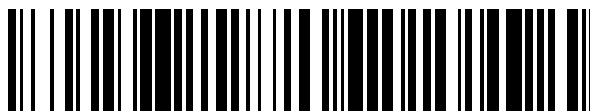


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 599**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/34** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008** E 17174968 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** EP 3243814

54 Título: **Indoles sustituidos en la posición 7 como inhibidores de mcl-1**

30 Prioridad:

**16.04.2007 US 912038 P**

**13.07.2007 US 949650 P**

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

**26.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 705 599 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

Indoles sustituidos en la posición 7 como inhibidores de mcl-1

5 Sección de referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud es una continuación de la solicitud de patente de los Estados Unidos N° 12/104,294, presentada el 16 de abril de 2008, que reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N° 60/949,650, presentada el 13 de julio de 2007, en la actualidad vencida, y de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N° 60/912,038, presentada el 16 de abril de 2007, en la actualidad vencida.

Campo de la invención

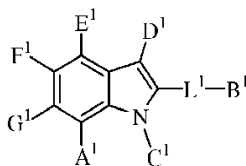
15 Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína antiapoptótica Mcl-1, a composiciones que contienen los compuestos, y a dichos compuestos y dichas composiciones para utilizar en el tratamiento de enfermedades que implican la sobreexpresión o la desregulación de la proteína Mcl-1.

Antecedentes de la invención

20 La proteína Mcl-1 se asocia a varias enfermedades. Por lo tanto existe la necesidad en el área terapéutica de compuestos que se unan a la proteína Mcl-1 e inhiban su actividad.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a compuestos específicos como los dados a conocer en la reivindicación 1. Todos los otros compuestos o familia de compuestos definidos más adelante no forman parte de la presente invención. Una realización de la presente divulgación, por lo tanto, se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la proteína Mcl-1, donde dichos compuestos tienen la fórmula I,



30 (I),

y a sus sales terapéuticamente aceptables, donde

35 A¹ es A², OA², SA², S(O)A², SO₂A², NH₂, NHA², N(A²)₂, C(O)A², C(O)NH₂, C(O)NHA², C(O)N(A²)₂, NHC(O)A², NA²C(O)A², NHSO₂A², NA²SO₂A², NHC(O)OA², NA²C(O)OA², SO₂NH₂, SO₂NHA², SO₂N(A²)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)A², NHC(O)N(A²)₂, NA²C(O)N(A²)₂F, Cl, Br o I;

A² es R¹, R², R³ o R⁴;

R¹ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R¹ᴬ; R¹ᴬ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 R² es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R²ᴬ; R²ᴬ 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 R³ᴬ; R³ᴬ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está 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, elegidos independientemente;

50 R⁵ es R⁶, R⁷ o R⁸;

R⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R⁶ᴬ; R⁶ᴬ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R⁷ᴬ; R⁷ᴬ 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 R⁸ᴬ; R⁸ᴬ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

L¹ es un enlace o es alquileno, alquenileno, alquinileno o L²; y B¹ es C(O)OH o uno de sus

bioisómeros o es  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)OR^2$ ,  $C(O)OR^3$  o  $C(O)OR^4$ ;

$L^2$  es  $C_2$ - $C_6$ -alquileo,  $C_4$ - $C_6$ -alqueniilo o  $C_4$ - $C_6$ -alquiniilo, cada uno de los cuales tiene un resto  $CH_2$  reemplazado con O, S, S(O),  $SO_2$ , NH o N( $W^1$ );

$W^1$  es alquilo, alqueniilo o alquiniilo;

5  $C^1$  y  $D^1$  son independientemente H,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ , F, Cl, Br, I, o uno de  $C^1$  y  $D^1$  es H, y el otro es  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ , F, Cl, Br o I;

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

10  $R^{10}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{11}$  es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{11A}$ ;  $R^{11A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15  $R^{12}$  es alquilo, alqueniilo o alquiniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{13}$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{13}$ ,  $N(R^{13})_2$ ,  $C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{13}$ ,  $C(O)N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)R^{13}$ ,  $NHSO_2R^{13}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{13}$ ,  $NHC(O)OR^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{13}$ ,  $SO_2N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)N(R^{13})_2$ ,  $NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

20  $R^{13}$  es  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  o  $R^{16A}$ ;  
 $R^{14}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  $R^{14B}$ ;  $R^{14B}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

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

25  $R^{16}$  es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{16A}$ ;  $R^{16A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{16A}$  es alquilo, alqueniilo o alquiniilo; y

30 uno o dos o cada uno de  $E^1$  y  $F^1$  y  $G^1$  son independientemente H,  $CF_3$ , F, Cl, Br o I, y los restantes son independientemente  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  o  $OR^{20}$ ;

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

$R^{18}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

35  $R^{19}$  es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40  $R^{20}$  es alquilo, alqueniilo o alquiniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{20}$ ,  $OR^{20}$ ,  $SR^{20}$ ,  $S(O)R^{20}$ ,  $SO_2R^{20}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)R^{20}$ ,  $NHSO_2R^{20}$ ,  $NR^{20}SO_2R^{20}$ ,  $NHC(O)OR^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)OR^{20}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{20}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)N(R^{20})_2$ ,  $NR^{20}C(O)N(R^{20})_2$ , OH, (O),  $C(O)OH$ , CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

45  $R^{20}$  es  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  o  $R^{23}$ ;  
 $R^{21}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{21A}$ ;  $R^{21A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{22}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{22A}$ ;  $R^{22A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50  $R^{23}$  es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

donde cada resto cíclico precedente, independientemente, no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco de espiroheteroalquilo,  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $OCH_2R^{30}$ ,  $SR^{30}$ ,  $S(O)R^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $CO(O)R^{30}$ ,  $OC(O)R^{30}$ ,  $OC(O)OR^{30}$ , NO,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{30}$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $CH_2R^{30}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NR^{30}C(O)R^{30}$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{30}$ ,  $SO_2N(R^{30})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{30}$ ,  $C(N)N(R^{30})_2$ , =NO-(alquilen)- $C(O)CF_3$ , CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, OH, (O), CN, N<sub>3</sub>,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ , F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

$R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;

60  $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{31A}$ ;  $R^{31A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{32}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{32A}$ ;  $R^{32A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{33A}$ ;  $R^{33A}$  es cicloalcano, cicloalqueno,

heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>34</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro o cinco de R<sup>35</sup>, OR<sup>35</sup>, SR<sup>35</sup>, S(O)R<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>35</sup>, N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>35</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>35</sup>, C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)R<sup>35</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup>, NHC(O)OR<sup>35</sup>, NR<sup>35</sup>C(O)OR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>35</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>35</sup>, NHC(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>35</sup>C(O)N(R<sup>35</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I, elegidos independientemente; R<sup>35</sup> es R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> o R<sup>39</sup>;

R<sup>36</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>36A</sup>; R<sup>36A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>37</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>37A</sup>; R<sup>37A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>38</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>38A</sup>; R<sup>38A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>39</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con NH<sub>2</sub>, N(R<sup>40</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>40</sup> o R<sup>40</sup>;

R<sup>40</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; donde los restos representados por R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> y R<sup>40</sup>, independientemente, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de R<sup>50</sup>, OR<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)OR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, NHC(O)R<sup>50</sup>, F, Cl, Br, I, C(O)OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (O) u OH, elegidos independientemente; R<sup>50</sup> es R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup> o R<sup>54</sup>;

R<sup>51</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>51A</sup>; R<sup>51A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>52</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>52A</sup>; R<sup>52A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

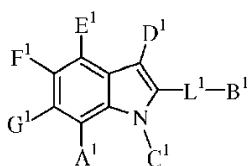
R<sup>53</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>53A</sup>; R<sup>53A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>54</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo; cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de F, Cl, Br, I, C(O)OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, (O), OH, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo, elegidos independientemente, y

donde los restos representados por R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> y R<sup>53</sup>, independientemente, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de R<sup>55</sup>, OR<sup>55</sup>, OCH<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, SR<sup>55</sup>, S(O)R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, C(O)R<sup>55</sup>, CO(O)R<sup>55</sup>, OC(O)R<sup>55</sup>, OC(O)OR<sup>55</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>55</sup>, N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>55</sup>, C(O)N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>55</sup>, NR<sup>55</sup>C(O)R<sup>55</sup>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>55</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, C(O)NR<sup>55</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>55</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH<sub>2</sub>, C(N)NHR<sup>55</sup>, C(N)N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub>, =NO-(alquilen)-C(O)CF<sub>3</sub>, CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, OH, (O), CN, N<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I, elegidos independientemente; y

R<sup>55</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

Otra realización se refiere a compuestos que tienen fórmula I,



(I),

y a sus sales terapéuticamente aceptables, donde

A<sup>1</sup> es A<sup>2</sup>, OA<sup>2</sup>, SA<sup>2</sup>, S(O)A<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA<sup>2</sup>, N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(O)A<sup>2</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHA<sup>2</sup>, C(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)A<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>C(O)A<sup>2</sup>, NHSO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NHC(O)OA<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>C(O)OA<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)A<sup>2</sup>, NHC(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NA<sup>2</sup>C(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, F, Cl, Br o I;

