C en el Ejemplo 80D. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,94 (brs, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,06 (brs, 1H), 4,54 (tt, 1H), 2,44 (td, 1H), 2,21-2,8 (m, 4H), 1,83-1,75 (m, 3H).

Ejemplo 88

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

- 40 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,18-8,25 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,80Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,63Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,46Hz, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,46Hz, 2H), 5,92 (d, J = 7,46Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,10Hz, 2H), 3,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, J = 1,70Hz, 2H).

Ejemplo 89

- 45 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 50 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 (bs, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 90

ácido 1-(3-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 55 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,14-8,28 (m, 1H), 7,79-7,93 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

- 60 Ejemplo 91

ácido 1-(4-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,10-8,28 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz,

1H), 7,41-7,57 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 6,88 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 5,77 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 92

5

1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,9-8,25 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 8H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 4H), 6,99-7,13 (m, 2H), 6,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 93

15

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,11-8,34 (m, 1H), 7,80-7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20-7,61 (m, 15H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31-3,46 (m, 2H), 2,12-2,34 (m, 2H).

20

Ejemplo 94

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,13-8,30 (m, 1H), 7,80-7,94 (m, 1H), 7,68-7,81 (m, 1H), 7,22-7,60 (m, 14H), 6,95-7,13 (m, 3H), 6,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15-2,32 (m, 2H).

Ejemplo 95

30

ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,18-8,29 (m, 1H), 7,81-7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,60 (m, 5H), 7,17-7,29 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 96

40

ácido 1-(4-carboxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,06-8,30 (m, 1H), 7,69-7,94 (m, 4H), 7,43-7,58 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,97-7,12 (m, 3H), 6,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,18 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 2H).

45

Ejemplo 97

ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

50 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,6-8,31 (m, 1H), 7,77-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,18-7,43 (m, 5H), 6,97 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,66-4,83 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 98

55

ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,6-8,31 (m, 1H), 7,77-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,18-7,43 (m, 5H), 6,97 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,66-4,83 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

60

Ejemplo 99

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,30 (br. s, 1H) 8,61-8,69 (m, 2H) 8,19 (d, 1H) 7,78-7,90 (m, 2H) 7,26-7,57

(m, 8H) 7,10 (t, 1H) 6,89 (d, 1H) 6,02 (s, 2H) 4,21 (t, 2H) 3,40 (t, 2H) 2,21-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 100

5 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,51-8,57 (m, 1H) 8,17-8,23 (m, 1H) 7,84-7,89 (m, 1H) 7,71-7,79 (m, 2H) 7,42-7,57 (m, 4H) 7,38 (t, 1H) 7,24-7,35 (m, 2H) 7,06 (t, 1H) 6,89 (d, 1H) 6,77 (d, 1H) 5,91 (s, 2H) 4,19 (t, 2H) 3,38 (t, 2H) 2,19-2,30 (m, 2H).

10

Ejemplo 101

ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(1-naftiloxi)etoxi)-1H-indol-2-carboxílico

15 Ejemplo 101A

acetato de 3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20 A una solución agitada de 1H-indol-2-carboxilato de etilo (9,45 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (8,89 g, 50 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y éter dietílico (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración del disolvente proporcionó el compuesto del título.

25 Ejemplo 101B

3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30 A una solución del Ejemplo 101A (5,9 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se le añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (4,85 g) y Cs₂CO₃ (25 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración del disolvente proporcionó el Ejemplo 101B.

35 Ejemplo 101C

1-(4-metoxibencil)-3-(2-(1-naftalen-1-iloxi)etoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40 A una solución del Ejemplo 101B (388 mg) y 2-(naftalen-1-iloxi)etanol (188 mg) en tolueno (3 ml) se le añadió 1,1'-binaftil-2-ildi-terc-butilfosfina (7,5 mg), acetato de paladio(II) (5 mg) y Cs₂CO₃ (488 mg). La mezcla se purgó con argón y se agitó a temperatura ambiente y después se calentó a 80°C durante la noche. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración del disolvente, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar el Ejemplo 101C.