A<sup>2</sup> es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>1A</sup>; R<sup>1A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>2</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>2A</sup>; R<sup>2A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>3A</sup>; R<sup>3A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>4</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos,

- tres, cuatro o cinco de  $R^5$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $S(O)R^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $C(O)R^5$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)N(R^5)_2$ ,  $NR^5C(O)R^5$ ,  $NHSO_2R^5$ ,  $NR^5SO_2R^5$ ,  $NHC(O)OR^5$ ,  $NR^5C(O)OR^5$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^5$ ,  $NHC(O)N(R^5)_2$ ,  $NR^5C(O)N(R^5)_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- 5  $R^5$  es  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$ ;
- $R^6$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{6A}$ ;  $R^{6A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^7$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{7A}$ ;  $R^{7A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10  $R^8$  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;
- $L^1$  es un enlace o es alquileo, alquenileno, alquinileno o  $L^2$ ; y  $B^1$  es  $C(O)OH$  o uno de sus bioisómeros o es  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)OR^2$ ,  $C(O)OR^3$  o  $C(O)OR^4$ ;
- 15  $L^2$  es  $C_2$ - $C_6$ -alquileo,  $C_4$ - $C_6$ -alquenileno o  $C_4$ - $C_6$ -alquinileno, cada uno de los cuales tiene un resto  $CH_2$  reemplazado con  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$ ,  $NH$  o  $N(W^1)$ ;
- $W^1$  es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- $C^1$  y  $D^1$  son independientemente  $H$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , o uno de  $C^1$  y  $D^1$  es  $H$ , y el otro es  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ;
- 20  $R^9$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{9A}$ ;  $R^{9A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{10}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{10A}$ ;  $R^{10A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25  $R^{11}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{11A}$ ;  $R^{11A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{12}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{13}$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{13}$ ,  $N(R^{13})_2$ ,  $C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{13}$ ,  $C(O)N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)OR^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13}$ ,  $NHSO_2R^{13}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{13}$ ,  $NHC(O)OR^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{13}$ ,  $SO_2N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)N(R^{13})_2$ ,  $NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- 30  $R^{13}$  es  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  o  $R^{16A}$ ;
- $R^{14}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  $R^{14B}$ ;  $R^{14B}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35  $R^{15}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{15A}$ ;  $R^{15A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{16}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{16A}$ ;  $R^{16A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40  $R^{16A}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo; y uno o dos o cada uno de  $E^1$  y  $F^1$  y  $G^1$  son independientemente  $H$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , y los restantes son independientemente  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  o  $OR^{20}$ ;
- $R^{17}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{17A}$ ;  $R^{17A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45  $R^{18}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{18A}$ ;  $R^{18A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{19}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{19A}$ ;  $R^{19A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50  $R^{20}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{20}$ ,  $OR^{20}$ ,  $SR^{20}$ ,  $S(O)R^{20}$ ,  $SO_2R^{20}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)OR^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)OR^{20}$ ,  $NHSO_2R^{20}$ ,  $NR^{20}SO_2R^{20}$ ,  $NHC(O)OR^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)OR^{20}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{20}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)N(R^{20})_2$ ,  $NR^{20}C(O)N(R^{20})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- 55  $R^{20}$  es  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  o  $R^{23}$ ;
- $R^{21}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{21A}$ ;  $R^{21A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- $R^{22}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{22A}$ ;  $R^{22A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60  $R^{23}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- donde cada resto cíclico precedente, independientemente, no está sustituido o está sustituido con uno o

dos o tres o cuatro o cinco de espiroheteroalquilo,  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;

$R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;

5  $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{31A}$ ;  $R^{31A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{32}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{32A}$ ;  $R^{32A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10  $R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{33A}$ ;  $R^{33A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{34}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{35}$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)R^{35}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ ,  $C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NHC(O)N(R^{35})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;

15  $R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;

$R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20  $R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{37A}$ ;  $R^{37A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

25  $R^{39}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $NH_2$ ,  $N(R^{40})_2$ ,  $OR^{40}$  o  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

30 donde los restos representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  y  $R^{40}$ , independientemente, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $NHC(O)R^{50}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $(O)$  u  $OH$ , elegidos independientemente;

$R^{50}$  es  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  o  $R^{54}$ ;

$R^{51}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{51A}$ ;  $R^{51A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

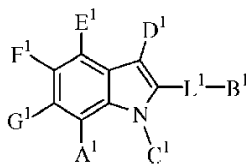
35  $R^{52}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{52A}$ ;  $R^{52A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{53}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{53A}$ ;  $R^{53A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40  $R^{54}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo; cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $(O)$ ,  $OH$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo, elegidos independientemente, y

45 donde los restos representados por  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$ , independientemente, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de  $CO(O)R^{55}$ ,  $C(O)OH$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente; y  $R^{55}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen fórmula (I)



(I),

50 y a sus sales terapéuticamente aceptables, donde

$A^1$  es  $A^2$ ,  $OA^2$ ,  $SA^2$ ,  $S(O)A^2$ ,  $SO_2A^2$ ,  $NH_2$ ,  $NHA^2$ ,  $N(A^2)_2$ ,  $C(O)A^2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHA^2$ ,  $C(O)N(A^2)_2$ ,  $NHC(O)A^2$ ,  $NA^2C(O)A^2$ ,  $NHSO_2A^2$ ,  $NA^2SO_2A^2$ ,  $NHC(O)OA^2$ ,  $NA^2C(O)OA^2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA^2$ ,  $SO_2N(A^2)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)A^2$ ,  $NHC(O)N(A^2)_2$ ,  $NA^2C(O)N(A^2)_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ;

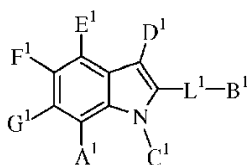
55  $A^2$  es  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$ ;

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

- $R^2$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno;
- $R^3$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^4$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^5$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $S(O)R^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $C(O)R^5$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)N(R^5)_2$ ,  $NR^5C(O)R^5$ ,  $NHSO_2R^5$ ,  $NR^5SO_2R^5$ ,  $NHC(O)OR^5$ ,  $NR^5C(O)OR^5$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^5$ ,  $NHC(O)N(R^5)_2$ ,  $NR^5C(O)N(R^5)_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- $R^5$  es  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$ ;
- $R^6$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^7$  es heteroarilo;
- $R^8$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- $L^1$  es un enlace o es alquileo, alquenileno, alquinileno o  $L^2$ ; y  $B^1$  es  $C(O)OH$  o uno de sus bioisómeros o es  $C(O)OR^1$ ,  $C(O)OR^2$ ,  $C(O)OR^3$  o  $C(O)OR^4$ ;
- $L^2$  es  $C_2$ - $C_6$ -alquileo,  $C_4$ - $C_6$ -alquenileno o  $C_4$ - $C_6$ -alquinileno, cada uno de los cuales tiene un resto  $CH_2$  reemplazado con  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$ ,  $NH$  o  $N(W^1)$ ;
- $W^1$  es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- $C^1$  y  $D^1$  son independientemente  $H$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , o uno de  $C^1$  y  $D^1$  es  $H$ , y el otro es  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ;
- $R^9$  es fenilo;
- $R^{10}$  es heteroarilo;
- $R^{11}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- $R^{12}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{13}$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{13}$ ,  $N(R^{13})_2$ ,  $C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{13}$ ,  $C(O)N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)OR^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13}$ ,  $NHSO_2R^{13}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{13}$ ,  $NHC(O)OR^{13}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{13}$ ,  $SO_2N(R^{13})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{13}$ ,  $NHC(O)N(R^{13})_2$ ,  $NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- $R^{13}$  es  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  o  $R^{16A}$ ;
- $R^{14}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  es cicloalcano o heterocicloalcano; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  $R^{14B}$ ;  $R^{14B}$  es cicloalcano;
- $R^{15}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno;
- $R^{16}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^{16A}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo; y uno o dos o cada uno de  $E^1$  y  $F^1$  y  $G^1$  son independientemente  $H$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , y los restantes son independientemente  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  o  $OR^{20}$ ;
- $R^{17}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^{18}$  es heteroarilo;
- $R^{19}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- $R^{20}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{20}$ ,  $OR^{20}$ ,  $SR^{20}$ ,  $S(O)R^{20}$ ,  $SO_2R^{20}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{20}$ ,  $C(O)N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)OR^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)R^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)OR^{20}$ ,  $NHSO_2R^{20}$ ,  $NR^{20}SO_2R^{20}$ ,  $NHC(O)OR^{20}$ ,  $NR^{20}C(O)OR^{20}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{20}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{20}$ ,  $NHC(O)N(R^{20})_2$ ,  $NR^{20}C(O)N(R^{20})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- $R^{20}$  es  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  o  $R^{23}$ ;
- $R^{21}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^{22}$  es heteroarilo;
- $R^{23}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- donde cada resto cíclico precedente, independientemente, no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco de espiroheteroalquilo,  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- $R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;
- $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^{32}$  es heteroarilo;
- $R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno;
- $R^{34}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{35}$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)R^{35}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ ,  $C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NHC(O)N(R^{35})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;
- $R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;

$R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno o  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  es cicloalqueno;  
 $R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 $R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está  
 fusionado o está fusionado con benceno;  
 5  $R^{39}$  es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $NH_2$ ,  
 $N(R^{40})_2$ ,  $OR^{40}$  o  $R^{40}$ ;  
 $R^{40}$  es alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo;  
 donde los restos representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  y  $R^{40}$ , independientemente, no están  
 sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $NHC(O)R^{50}$ ,  
 10  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $(O)$  o  $OH$ , elegidos independientemente;  
 $R^{50}$  es  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  o  $R^{54}$ ;  
 $R^{51}$  es fenilo;  
 $R^{52}$  es heteroarilo;  
 $R^{53}$  es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;  
 15  $R^{54}$  es alquilo, alqueno o alquino; cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos,  
 tres, cuatro o cinco de  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $(O)$ ,  $OH$ , fenilo, heteroarilo, cicloalquilo,  
 cicloalqueno o heterocicloalquilo, elegidos independientemente, y  
 donde los restos representados por  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$ , independientemente, no están sustituidos o están  
 sustituidos con uno o dos o tres de  $CO(O)R^{55}$ ,  $C(O)OH$ ,  $(O)$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;  
 20  $yR^{55}$  es alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo;

Aún otra realización se refiere a compuestos que tienen fórmula (I)



(I),

y a sus sales terapéuticamente aceptables, donde

$A^1$  es  $A^2$ ,  $NHA^2$ ,  $N(A^2)_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ;  
 $A^2$  es  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$ ;  
 30  $R^1$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{1A}$ ;  $R^{1A}$  es cicloalcano,  
 heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 $R^2$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno;  
 $R^3$  es cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o  
 está fusionado con benceno;  
 35  $R^4$  es alquilo o alqueno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres,  
 cuatro o cinco de  $R^5$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;  
 $R^5$  es  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$ ;  
 $R^6$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 $R^7$  es heteroarilo;  
 40  $R^8$  es cicloalquilo;  
 $L^1$  es un enlace y  $B^1$  es  $C(O)OH$  o uno de sus bioisómeros o es  $C(O)OR^4$ ;  
 $C^1$  y  $D^1$  son independientemente  $H$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , o  
 uno de  $C^1$  y  $D^1$  es  $H$ , y el otro es  $R^{12}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ;  
 $R^9$  es fenilo;  
 45  $R^{12}$  es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos,  
 tres, cuatro o cinco de  $R^{13}$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $NHR^{13}$ ,  $N(R^{13})_2$ ,  $C(O)R^{13}$ ,  $C(O)N(R^{13})_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ ,  
 elegidos independientemente;  
 $R^{13}$  es  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  o  $R^{16A}$ ;  
 $R^{14}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{14A}$ ;  $R^{14A}$  es cicloalcano  
 50 o heterocicloalcano; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  $R^{14B}$ ;  $R^{14B}$  es  
 cicloalcano;  
 $R^{15}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno;  
 $R^{16}$  es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  
 benceno;  
 55  $R^{16A}$  es alquilo; y  
 uno o dos o cada uno de  $E^1$  y  $F^1$  y  $G^1$  son independientemente  $H$ ,  $CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , y los restantes son  
 independientemente  $R^{17}$ ,  $R^{20}$  o  $OR^{20}$ ;



- $R^{17}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 $R^{18}$  es heteroarilo;  
 $R^{19}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;  
 $R^{20}$  es alquilo o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres,  
 5 cuatro o cinco de  $R^{20}$ ,  $OR^{20}$ , F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;  
 $R^{20}$  es  $R^{21}$ ;  
 $R^{21}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 donde cada resto cíclico precedente, independientemente, no está sustituido o está sustituido con uno o  
 10 dos o tres o cuatro o cinco de espiroheteroalquilo,  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ , NO,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  
 $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)OH$ , OH, (O), CN,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , F, Cl, Br o  
 I, elegidos independientemente;  
 $R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;  
 $R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 $R^{32}$  es heteroarilo;  
 15  $R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está  
 fusionado con benceno;  
 $R^{34}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos,  
 tres, cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ , OH,  $C(O)OH$ , F, Cl, Br  
 o I, elegidos independientemente;  
 20  $R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;  
 $R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno o  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  es cicloalqueno;  
 $R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno;  
 $R^{38}$  es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con  
 benceno;  
 25  $R^{39}$  es alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $NH_2$ ,  $N(R^{40})_2$  o  $OR^{40}$ ;  
 $R^{40}$  es alquilo o fenilo;  
 donde los restos representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  y  $R^{40}$ , independientemente, no están  
 sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OR^{50}$ ,  $SO_2R^{50}$ ,  $NHC(O)R^{50}$ ,  
 F, Cl, Br, I,  $C(O)OH$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , (O) o OH, elegidos independientemente;  
 30  $R^{50}$  es  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  o  $R^{54}$ ;  
 $R^{51}$  es fenilo;  
 $R^{52}$  es heteroarilo;  
 $R^{53}$  es heterocicloalquilo;  
 $R^{54}$  es alquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco  
 35 de OH, fenilo o un heteroarilo, elegidos independientemente;  
 donde los restos representados por  $R^{51}$  y  $R^{53}$ , independientemente, no están sustituidos o están sustituidos  
 con uno o dos o tres de  $CO(O)R^{55}$ ,  $C(O)OH$ , (O), F, Cl, Br o I, elegidos independientemente; y  
 $R^{55}$  es alquilo.

40 Aún otra realización se refiere a composiciones que contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

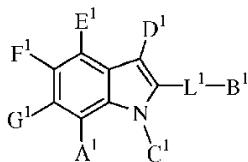
La presente invención se refiere a un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el  
 45 compuesto se elige del grupo que consiste en:

- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoico;  
 ácido 3-(3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 50 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-  
 carboxílico;  
 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-  
 carboxílico;  
 55 ácido 1-(carboximetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-  
 carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-  
 indol-2-carboxílico;  
 60 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-  
 indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-  
 indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(etil(1-naftil)amino)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 3-(4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 5 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-((E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(1-naftil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 15 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-naftil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftil)etil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 20 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(fenil(propil)amino)-1-propil-1H-indol-2-carboxílico;
- 25 ácido 1-butil-7-(butil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 4-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 30 ácido 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-metil-3-(3-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-7-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)-4-metilpiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-4-(2-((4-bromo-1-naftil)oxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-bromo-7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-3-vinil-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 40 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-((1E)-1-etilbut-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 45 ácido 7-((Z)-2-carboxi-1-pentilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 7-(2-metilfenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 50 ácido 7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-(2-morfolin-4-iletal)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 55 ácido 6-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 1-metil-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indol-2-carboxílico;
- 60 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;
- ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 5 ácido 3-(4-(8-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 10 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-metoxi-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 15 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol;  
 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 20 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 25 ácido 1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 30 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 35 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico; y  
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-2-carboxílico.

Aún otra realización de la presente divulgación se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para utilizar en el tratamiento de mamíferos que tienen una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión o desregulación de la proteína Mcl-1 que consiste en administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula I,



(I),

y de sus sales terapéuticamente aceptables, donde

- 50 A<sup>1</sup> es A<sup>2</sup>, OA<sup>2</sup>, SA<sup>2</sup>, S(O)A<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA<sup>2</sup>, N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, C(O)A<sup>2</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHA<sup>2</sup>, C(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)A<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>C(O)A<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A<sup>2</sup>, NHC(O)OA<sup>2</sup>, NA<sup>2</sup>C(O)OA<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)A<sup>2</sup>, NHC(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NA<sup>2</sup>C(O)N(A<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;  
 A<sup>2</sup> es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>,  
 55 R<sup>1</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>1A</sup>; R<sup>1A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;  
 R<sup>2</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>2A</sup>; R<sup>2A</sup> es

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>3</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>3A</sup>; R<sup>3A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R<sup>4</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>5</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

10 R<sup>5</sup> es R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>6A</sup>; R<sup>6A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>7</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>7A</sup>; R<sup>7A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R<sup>8</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>8A</sup>; R<sup>8A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

L<sup>1</sup> es un enlace o es alquilenilo, alquenileno, alquinileno o L<sup>2</sup>; y B<sup>1</sup> es C(O)OH o uno de sus bioisómeros o es C(O)OR<sup>1</sup>, C(O)OR<sup>2</sup>, C(O)OR<sup>3</sup> o C(O)OR<sup>4</sup>;

20 L<sup>2</sup> es C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquileno, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquenileno o C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquinileno, cada uno de los cuales tiene un resto CH<sub>2</sub> reemplazado con O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NH o N(W<sup>1</sup>);

W<sup>1</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo;

C<sup>1</sup> y D<sup>1</sup> son independientemente H, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup>; o uno de C<sup>1</sup> y D<sup>1</sup> es H, y el otro es R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup>;

25 R<sup>9</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>9A</sup>; R<sup>9A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>10</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>10A</sup>; R<sup>10A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

30 R<sup>11</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>11A</sup>; R<sup>11A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>12</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, S(O)R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>13</sup>, N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>13</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>13</sup>, C(O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>13</sup>, NHC(O)R<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>13</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NHC(O)OR<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>13</sup>, NHC(O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>13</sup>C(O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

35 R<sup>13</sup> es R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>14A</sup>; R<sup>14A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 R<sup>15</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>15A</sup>; R<sup>15A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>16</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>16A</sup>; R<sup>16A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