45

Ejemplo 101D

ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(2-(naftiloxi)etoxi)-1H-indol-2-carboxílico

50 A una solución del Ejemplo 101C (80 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración del disolvente, el residuo se disolvió en DMSO/metanol. (1:1, 1,5 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,99 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

55

Ejemplo 102

60 ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 102A

1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 A una solución del Ejemplo 101B (3,89 g) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió Pd(PhCN)₂Cl₂ (38 mg), dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-bifenil-2-il)fosfina (143 mg), y Cs₂CO₃ (3,91 g). La mezcla se purgó con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Después de este tiempo, se añadió 1-(prop-2-iniloxi)naftaleno (2,2 g) a la mezcla que se purgó con argón de nuevo. Después, la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se concentró y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el Ejemplo 102A.

10 Ejemplo 102B

ácido 1-(4-metoxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster como se detalla en el procedimiento del Ejemplo 101D, mediante la sustitución del Ejemplo 102A por el Ejemplo 101C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,57 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

20 Ejemplo 103

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

25 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,92 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 9H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 104

ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,89 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,37 (m, 9H), 6,86 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,91 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,87 (s, 6H).

Ejemplo 105

35 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,25 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,41 (m, 6H), 6,91 (m, 4H), 4,89 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

40 Ejemplo 106

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 106A

45 4-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución de bromoacetato de etilo (42 g) en etanol (120 ml) se le añadió una solución de NaN₃ (25 g) en agua (60 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre éter (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración cuidadosa del disolvente proporcionó azidoacetato de etilo (26 g) que se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió 2-bromobenzaldehído (12,5 g) a la solución que después se añadió gota a gota a una solución enfriada (-15°C) de etóxido de sodio (preparado a partir de Na (5,2 g) y etanol (60 ml)). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas antes de verterla en una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración del disolvente proporcionó un intermedio bruto, que se disolvió en xileno (100 ml) y se añadió gota a gota a xileno a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La concentración de la mezcla a vacío proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2% en hexano).

Ejemplo 106B

4-bromo-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 A una solución del Ejemplo 106A (5,5 g) en N, N-dimetilformamida (60 ml) se le añadieron 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (5,4 g) y Cs₂CO₃ (22 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración de la mezcla proporcionó un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 2% en hexano).

10 Ejemplo 106C

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 A una solución del Ejemplo 106B (438 mg) y ciclohexanona (196 mg) en dioxano (3 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos, 7 mg) y Cs₂CO₃ (652 mg). La mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se agitó con agua. El producto se extrajo con éter (200 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración de la mezcla y la purificación mediante una columna instantánea (acetato de etilo al 3% en hexano) proporcionaron el Ejemplo 106C.

20 Ejemplo 106D

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster como se detalla en el procedimiento del Ejemplo 101D, mediante la sustitución del Ejemplo 106C por el Ejemplo 101C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,86 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,04 (m, 9H).

30 Ejemplo 107

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 Ejemplo 107A

4-bromo-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

40 A una solución de 4-bromo-1H-indol-2-carboxilato de metilo (4,09 g) en diclorometano (60 ml) se le añadió una mezcla de POCl₃ (3,7 g) y N,N-dimetilformamida (1,76 g). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y una solución de acetato de sodio 2M en agua (200 ml). La mezcla se agitó a fondo durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración de la mezcla proporcionó el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45 Ejemplo 107B

4-bromo-3-formil-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

50 A una solución del Ejemplo 107A (1,76 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (1,66 g) y Cs₂CO₃ (6,10 g). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3) y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración del disolvente proporcionó un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 5% en hexano).

55 Ejemplo 107C

3-formil-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

60 A una mezcla del Ejemplo 107B (0,5 g) y ácido o-tolilborónico (175 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (25 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butil-fosfonio (16 mg) y CsF (489 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. Después de la filtración, la concentración del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5% en hexano) proporcionaron el Ejemplo 107C.

Ejemplo 107D

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 A una solución del Ejemplo 107C (50 mg) en dicloroetano (3 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg) y morfolina (15 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió LiOH (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se neutralizó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Los extractos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante RPHPLC. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,45 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (m, 10H), 2,43 (m, 2H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 108

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

- 15 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,84 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,48 (m, 9H), 6,95 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 109

ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 25 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,58 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,44 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,15 (m, 3H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 110

ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 30 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,43 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,18 (m, 3H), 0,76 (m, 2H).

Ejemplo 111

ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 40 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,69 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,21 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,49 (m, 3H).

Ejemplo 112

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 45 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,25 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 6,90 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,23 (m, 3H), 3,36 (m, 4H), 2,85 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 113

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

- 55 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,26 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,45 (m, 10H), 6,93 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,35 (m, 6H).

Ejemplo 114

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 60 RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,44 (m, 8H), 6,95 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (m, 8H), 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 115

ácido 3-((bencil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,23 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,45 (m, 10H), 7,19 (m, 5H), 6,91 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 116

- 10 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,57 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,47 (m, 8H), 7,24 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

- 15 Ejemplo 117

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 20 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,32 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,20 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 118

- 25 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,76 (m, 2H), 8,23 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,48 (m, 7H), 7,21 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 119

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

- 35 RMN H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ 8,36 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,65 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,89 (m, 4H).

Ejemplo 120

ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 40 RMN H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ 8,39 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,49 (m, 7H), 7,29 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 121

- 45 ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 50 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,28 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 6,89 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ejemplo 122

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

- 55 RMN H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ 8,37 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,93 (m, 4H).

Ejemplo 123

- 60 ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ 8,36 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (m, 4H).

Ejemplo 124

ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonyl)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5 RMN H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 125

- 10 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico

- Una mezcla del Ejemplo 126A (36 mg), ácido fenilborónico (12,5 mg), K_2CO_3 (1 M, 0,17 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,2 mg) en una mezcla de 1,2-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 aciduló con una solución en metanol de ácido trifluoroacético diluido (3: 1) y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de dimetilsulfóxido y metanol (1:1) y se filtró. El producto filtrado se purificó mediante RPHPLC (fase móvil: acetonitrilo al 10% - 100% en solución acuosa de TFA al 0,1% durante 60 min) en una columna C18 para proporcionar el producto deseado. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,26-8,31 (m, 1H), 7,82-7,94 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,39, 7,17Hz, 1H), 6,87-6,94 (m, 3H), 6,78-6,87 (m, 7H), 6,72 (d, J = 7,63Hz, 1H), 4,76-5,00 (m, 2H), 4,25 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo 126

- 25 ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 126A

- 30 4-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

- A una mezcla de 4-bromo-1H-indol (1,5 g) y ácido o-tolilborónico (1,135 g) en dioxano (20 ml) se le añadió tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfonio (0,101 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,159 g) y CsF (3,17 g). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno inmediatamente, y se añadieron 2 mL de metanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 126B

- 40 3-bromo-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

- A una solución del Ejemplo 126A (205 mg) en diclorometano (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota N-bromosuccinimida a 0°C (144 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agitó mientras que el baño de hielo alcanzó lentamente la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano al 0-100% en hexano para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 126C

- 50 3-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

- A una solución del Ejemplo 126B (1,14 g) y 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (0,922 g) en N, N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,158 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano al 0-50% en hexano para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 126D

- 60 ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de Ejemplo 126C (22 mg), NaOH (0,167 ml), metanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1.500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, se aciduló con HCl y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC (fase móvil: acetonitrilo al 10% -100% en solución acuosa de TFA al 0,1% durante 60 minutos) en una columna C 18 para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, diclorometano- d_2) δ 8,30-8,40 (m, 1H), 7,79-7,85 (m,