45 uno o dos o cada uno de E<sup>1</sup> y F<sup>1</sup> y G<sup>1</sup> son independientemente H, F, Cl, Br o I, y los restantes son independientemente R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> o R<sup>20</sup>;

R<sup>17</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>17A</sup>; R<sup>17A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50 R<sup>18</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>18A</sup>; R<sup>18A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>19</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>19A</sup>; R<sup>19A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

55 R<sup>20</sup> es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de R<sup>21</sup>, OR<sup>21</sup>, SR<sup>21</sup>, S(O)R<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>21</sup>, N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>21</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>21</sup>, C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>21</sup>, NHC(O)R<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>C(O)R<sup>21</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, NHC(O)OR<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>C(O)OR<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>21</sup>, NHC(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>21</sup>C(O)N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, OH, (O), C(O)OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I, elegidos independientemente;

60 R<sup>21</sup> es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>21A</sup>; R<sup>21A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>22</sup> es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R<sup>22A</sup>; R<sup>22A</sup> es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R<sup>23</sup> es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está

fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{23A}$ ;  $R^{23A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

donde cada resto cíclico precedente, independientemente, no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco de espiroheteroalquilo,  $R^{30}$ ,  $OR^{30}$ ,  $OCH_2R^{30}$ ,  $SR^{30}$ ,  $S(O)R^{30}$ ,  $SO_2R^{30}$ ,  $C(O)R^{30}$ ,  $CO(O)R^{30}$ ,  $OC(O)R^{30}$ ,  $OC(O)OR^{30}$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{30}$ ,  $N(R^{30})_2$ ,  $CH_2R^{30}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{30}$ ,  $C(O)N(R^{30})_2$ ,  $NHC(O)R^{30}$ ,  $NR^{30}C(O)R^{30}$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{30}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{30}$ ,  $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{30}$ ,  $SO_2N(R^{30})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(N)NH_2$ ,  $C(N)NHR^{30}$ ,  $C(N)N(R^{30})_2$ ,  $=NO$ -(alquilen)- $C(O)CF_3$ ,  $CNOH$ ,  $CNOCH_3$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;

$R^{30}$  es  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  o  $R^{34}$ ;

$R^{31}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{31A}$ ;  $R^{31A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{32}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{32A}$ ;  $R^{32A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{33}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{33A}$ ;  $R^{33A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{34}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco de  $R^{35}$ ,  $OR^{35}$ ,  $SR^{35}$ ,  $S(O)R^{35}$ ,  $SO_2R^{35}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{35}$ ,  $N(R^{35})_2$ ,  $C(O)R^{35}$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{35}$ ,  $C(O)N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)R^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)R^{35}$ ,  $NHSO_2R^{35}$ ,  $NR^{35}SO_2R^{35}$ ,  $NHC(O)OR^{35}$ ,  $NR^{35}C(O)OR^{35}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{35}$ ,  $SO_2N(R^{35})_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)R^{35}NHC(O)N(R^{35})_2$ ,  $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ ,  $OH$ ,  $(O)$ ,  $C(O)OH$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , elegidos independientemente;

$R^{35}$  es  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  o  $R^{39}$ ;

$R^{36}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{36A}$ ;  $R^{36A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{37}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{37A}$ ;  $R^{37A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{38}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{38A}$ ;  $R^{38A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{39}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo;

donde los restos representados por  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  y  $R^{40}$ , independientemente, no están sustituidos o están sustituidos con uno o dos o tres de  $R^{50}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $C(O)OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $(O)$  o  $OH$ , elegidos independientemente;

$R^{50}$  es  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$  o  $R^{54}$ ;

$R^{51}$  es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{51A}$ ;  $R^{51A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{52}$  es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{52A}$ ;  $R^{52A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

$R^{53}$  es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o  $R^{53A}$ ;  $R^{53A}$  es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

$R^{54}$  es alquilo, alquenilo o alquinilo,

con o sin administración de uno o más de un agente terapéutico adicional y con o sin administración también de radioterapia.

Aún otra realización comprende cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I para usar en el tratamiento de mamíferos que tienen una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión o la desregulación de la proteína Mcl-1 que consiste en administrarles cantidades terapéuticamente eficaces de dicho compuesto de fórmula I y uno o más de un agente terapéutico adicional, con o sin administración además de radioterapia.

#### Descripción detallada de la invención

Los restos variables de los compuestos de este documento son representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden estar incorporados específicamente.

Se debe entender que las valencias apropiadas se mantienen para todas las combinaciones de este documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos izquierdos y que los restos divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

También se quiere dar a entender que una realización específica de un resto variable puede ser la misma o diferente a otra realización específica que tenga el mismo identificador.

- 5 El término "alqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo monovalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, como C<sub>2</sub>-alqueno, C<sub>3</sub>-alqueno, C<sub>4</sub>-alqueno, C<sub>5</sub>-alqueno, C<sub>6</sub>-alqueno y similares.
- 10 El término "alqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo monovalentes, saturados, de cadena lineal o ramificada, como C<sub>1</sub>-alqueno, C<sub>2</sub>-alqueno, C<sub>3</sub>-alqueno, C<sub>4</sub>-alqueno, C<sub>5</sub>-alqueno, C<sub>6</sub>-alqueno y similares.
- 15 El término "alqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo divalentes, saturados, de cadena lineal o ramificada, como C<sub>1</sub>-alqueno, C<sub>2</sub>-alqueno, C<sub>3</sub>-alqueno, C<sub>4</sub>-alqueno, C<sub>5</sub>-alqueno, C<sub>6</sub>-alqueno y similares.
- 20 El término "alqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo monovalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un triple enlace carbono-carbono, como C<sub>2</sub>-alqueno, C<sub>3</sub>-alqueno, C<sub>4</sub>-alqueno, C<sub>5</sub>-alqueno, C<sub>6</sub>-alqueno y similares.
- 25 El término "alqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo divalentes, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más de un triple enlace carbono-carbono, como C<sub>2</sub>-alqueno, C<sub>3</sub>-alqueno, C<sub>4</sub>-alqueno, C<sub>5</sub>-alqueno, C<sub>6</sub>-alqueno y similares.
- 30 La expresión "bioisómero de C(O)OH", según se usa en este documento, significa un resto con una propiedad física o química sustancialmente similar que le imparte propiedades biológicas similares al compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de bioisómeros de C(O)OH incluyen radicales monovalentes derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de una molécula como isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido, isotiazolidin-3-ona 1,1-dióxido, 1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido, 1,2,5-tiadiazol-3-ol, 1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona, 2H-tetrazol y similares.
- 35 El término "cicloalcano", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo saturados, cíclicos o bicíclicos, como C<sub>4</sub>-cicloalcano, C<sub>5</sub>-cicloalcano, C<sub>6</sub>-cicloalcano, C<sub>7</sub>-cicloalcano, C<sub>8</sub>-cicloalcano, C<sub>9</sub>-cicloalcano, C<sub>10</sub>-cicloalcano, C<sub>11</sub>-cicloalcano, C<sub>12</sub>-cicloalcano y similares.
- 40 El término "cicloalqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo monovalentes, saturados, cíclicos y bicíclicos, como C<sub>3</sub>-cicloalqueno, C<sub>4</sub>-cicloalqueno, C<sub>5</sub>-cicloalqueno, C<sub>6</sub>-cicloalqueno, C<sub>7</sub>-cicloalqueno, C<sub>8</sub>-cicloalqueno, C<sub>9</sub>-cicloalqueno, C<sub>10</sub>-cicloalqueno, C<sub>11</sub>-cicloalqueno, C<sub>12</sub>-cicloalqueno y similares.
- 45 El término "cicloalqueno", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo monovalentes cíclicos, que tienen uno o más de un doble enlace carbono-carbono, como C<sub>4</sub>-cicloalqueno, C<sub>5</sub>-cicloalqueno, C<sub>6</sub>-cicloalqueno, C<sub>7</sub>-cicloalqueno, C<sub>8</sub>-cicloalqueno, C<sub>9</sub>-cicloalqueno, C<sub>10</sub>-cicloalqueno, C<sub>11</sub>-cicloalqueno, C<sub>12</sub>-cicloalqueno y similares.
- 50 El término "heteroalcano", según se usa en este documento, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.
- 55 El término "heteroarilo", según se usa en este documento, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.
- 60 El término "heterocicloalcano", según se usa en este documento, significa un cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados con N.
- El término "heterocicloalqueno", según se usa en este documento, significa un cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH sin

reemplazar o reemplazados con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

5 El término "heterocicloalquilo", según se usa en este documento, significa un cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

10 El término "heterocicloalqueno", según se usa en este documento, significa un cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados con O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH, elegidos independientemente, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

15 El término "espiroalquilo", según se usa en este documento, significa restos hidrocarburo divalentes, saturados, que tienen ambos extremos unidos al mismo átomo de carbono, como C<sub>2</sub>-espiroalquilo, C<sub>3</sub>-espiroalquilo, C<sub>4</sub>-espiroalquilo, C<sub>5</sub>-espiroalquilo y similares.

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

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

35 Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, donde el término "Z" representa que los dos sustituyentes más grandes están del mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "E" representa que los dos sustituyentes más grandes están en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos de esta invención también pueden existir como mezclas de isómeros "Z" y "E".

40 Los compuestos de esta invención que contienen restos NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH o SH pueden tener unidos a ellos restos que forman profármacos. Los restos que forman profármacos se eliminan mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH o SH liberado, *in vivo*. Los profármacos son útiles para ajustar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tubo gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración tisular y velocidad de aclaramiento.

45 Los metabolitos de los compuestos de fórmula I, producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden ser útiles para tratar enfermedades causadas o exacerbadas por la sobreexpresión a la desregulación de la proteína Mcl-1.

50 Ciertos compuestos precursores de los compuestos de fórmula I se pueden metabolizar *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos de fórmula I y por lo tanto también pueden ser útiles para tratar enfermedades causadas o exacerbadas por la sobreexpresión o desregulación de la proteína Mcl-1.

55 Los compuestos de fórmula I pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos de fórmula I se preparan durante su aislamiento o luego de su purificación. Las sales de adición de ácido, son las derivadas de la reacción de un compuesto de fórmula I con ácido. En consecuencia, se contempla que las sales que incluyen las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitileno sulfonato, metanosulfonato, naftileno sulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-  
60 toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos de fórmula I están comprendidas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos, son las derivadas de la reacción de los compuestos de fórmula I con el

bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar, por ejemplo, por vías bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica y vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad tratada y su gravedad, de la composición que lo contiene, del tiempo de administración, de la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia, la velocidad de aclaramiento y de si el fármaco es, o no, coadministrado. La cantidad de un compuesto de fórmula I utilizada para preparar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis fraccionadas es de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de éstas.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, cargas, rellenos, saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, humectantes y sus mezclas.

Los compuestos de fórmula I se pueden radiomarcarse con un radioisótopo como carbono (es decir  $^{13}\text{C}$ ), hidrógeno (es decir  $^3\text{H}$ ), nitrógeno (es decir  $^{15}\text{N}$ ), fósforo (es decir  $^{32}\text{P}$ ), azufre (es decir  $^{35}\text{S}$ ), yodo (es decir  $^{125}\text{I}$ ) y similares. Los radioisótopos se pueden incorporar en los compuestos de fórmula I haciendo reaccionar los mismos y un agente derivatizante radioactivo o incorporando un producto intermedio radiomarcado en sus síntesis. Los compuestos radiomarcados de fórmula I son útiles tanto para aplicaciones de pronóstico como de diagnóstico y para imagenología *in vivo* e *in vitro*.

Los compuestos de fórmula I se pueden incorporar en dispositivos como, pero no exclusivamente, injertos arteriovenosos, endoprótesis biliares, injertos de derivación, catéteres, derivaciones del sistema nervioso central, endoprótesis coronarias, globos de administración de fármacos, endoprótesis periféricas y endoprótesis ureterales, cada uno de los cuales se puede usar en áreas tales como, pero sin limitarse a, la vasculatura, para la introducción de un compuesto de fórmula I en tejidos u órganos seleccionados del cuerpo. Una medida de la efectividad de los compuestos de fórmula I es la reducción o eliminación de los trombos asociados a dispositivos y de las complicaciones asociadas a ellos.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no exclusivamente, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada o no sellada.

Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula I para ser administradas 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, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen de trigo, 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 maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, tetrahidrofurfuro, triglicéridos, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula I para ser administradas por vía oftálmica u 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 de trigo, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula I para ser administradas por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula I para ser administradas por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio isotónica o U.S.P., agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula I para ser administradas por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y sus mezclas.

Ensayo



Se preparó (Fam)-NoxaCF (6-FAM)-GELEVEFATQLRRFGDKLNF-amida) (SEC. ID N°: 1) en un sintetizador automático 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando ciclos de desprotección/acoplamiento estándar Fastmoc™ con resina Rink amida MBHA 0.25 mmol (SynPep, Dublin, CA). Cartuchos que contenían N<sup>o</sup>-Fmoc-aminoácidos (1 mmol) con protección de la cadena lateral (Arg: 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; Asp y Glu: éter tert-butílico; Asn, Cys, Gln e His: tritilo; Lys y Trp: tert-butiloxicarbonilo; Ser, Thr y Tyr: éter tert-butílico, se activaron con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1 mmol) y diisopropiletilamina (2 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP). El aminoácido activado se acopló durante 30 minutos luego de la eliminación del grupo N-terminal Fmoc con 20% de piperidina en NMP. El marcado se llevó a cabo suspendiendo la resina peptídica de cadena lateral protegida desprotegida en el extremo N-terminal y unida a resina (0.04 mmol) y 6-carboxifluoresceína-éster de NHS (57 mg) en dimetilformamida anhidra (2 mL) que contenía 0.02 mL de diisopropiletilamina (DIEA) y agitando a temperatura ambiente toda la noche. La resina se drenó, se lavó 3 veces con diclorometano/metanol 1:1 y se secó. La resina marcada se escindió y desprotegió mezclando con TFA:agua:tioanisol:fenol:3,6-dioxa-1,8-octanoditio:triisopropilsilano, 80:5:5:5:2.5:2.5 durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de la evaporación a presión reducida, el péptido crudo se recuperó por precipitación con éter. El producto se purificó en una HPLC preparativa corriendo un software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial de 25 mm × 200 mm que contenía un empaque Delta-Pak ® C<sub>18</sub> (Waters, Inc., Taunton, MA) con una velocidad de flujo de 20 mL/min. Los péptidos se eluyeron con un gradiente lineal de 0.1% de TFA/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 reversa en un sistema Hewlett-Packard serie 1050 con arreglo de diodos y detección de fluorescencia (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) eluyendo con un gradiente lineal de 0.1% de ácido trifluoroacético/agua y acetonitrilo en una columna de 4.6 × 250 mm YMC ODS-AQ, 5 µm, 120 Å (Waters Inc.) para dar el producto (45.6 mg) como un polvo amarillo luego de la liofilización. La identidad del producto se confirmó mediante espectrometría de masas de ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI-MS) en un equipo Voyager DE-PRO (Applied Biosystems), m/z 1470.00 y 1448.01 (M+H)<sup>+</sup>.

Se usó un ensayo por polarización de fluorescencia para determinar la CI<sub>50</sub> de compuestos representativos de fórmula I contra proteína Mcl-1 recombinante. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO partiendo de 10 µM y se transfirieron (5 µL) a una placa de 96 pocillos. Después, se agregaron a cada pocillo 120 µL de una mezcla que contenía péptido BH3 Noxa fluorescente 10 nM y proteína Mcl-1 80 nM. Para cada ensayo, se incluyeron controles de péptido libre (sólo péptido fluorescente) y controles de péptido unido (péptido fluorescente en presencia de Mcl-1) en cada placa del 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 empleando un equipo Analyst (LJL, Molecular Dynamic, Sunnyvale, CA). El porcentaje de inhibición se calculó mediante % de inhibición = 100 × (1-(mP-mP<sub>f</sub>)/ (mP<sub>b</sub>-mP<sub>f</sub>)) en la que mP<sub>f</sub> es el control de péptido libre y mP<sub>b</sub> es el control de péptido unido. Basándose en el porcentaje de inhibición, se obtuvo la CI<sub>50</sub> (concentración del inhibidor a la cual es desplazado el 50% del péptido unido), ajustando los datos de inhibición con un software Prism 3.0 (Graphpad Software Inc, San Diego, CA). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

CI <sub>50</sub> (en µM) para compuestos representativos de fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030

ES 2 705 599 T3

CI <sub>50</sub> (en µM) para compuestos representativos de fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030
< 0.030	< 0.030	< 0.030	< 0.030	0.030
0.030	0.030	0.030	0.031	0.031
0.031	0.031	0.031	0.031	0.031
0.032	0.032	0.032	0.032	0.032
0.032	0.033	0.033	0.033	0.033
0.033	0.033	0.034	0.034	0.035
0.035	0.035	0.036	0.036	0.037
0.037	0.037	0.037	0.037	0.038
0.038	0.038	0.038	0.038	0.039
0.039	0.039	0.039	0.040	0.040
0.040	0.041	0.041	0.041	0.042
0.042	0.043	0.043	0.043	0.044
0.044	0.044	0.044	0.044	0.044
0.045	0.045	0.045	0.045	0.045
0.045	0.045	0.045	0.046	0.046
0.047	0.047	0.047	0.047	0.047
0.048	0.048	0.048	0.049	0.050
0.050	0.050	0.050	0.051	0.051
0.051	0.051	0.051	0.052	0.052
0.052	0.052	0.052	0.053	0.053
0.053	0.053	0.053	0.054	0.054
0.054	0.054	0.054	0.055	0.056
0.057	0.057	0.057	0.057	0.058
0.058	0.058	0.058	0.058	0.059
0.059	0.059	0.060	0.060	0.060
0.061	0.061	0.062	0.062	0.062
0.063	0.063	0.063	0.064	0.065