1H), 7,56 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,02Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,63Hz, 1H), 4,78-5,03 (m, 2H), 4,16 (t, J = 5,65Hz, 2H), 2,37-2,54 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

5 Ejemplo 128

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

10 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,21-8,32 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 4H), 6,72 (d, J = 7,02Hz, 1H), 6,50-6,62 (m, 3H), 5,98 (d, J = 8,54Hz, 2H), 4,66-5,08 (m, 2H), 4,19 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 129

15 ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24-8,37 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,54, 7,02Hz, 1H), 6,81-7,01 (m, 4H), 6,77 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 7,63Hz, 2H), 6,22 (d, J = 8,24Hz, 2H), 4,61-5,08 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,27-2,44 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo 130

25 ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14-8,47 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,24, 7,02Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,75-6,87 (m, 4H), 6,53-6,61 (m, 1H), 6,27-6,33 (m, 2H), 6,18 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,67-5,03 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 131

35 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico

40 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,49 (s, br, 2H), 8,30 (d, J = 6,10Hz, 2H), 8,25 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,19Hz, 2H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,84-6,97 (m, 4H), 6,80 (d, J = 7,63Hz, 1H), 4,82-5,09 (m, 2H), 4,28 (t, J = 5,65Hz, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 132

45 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

50 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,19Hz, 2H), 8,21-8,32 (m, 1H), 7,78-7,92 (m, 3H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 4H), 6,80 (d, J = 7,63Hz, 1H), 4,83-5,19 (m, 2H), 4,28 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), J = 5,80Hz, 2H), 2,41-2,48 (m, 2H), 1,75 (s, 1H).

50 Ejemplo 133

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 133A

55 3-ciano-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

60 Una mezcla de 126C Ejemplo (100 mg), dicianocinc (222 mg) y Pd(PPh₃)₄ (21,87 mg, 0,019 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 180°C durante 400 segundos en un reactor de microondas (CEM Discover) y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano 50%-100% en hexano para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 133B

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 133A (16 mg) e hidróxido de sodio (200 µl) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se agitó durante la noche, se neutralizó con HCl diluido, y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el producto deseado. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 14,24 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,48, 5,65Hz, 2H), 7,35-7,61 (m, 5H), 7,18-7,36 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,02Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,77-5,18 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,03Hz, 2H), 2,30-2,47 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

Ejemplo 134

ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 134A

3-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 126A por 5-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el Ejemplo 126B.

Ejemplo 134B

A una solución del Ejemplo 134A (465 mg) y 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (431 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) de carbonato de cesio (1,059 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en tetrahidrofurano y metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6) δ 8,13 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,90, 2,45Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,87 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,21 -2,39 (m, 2H).

Ejemplo 135

ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 135A

5-(benciloxi)-3-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 126A por 5-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el Ejemplo 126B.

Ejemplo 135B

5-(benciloxi)-3-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución del Ejemplo 135A (500 mg) y 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (354 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (871 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano al 0%-50% en hexano, para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 135C

ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 135B (30 mg), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (15,3 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,1 mg) y fluoruro de cesio (16,3 mg) en dimetoxietano (1,4 ml) y metanol (0,7 ml) se calentó a 100°C en un reactor de microondas (CEM Discover) durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano al 0%-100% en hexano, para proporcionar 5-(benciloxi)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en tetrahidrofurano y metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 8,04-8,40 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,26-7,41 (m, 7H), 6,97 (dd, J = 9,00, 2,29Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,93Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,14Hz, 1H), 4,83-4,98 (m, 4H), 4,5-4,24 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 136

ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,15, 4,27Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,7-7,15 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,31, 2,59Hz, 1H), 4,77-5,03 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

10

Ejemplo 137

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,00, 4,12Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,78Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,1-7,11 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 6,87Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,49Hz, 2H), 2,21-2,37 (m, 2H).

Ejemplo 138

20

5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,15, 4,27Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,48Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,63Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,7-7,16 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,63Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 9,31, 2,29Hz, 1H), 4,72-5,16 (m, 2H), 4,6-4,28 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 2H).

Ejemplo 139

30 ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,15, 4,27Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,9-7,15 (m, 1H), 7,3-7,7 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,63Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,15, 2,44Hz, 1H), 4,72-5,06 (m, 2H), 4,17 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,24-2,43 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,71Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,02Hz, 3H).

Ejemplo 140

40 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico

45 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,20-8,35 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,39, 7,17Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82-6,98 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 3H), 6,30 (d, J = 8,24Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,93Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78-5,01 (m, 2H), 4,19 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 1,89 (s, 3H).

Ejemplo 141

ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico

50 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,22 (d, J = 7,67Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 7,21, 1,69Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,17 (t, J = 8,13Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,67Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,45Hz, 1H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,61 (d, J = 6,14Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,78-4,86 (m, 2H), 4,13 (t, J = 5,98Hz, 1H), 2,24-2,35 (m, 2H).

Ejemplo 142

ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,23 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,06Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,06Hz, 3H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,15Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,90, 2,46Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,98Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,83 (t, J = 6,60Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,29Hz, 2H), 2,27-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 143

ES 2 550 753 T3

ácido 5-(benciloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,19 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,51Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,25-7,43 (m, 8H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,75Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,21, 2,45Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,15Hz, 1H), 4,74-5,06 (m, 4H), 4,16 (t, J = 5,68Hz, 2H), 2,64-2,81 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7,06Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,75Hz, 3H).

Ejemplo 144

10 ácido 3-(2-(t-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,22 (d, J = 7,67Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,67Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,05, 4,14Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 4H), 7,26-7,41 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 7,36, 1,23Hz, 1H), 7,5-7,12 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,51, 2,45Hz, 1H), 4,77-5,04 (m, 2H), 4,17 (t, J = 5,68Hz, 2H), 4,11 (q, J = 10,74Hz, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 0,75-0,88 (m, 9H).

Ejemplo 145

20 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

25 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,17 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,38-7,60 (m, 6H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,3-7,11 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,13, 1,99 Hz, 1H), 6,75-6,83 (m, 3H), 4,73-5,00 (m, 4H), 3,96-4,15 (m, J = 6,44Hz, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H).

Ejemplo 146

ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,10 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,67Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,52 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 8,90, 1,84Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,75Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,84Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,92 (t, J = 7,36Hz, 2H), 4,17 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,75Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,06 Hz, 3H).

Ejemplo 147

35 ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,98Hz, 1H), 7,17-7,34 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,06Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,84Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,75-5,01 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

Ejemplo 148

45 ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J = 6,75Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,98Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,13Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,67Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,29Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,29Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,15Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,36Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,98Hz, 2H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,04 (d, J = 6,75Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,75Hz, 3H).

Ejemplo 149

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55 Ejemplo 149A

5-(benciloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 135C mediante la sustitución de ácido 2-(isopropil)fenilborónico por ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico.

Ejemplo 149B

5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 149A (250 mg) y dihidroxipaladio (sobre carbono) (20 mg) en tetrahydrofurano se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (2,11 kg/cm²) durante 29 horas. La materia insoluble se separó por filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

5

Ejemplo 149C

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 A una solución del Ejemplo 149B (22 mg) en tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadieron 0,3 ml de NaOH al 10%. La reacción se calentó a 70°C durante 24 horas, se enfrió, se aciduló con HCl acuoso diluido y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,17 (td, J = 7,36, 1,23Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,52, 1,38Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,90, 2,45Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,15Hz, 1H), 4,84 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,68Hz, 2H), 2,63-2,87 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,75Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,06Hz, 3H).