## ES 2 705 599 T3

CI <sub>50</sub> (en $\mu$ M) para compuestos representativos de fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
0.065	0.065	0.067	0.067	0.067
0.068	0.068	0.069	0.069	0.070
0.071	0.072	0.072	0.072	0.073
0.074	0.074	0.074	0.075	0.076
0.077	0.077	0.078	0.078	0.079
0.079	0.079	0.080	0.080	0.081
0.082	0.083	0.084	0.085	0.085
0.085	0.086	0.086	0.087	0.088
0.089	0.089	0.089	0.090	0.090
0.090	0.090	0.090	0.091	0.091
0.093	0.093	0.095	0.096	0.096
0.097	0.097	0.097	0.098	0.100
0.101	0.101	0.101	0.101	0.103
0.104	0.104	0.105	0.105	0.106
0.106	0.107	0.108	0.108	0.110
0.111	0.112	0.114	0.118	0.119
0.121	0.121	0.122	0.123	0.125
0.127	0.128	0.130	0.132	0.132
0.133	0.134	0.136	0.137	0.137
0.138	0.139	0.143	0.145	0.145
0.148	0.148	0.151	0.154	0.155
0.156	0.156	0.156	0.157	0.163
0.163	0.165	0.165	0.166	0.166
0.168	0.169	0.170	0.173	0.173
0.173	0.174	0.175	0.175	0.176
0.179	0.180	0.180	0.182	0.183
0.185	0.186	0.186	0.186	0.186
0.186	0.187	0.191	0.197	0.200
0.200	0.201	0.203	0.206	0.207
0.208	0.209	0.210	0.212	0.212
0.213	0.215	0.216	0.218	0.219
0.220	0.220	0.222	0.222	0.223
0.224	0.224	0.227	0.228	0.229
0.230	0.232	0.234	0.235	0.235
0.240	0.240	0.241	0.242	0.244
0.245	0.256	0.257	0.261	0.265
0.268	0.271	0.272	0.273	0.273
0.277	0.277	0.279	0.279	0.282
0.282	0.283	0.283	0.288	0.288

## ES 2 705 599 T3

CI <sub>50</sub> (en μM) para compuestos representativos de fórmula I para la inhibición de la proteína Mcl-1				
0.293	0.300	0.301	0.301	0.316
0.318	0.320	0.322	0.326	0.334
0.338	0.338	0.340	0.340	0.350
0.363	0.370	0.373	0.378	0.378
0.379	0.381	0.383	0.391	0.398
0.399	0.400	0.409	0.430	0.439
0.440	0.440	0.447	0.449	0.459
0.475	0.480	0.482	0.489	0.497
0.502	0.505	0.514	0.525	0.532
0.540	0.545	0.547	0.553	0.558
0.562	0.565	0.566	0.573	0.598
0.601	0.611	0.623	0.628	0.630
0.633	0.635	0.684	0.704	0.716
0.738	0.751	0.757	0.782	0.814
0.820	0.851	0.885	0.886	0.910
0.952	0.973	1.002	1.003	1.026
1.030	1.053	1.085	1.097	1.123
1.145	1.175	1.193	1.246	1.256
1.326	1.349	1.353	1.359	1.364
1.385	1.386	1.491	1.557	1.576
1.591	1.765	1.992	2.019	2.054
2.058	2.121	2.186	2.242	2.336
2.449	2.483	2.570	2.682	2.683
2.694	2.727	2.734	2.757	2.759
2.929	2.962	2.982	3.156	3.373
3.388	3.557	3.586	3.763	3.846
4.743	4.890	4.900	4.946	5.105
5.184	5.199	5.448	5.480	5.539
6.283	6.610	6.760	7.270	7.302
8.638				

Esos datos demuestran la utilidad de compuestos representativos de fórmula I como inhibidores de la actividad de la proteína Mcl-1.

5 Esos datos demuestran la utilidad de compuestos representativos de fórmula I como inhibidores de la actividad de la proteína Mcl-1.

10 En consecuencia, se espera que los compuestos de fórmula I tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa Mcl-1 antiapoptótica y también utilidad en el tratamiento de enfermedades en las cuales se expresan miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas con una homología estructural cercana a Mcl-1 como por ejemplo, la proteína Bcl-X<sub>L</sub>, la proteína Bcl-2 y la proteína Bcl-w.

15 La sobreexpresión de Mcl-1 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, el avance de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos en varios tipos de tumores hematológicos y sólidos, tumores como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda

(monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma basocelular, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluido cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos), carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata no sensible a hormonas, leiomioma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluidos cáncer pulmonar microcítico y no microcítico), linfangoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluidos linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer pulmonar no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de linfocitos T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata no sensible a hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluido el cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos de fórmula I, inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrica incluidos rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, tumores pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, neoplasias pediátricas pre-B (como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y neoplasias pediátricas de linfocitos T como linfoma y cáncer de piel, y similares.

- La participación de Mcl-1 en leucemia linfoblástica aguda se informa en Blood 1998, 91, 991-1000.
- La participación de Mcl-1 en leucemia mielógena aguda también se informa en Blood 1998, 91, 991-1000.
- La participación de Mcl-1 en el cáncer de cuello de útero se informa en Cancer Letters (Shannon, Irlanda) 2002, 180, 63-68.
- La participación de Mcl-1 en leucemia linfocítica crónica se informa en Journal of the National Cancer Institute 2004, 96, 673-682 y en Immunology 2005, 114, 441-449.
- La participación de Mcl-1 en el cáncer colorrectal se informa 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 informa en Gastric Cancer 2004, 7, 78-84.
- La participación de Mcl-1 en la enfermedad trofoblástica gestacional se informa en Cancer 2005, 103, 268-276.
- La participación de Mcl-1 en el glioblastoma se informa en Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1999, 67, 763-768.
- La participación de Mcl-1 en el cáncer de cabeza y cuello se informa en Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999, 125, 417-422.
- La participación de Mcl-1 en el cáncer pulmonar se informa en Pathology Oncology Research: POR 1999, 5, 179-186.
- La participación de Mcl-1 en el mesotelioma se informa en Clinical Cancer Research 1999, 5, 3508-3515.

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

5 La participación de Mcl-1 en linfoma no hodgkiniano se informa en *British Journal of Haematology* 2002, 116, 158-161.

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

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

La participación de Mcl-1 en el cáncer pancreático se informa en *Oncology* 2002, 62, 354-362.

15 La participación de Mcl-1 en el linfoma periférico de linfocitos T se informa en *Journal of Pathology* 2003, 200, 240-248.

Se espera que los compuestos de fórmula I sean útiles cuando se emplean como agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimetabólicos, antiproliferativos, inhibidores de las aurora cinasas, inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w, Bfl-1), inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, antibióticos intercalantes, inhibidores de las cinasas, inhibidores de la proteína diana de la rapamicina en mamíferos, inhibidores de las cinasas activadas por mitógenos reguladas por señales extracelulares, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antineoplásicos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo, inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de los receptores tirosina cinasa, retinoides/deltoides, alcaloides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa y similares.

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

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina cinasa específico de células endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

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

Los inhibidores de los miembros de la familia de proteínas Bcl incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil) benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclast) y similares.

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

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

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS-347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoiifenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFr, vacuna anti-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.

5 **[0079]** Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna anti-HER2), APC-8024 (vacuna anti-HER2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

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

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

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

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

20 Los antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

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

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

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

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

35 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptanib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, vatalanib, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

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

50 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes como aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirubicina, glarrubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

55 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxane), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

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

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona,

- 5 DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno acetato de leuprolida, MEGACE® (megestrol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrateo de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), vantas, VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 10 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alitretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- Los alcaloides vegetales incluyen, pero no exclusivamente, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- 15 Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones comprenden: interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-nl, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010, vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMF1), PROVENGE®, sargarmostim, sizofilán, teceleucina, TheraCys®, ubenimex, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10 PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-tiuxetano de ibritumomab) y similares.
- 20 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o de las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, la multiplicación o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral e incluyen krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- 30 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® (raltitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.
- 35 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).
- Los antimitóticos 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.
- 40 Los compuestos de la presente invención también están destinados a ser utilizados como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no exclusivamente, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada o no sellada.
- 45 Adicionalmente, los compuestos de fórmula I se pueden combinar con otros agentes antineoplásicos como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN®, ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cacquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac™ (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato 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 diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), gastrimmune, genasense, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas-IL-13, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), OncoVax® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), Ovarex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que contienen 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF



(vacuna experimental contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolina), TNFerade™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta de celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (gadolinio motexafina), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

También se espera que los compuestos de fórmula I, inhiban el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrica incluidos rhabdomiocarcinoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomiocarcinoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, tumores pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, neoplasias pediátricas pre-B (como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoideo pediátrico, rhabdomiocarcinoma pediátrico y neoplasias pediátricas de linfocitos T como linfoma y cáncer de piel, y similares (solicitud de Estados Unidos de propiedad común N° de serie 10/988,338), *Cancer Res.*, 2000, 60, 6101-10); y trastornos autoinmunitarios incluidas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome autoinmunitario linfoproliferativo, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y similares (*Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3:378-384; *Br. J. Haematol.* setiembre 2000; 110(3): 584-90; *Blood* 15 de febrero de 2000; 95(4):1283-92; y *New England Journal of Medicine* setiembre de 2004; 351(14): 1409-1418).