15

Ejemplo 150

20 ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 149A (36 mg), 1-cloro-4-yodobutano (0,043 ml) y carbonato de cesio (116 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La sal inorgánica se separó por filtración. A la solución de N,N-dimetilformamida se le añadió morfolina (0,2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por RPHPLC (fase móvil: acetonitrilo al 10%-100% en solución acuosa de TFA al 0,1% durante 60 min) en una columna C18 para proporcionar 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolinobutoxi)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,36Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,05, 2,30Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,67Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,45Hz, 1H), 4,88 (t, J = 7,21Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,83Hz, 2H), 3,89-4,03 (m, J = 11,97Hz, 2H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,7-3,17 (m, 2H), 3,02 (s, br, 2H), 2,61-2,78 (m, 2H), 2,23-2,45 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 4H).

25

30

Ejemplo 151

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de 1,3,5-trimetil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il-4,4,5,5-tetrametil)-1H-pirazol (43,2 mg), 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (La síntesis de este compuesto se describe en el Ejemplo 134B como un intermedio) (43 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (15,01 mg) y K₃PO₄ se calentó (58,2 mg) en tolueno (2,1 ml) en un reactor de microondas (CEM Discover) a 110°C durante 2 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho de sílice, y se eluyó con acetato de etilo al 0%-25% en diclorometano. El éster deseado recogido se hidrolizó con NaOH en tetrahydrofurano-metanol-H₂O a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,15 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,5-7,16 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 9,36, 2,61Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,69-5,00 (m, 2H), 4,17 (t, J = 5,83Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

45

Ejemplo 152

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (la síntesis de este compuesto fue similar al intermedio descrito en el Ejemplo 134) (56 mg), ácido fenilborónico (26 mg), diacetoxipaladio (2,39 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (8,74 mg) y K₃PO₄ (67,8 mg) se calentó a 180°C en un sintetizador de microondas CEM durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano al 0-50% en hexano. El éster deseado recogido se saponificó con NaOH en tetrahydrofurano-metanol-H₂O a 50°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,67Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 6H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,28 (t, J = 7,21Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,84Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,6-7,12 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,06Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,14Hz, 2H), 2,68-2,82 (m, J = 7,06Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,75Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,75Hz, 3H).

60

Ejemplo 153

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,98Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,84 (d, J = 7,67Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,05, 2,61Hz, 1H), 4,93 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,98Hz, 2H), 2,26-2,44 (m, 2H), 1,87 (s, 6H).

Ejemplo 154

10 ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,20 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 6,98-7,11 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,83-4,97 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,98Hz, 2H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,75 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,06Hz, 3H).

Ejemplo 155

20 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico

25 RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,85, 1,22Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,63Hz, 1H), 6,44 (d, J = 15,87Hz, 1H), 6,12-6,25 (m, 1H), 4,85 (t, J = 6,87Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,9-2,21 (m, 2H), 1,38-1,53 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

Ejemplo 156

30 ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,7-7,18 (m, 3H), 6,94-7,05 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,67Hz, 1H), 4,94 (t, J = 7,06Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 1,88 (s, 6H).

Ejemplo 157

35 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

40 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,20 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,90Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,07 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,67Hz, 1H), 4,73-5,02 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,83Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 158

45 ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,00 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,36Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,05, 4,14Hz, 1H), 7,43-7,59 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,06-7,17 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 4,64-5,21 (m, 2H), 4,19 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H).

Ejemplo 159

50 ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 159A

55 (E)-3-(5-cloropent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

60 Una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (La síntesis de este compuesto se describe en el Ejemplo 134B como un intermedio) (404 mg), (E)-2-(5-cloropent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,394 ml), diacetoxipaladio (19,28 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (70,5 mg) y K₃PO₄ (547 mg) se calentó en un reactor de microondas (CEM Discover) a 100°C durante 1 hora. La materia insoluble se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 159B