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran más adelante. Se debe entender que el orden de los pasos en los procesos se puede variar, que los reactivos, los solventes y las condiciones de reacción mencionados específicamente pueden ser sustituidos y que los restos vulnerables como C(O)OH, C(O) y C(O)H, NH, C(O)NH<sub>2</sub>, OH y SH se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

Los grupos protectores para los restos C(O)OH incluyen, pero no exclusivamente, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, tert-butilo, tert-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 similares.

Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen, pero no exclusivamente, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianiicetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

Los grupos protectores para restos NH incluyen, pero no exclusivamente, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), tert-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 restos OH y SH incluyen, pero no exclusivamente, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, tert-butilo, tert-butildimetilsililo, tert-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-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

Una discusión sobre grupos protectores se proporciona en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

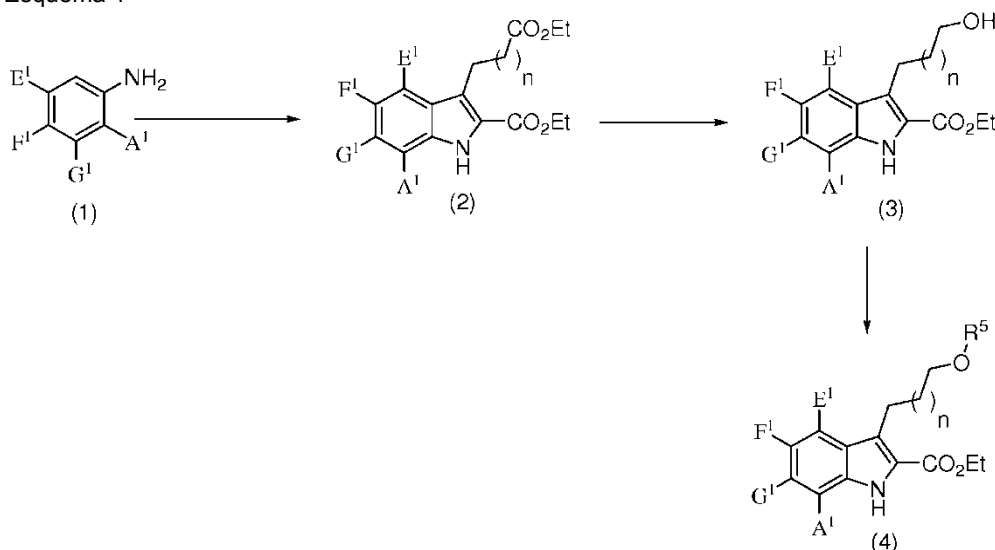
Las abreviaturas siguientes tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipepiridina; AD-mix- $\beta$  significa una mezcla de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; (DHQD)<sub>2</sub>PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinediil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-

bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm 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',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH<sub>3</sub> significa cianoborohidruro de trimetilamonio 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 PPh<sub>3</sub> significa trifenilfosfina.

5

10

## Esquema 1



15

Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula (1) se pueden convertir en compuestos de fórmula (2) haciendo reaccionar el primero con nitrato de sodio y un ácido acuoso seguido de la adición de acetato de sodio acuoso y un 2-oxocicloalquiléster apropiado.

Los ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico y similares.

20

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

25

La reacción se conduce inicialmente a aproximadamente 0 °C en el transcurso de alrededor de 30 minutos a una hora, y después se calienta hasta una temperatura entre aproximadamente 15 °C y 25 °C durante alrededor de una a cuatro horas, en agua.

Los compuestos de fórmula (2) se pueden convertir en compuestos de fórmula (3) haciendo reaccionar el primero con una solución de borano.

30

La reacción se conduce habitualmente a temperatura ambiente en el transcurso de alrededor de 8 horas a 20 horas en un solvente como, pero no limitado a, THF.

Los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (4) haciendo reaccionar el primero con R<sup>5</sup>OH, trifenilfosfina y un reactivo como, pero no limitado a, DEAD o TBAD.

35

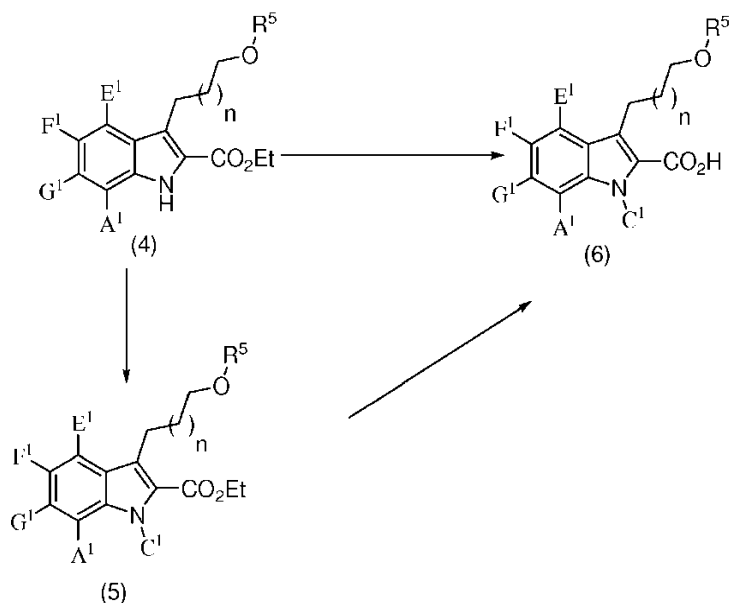
La adición se conduce habitualmente por debajo de la temperatura ambiente antes de calentar hasta temperatura ambiente durante alrededor de 8-72 horas en un solvente como, pero no limitado a, THF.

40

La introducción de restos representado por E<sup>1</sup>, F<sup>1</sup>, G<sup>1</sup> y A<sup>1</sup> puede llevarse a cabo haciendo reaccionar anilinas sustituidas de fórmula (1) como se muestra en el esquema (1). Alternativamente, se pueden hacer reaccionar bromoanilinas de fórmula (1) como se muestra en el esquema (1) y después hacer reaccionar usando los métodos descritos en la bibliografía (como los descritos en Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century, por J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) y conocidos por los expertos en reacciones de acoplamiento cruzado de carbonos catalizadas con paladio.

45

Esquema 2



5 Como se muestra en el esquema 2, los compuestos de fórmula (4) se pueden convertir en compuestos de fórmula (5) haciendo reaccionar el primero con una base seguido de un compuesto de fórmula C<sup>1</sup>Br (5a) o C<sup>1</sup>Cl (5b) apropiado.

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

10

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

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

15 La reacción se conduce habitualmente a temperatura ambiente o por debajo de ella por alrededor de 15 minutos a una hora, durante la adición de la base, y después a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y 80 °C por alrededor de una a ocho horas después de la adición del compuesto de fórmula (5a) o (5b) en un solvente como, pero no limitado a, DMF.

20 Los compuestos de fórmula (5) se pueden convertir en compuestos de fórmula (6) haciendo reaccionar el primero con una base.

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

25 La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de alrededor de 1 hora a 48 horas, a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 35 °C, en solventes como agua, metanol, etanol, isopropanol, sus mezclas y similares.

Los compuestos de fórmula (4), en los que C<sup>1</sup> es H, se pueden convertir en compuestos de fórmula (6) haciendo reaccionar el primero con una base.

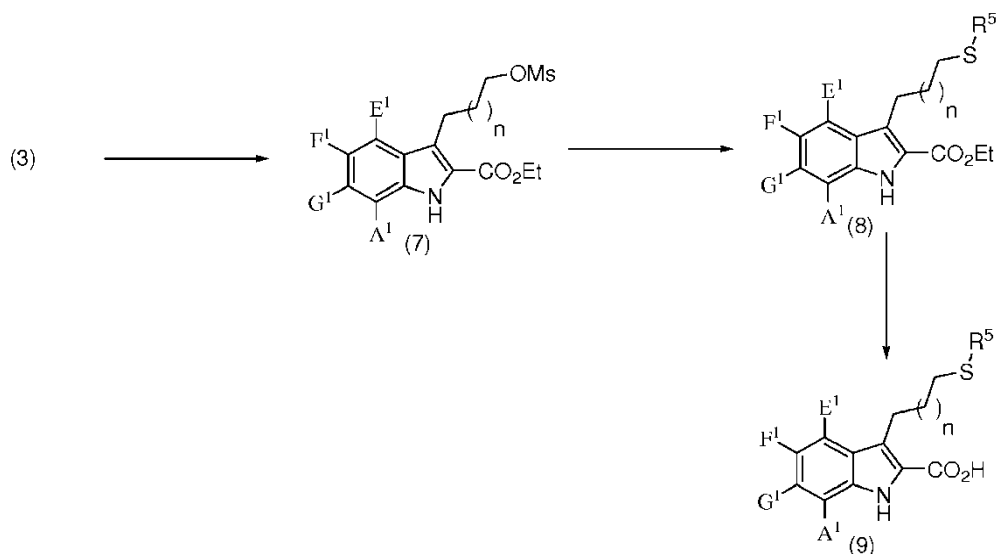
30

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

La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de alrededor de 1 hora a 48 horas, a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 35 °C, en solventes como agua, metanol, etanol, isopropanol, sus mezclas y similares.

35

Esquema 3



Como se muestra en el esquema 3, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (7) haciendo reaccionar el primero con una base seguida de cloruro de metanosulfonilo.