El Ejemplo 159A (100 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) se mezcló con dimetilamina 1 M en metanol (10 ml) y la solución resultante se calentó 50°C durante 3 días y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahydrofurano y metanol. Se añadieron 3 mL de NaOH acuoso al 10%. La mezcla se calentó a 50°C durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC (fase móvil: acetonitrilo al 10%-100% en solución acuosa de TFA al 0,1% durante 60 min) en una columna C18 para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,56 (s, br, 1H), 9,39 (s, br, 1H), 8,19 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,43-7,59 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,4-7,18 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,17-6,31 (m, 1H), 4,82 (t, J = 7,02Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,80Hz, 2H), 3,6-3,16 (m, 2H), 2,80 (d, J = 4,58Hz, 6H), 2,22-2,35 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 160

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Ejemplo 160A

(E)-3-(6-clorohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftalen-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (E)-2-(6-clorohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para (E)-2-(5-cloropent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en el Ejemplo 159A.

Ejemplo 160B

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 160A (531 mg) y 1,3-dioxoisindolin-2-uro de potasio (213 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80°C durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en diclorometano para proporcionar (E)-3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se disolvió en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol y se añadieron 5 equivalentes de NaOH acuoso (10%). La mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido y metanol-ácido trifluoroacético (3:1), y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,06 (s, 2H), 8,25 (t, J = 5,52Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,83, 1,38Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,21, 1,99Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,52, 1,38Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,43-7,58 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 2H), 6,99-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,36Hz, 1H), 6,15-6,32 (m, 1H), 4,65-4,96 (m, 2H), 4,13 (t, J = 5,68Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 4H), 1,49-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 161

ácido 3-((1E)-1-enil-6-aminohex)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

El (E)-3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (La síntesis de este compuesto se describe en el Ejemplo 160B como un intermedio) se disolvió en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol y se añadieron 5 equivalentes de NaOH acuoso (10%). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo al 0-100% en solución acuosa de TFA al 0,1% durante 60 min) en una columna C18 para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,18 (d, J = 9,21Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,57-7,70 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,67Hz, 1H), 7,1-7,14 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,67Hz, 1H), 6,14-6,29 (m, 1H), 4,80 (t, J = 7,83Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,68Hz, 2H), 2,70-2,97 (m, 2H), 2,11-2,37 (m, 4H), 1,41-1,76 (m, 4H).

Ejemplo 162

ácido 3-(6-aminohexil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de (E)-3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (La síntesis de este compuesto se describe en el Ejemplo 160B como un intermedio) (270 mg) e hidrazina (0,030 ml) en tetrahydrofurano (1,00 ml) y etanol (3 ml) se calentó a 50°C durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahydrofurano y metanol y después se añadió NaOH acuoso al 10%. El producto resultante se calentó a 50°C durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,17 (dd, J = 8,44, 1,07Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,06Hz, 1H), 4,80 (t, J = 7,21Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,75 (t, J = 8,29Hz, 2H), 2,20-2,35

(m, 2H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 4H).

Ejemplo 163

5 ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla de Ejemplo 159 (45 mg) y Pt/C (5%) (10 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó bajo hidrógeno (2,11 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El material insoluble se separó por filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el producto deseado. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,67Hz, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 9,21, 4,30Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,36Hz, 1H), 4,80 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,83Hz, 2H), 2,91-3,07 (m, 4H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 4H), 1,25-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 164

15 ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,23-8,27 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,29Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,98Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,59, 1,53Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,68Hz, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H).

Ejemplo 165

25 ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,63Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,46, 2,44Hz, 1H), 6,4-6,21 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,20 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 6H), 2,34-2,41 (m, 2H), 1,97 (q, J = 6,61Hz, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 166

35 ácido 3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,18 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,90, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,9-7,15 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 9,21, 2,45Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,06Hz, 1H), 4,87 (t, J = 7,06Hz, 2H), 4,19 (t, J = 5,98Hz, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,33-2,42 (m, 2H).

40 Ejemplo 167

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,06-8,44 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,93Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,54Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,24Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,93Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,63Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,48Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,63Hz, 1H), 4,88 (t, J = 7,02Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,80Hz, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H).

Ejemplo 168

50 1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

Ejemplo 168

55 1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

Ejemplo 168A

60 3-(1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo

Una solución de ácido 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxílico (Ejemplo 103) (536 mg) y 1,1'-carbonildiimidazol (200 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A una suspensión de etilmalonato de potasio (419 mg) en acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (0,515 ml) se le añadió cloruro de magnesio (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se enfrió en un baño

de hielo. Se añadió la solución preparada anteriormente gota a gota a la primera solución, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después de este tiempo se eliminó el disolvente a vacío, el residuo se recogió en tolueno (50 ml), se enfrió (baño de hielo), y se añadió lentamente HCl acuoso (12%). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 168B

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

A una solución del Ejemplo 168A (75 mg) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se le añadieron ácido acético (0,2 ml) y monohidrato de hidrazina (0,2 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche, y se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el producto final. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (s, 3H)

Ejemplo 169

4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol

Ejemplo 169A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxamida

A una solución de ácido 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carboxílico (Ejemplo 103) (0,9 g) en diclorometano que contenía cloruro de oxalilo (2 ml) se le añadieron unas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió a una solución enfriada (0°C) de amoníaco concentrado en agua (30 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y a continuación se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 169B

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-carbonitrilo

A una solución enfriada (0°C) del Ejemplo 168A (880 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y diclorometano (2 ml) se le añadió trietilamina (2 ml), seguido de la adición de anhídrido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C. Después de este tiempo la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua (x3), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto.

Ejemplo 169C

4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol

A una mezcla del Ejemplo 168B (416 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron NaN₃ (281 mg) y NH₄Cl (231 mg). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de este tiempo la mezcla se concentró a 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 Na₂SO₄. Después de la concentración del disolvente, el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 2 ml) y se purificó mediante RPHPLC. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ácido 3-[3-(3-clorofenoxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]propil}-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(2-bencilfenoxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(2.3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido 3-{3-[(3-metil-1-naftil)oxi]propil}-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-{3-[(2-metil-1-naftil)oxi]propil}-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(1-naftiltio)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-{3-[(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]propil}-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-(E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 25 ácido 4-(3-(benciloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-bromo-3-[4-(1-naftiloxi)butil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 30 ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(1-naftil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 35 ácido 3-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-[3-(2-naftiloxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 40 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 45 ácido 3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 50 ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-[4-(1-naftiloxi)butil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-[4-(2-naftiloxi)butil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-[4-(2,3-diclorofenoxi)butil]-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-[2-(2,4-diclorofenoxi)etil]-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 55 ácido 1-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-[4-(2,4-diclorofenoxi)butil]-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-bencil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 60 ácido 3-(4-metilbencil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-metilfenil)-1-[2-(1-naftiloxi)etil]-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 3-(2-metilfenil)-1-[2-(2-naftiloxi)etil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]-3-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
 5 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-3-(((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-((dimetilamino)sulfonyl)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 15 ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(1-naftiloxi)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(1-naftiloxi)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido 1-(3-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 25 ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-carboxibencil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metoxibencil)-3-[2-(1-naftiloxi)etoxi]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(4-metoxibencil)-3-[3-(1-naftiloxi)prop-1-inil]-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 35 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 40 ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
 45 ácido 4-(2-metilfenil)-3-(4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((bencil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 50 ácido 4-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 55 ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonyl)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-3-(4-metilfenil)amino)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 60 ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 5 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-(benciloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-(terc-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
 10 ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indol-2-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 15 ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
 20 ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 25 ácido 3-((1E)-6-aminohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(6-aminoheptil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico; y
 30 ácido 3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
 1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol; y
 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol.
- 35 2. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
3. Una composición para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, enfermedad trofoblástica
 40 gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, mesotelioma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, oligodendroglioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o linfoma periférico de células T en un mamífero, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
- 45 4. Un compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, trofoblástica gestacional enfermedad, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, mesotelioma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, oligodendroglioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas o linfoma periférico de células T en un mamífero, en donde se van a administrar una cantidad
 50 terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional a dicho mamífero.