5

Los ejemplos de bases incluyen TEA, piridina y similares

La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de alrededor de 30 minutos a tres horas, a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y 20 °C, en acetonitrilo.

10

Los compuestos de fórmula (7) se pueden convertir en compuestos de fórmula (8) haciendo reaccionar el primero con un compuesto de fórmula  $R^5SH$  y una base.

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

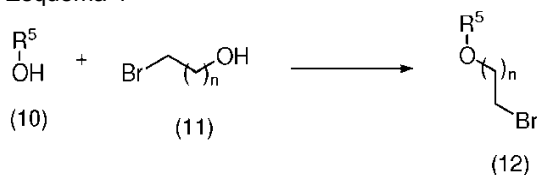
15

La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de uno a cinco días a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y 100 °C, en un solvente como, pero no limitado a, acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (8) se pueden convertir en compuestos de fórmula (9) según se describe en el esquema 2 para la conversión de compuestos de fórmula (4) en compuestos de fórmula (6).

20

Esquema 4



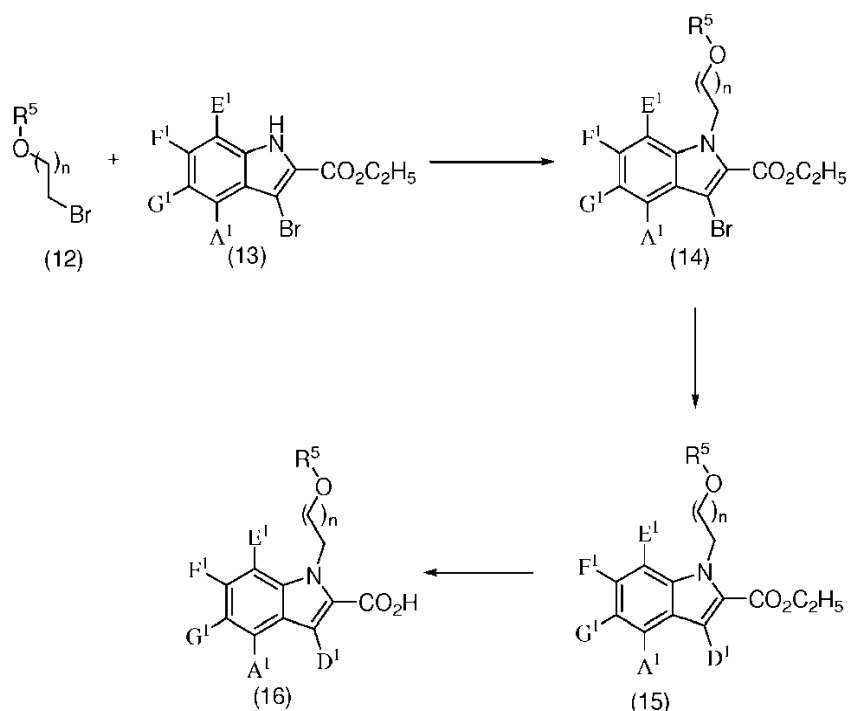
Como se muestra en el esquema 4, los compuestos de fórmula (10) se pueden convertir en compuestos de fórmula (12) haciendo reaccionar el primero con compuestos de fórmula (11), trifenilfosfina, y un reactivo como, pero no limitado a DEAD o TBAD.

25

La adición se puede conducir por debajo de la temperatura ambiente antes de calentar hasta temperatura ambiente durante alrededor de 8-72 horas en un solvente como, pero no limitado a, THF.

30

Esquema 5



Como se muestra en el esquema 5, los compuestos de fórmula (12) se pueden convertir en compuestos de fórmula (14) haciendo reaccionar el primero, un compuesto de fórmula (13) y una base.

5

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

La reacción se conduce habitualmente a temperatura ambiente o por debajo de ella por alrededor de 15 minutos a una hora, durante la adición de la base, y después a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y 80 °C por alrededor de una a ocho horas después de la adición del compuesto de fórmula (13) en un solvente como, pero no limitado a, DMF.

10

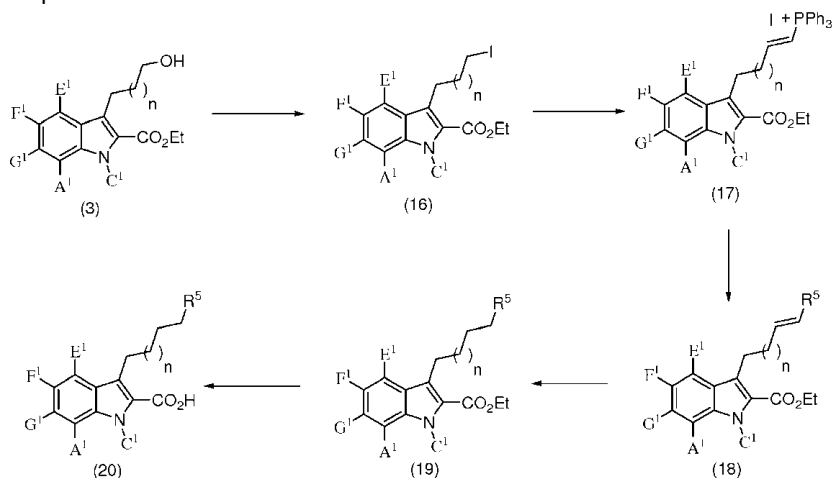
Los compuestos de fórmula (14) se pueden convertir en compuestos de fórmula (15) empleando métodos descritos en la bibliografía (como los descritos en *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, por J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) y conocidos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

15

Los compuestos de fórmula (15) se pueden convertir en compuestos de fórmula (16) según se describe en el esquema 2 para la conversión de compuestos de fórmula (4) en compuestos de fórmula (6).

20

Esquema 6



5 Como se muestra en el esquema 6, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (16) haciendo reaccionar el primero, yodo, trifenilfosfina e imidazol, seguido de una base.

Los ejemplos de bases incluyen carbonato de sodio y similares

10 La reacción se conduce habitualmente a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 10 °C por alrededor de 15 minutos a una hora y después por otros 30 minutos a una hora luego de la adición de la base, en un solvente como, pero no limitado a, diclorometano.

15 Los compuestos de fórmula (16) se pueden convertir en compuestos de fórmula (17) haciendo reaccionar el primero y trifenilfosfina.

La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de alrededor de 8 horas a 48 horas a reflujo, en un solvente como, pero no limitado a, acetonitrilo o diclorometano.

20 Los compuestos de fórmula (17) se pueden convertir en compuestos de fórmula (18) haciendo reaccionar el primero, una base y un compuesto de fórmula R<sup>5</sup>C(O)H.

Los ejemplos de bases incluyen hidruro de sodio y n-butillitio.

25 La reacción se conduce inicialmente en el transcurso de alrededor de una hora a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C después de la adición de la base, y después se enfría hasta una temperatura entre aproximadamente 10 °C y 25 °C y se trata con un compuesto de fórmula (17). Después de alrededor de 10 minutos a 20 minutos, se agrega el compuesto de fórmula R<sup>5</sup>C(O)H y la mezcla se vuelve a calentar a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C durante alrededor de una a ocho horas.

30 Los compuestos de fórmula (18) se pueden convertir en compuestos de fórmula (19) haciendo reaccionar el primero con una fuente de hidrógeno y un catalizador.

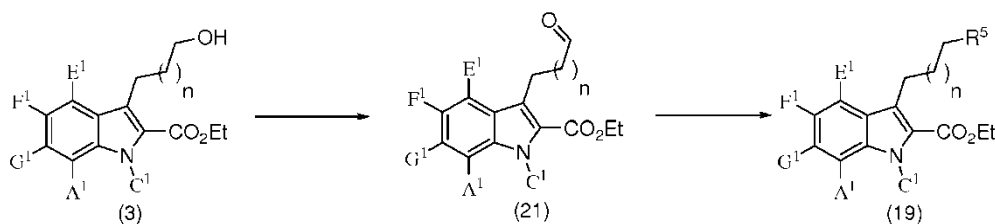
Los ejemplos de fuentes de hidrógeno incluyen hidrazina e hidrógeno gas.

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

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

40 Los compuestos de fórmula (19) se pueden convertir en compuestos de fórmula (20) según se describe en el esquema 2 para la conversión de compuestos de fórmula (4) en compuestos de fórmula (6).

Esquema 7



Como se muestra en el esquema 7, los compuestos de fórmula (3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (21) haciendo reaccionar el primero, DMSO, una base y un deshidratante.

- 5 Los ejemplos de bases incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares.
- Los ejemplos de deshidratantes incluyen cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético y sulfato de piridina.
- 10 La reacción se conduce habitualmente en el transcurso de alrededor de una a ocho horas a una temperatura entre aproximadamente -60 °C y aproximadamente 0 °C dependiendo del sustrato y el método empleado.

Los ejemplos siguientes 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. A este respecto, sólo los compuestos de los Ejemplos 77, 98, 103, 109, 110, 135, 137, 142, 144-153, 161, 164, 166-172, 204, 223, 229, 232, 236, 253, 255-257, 259, 260, 297, 300, 306, 313, 316, 332, 333, 335, 338, 340, 393, 394, 423, 427-429, 450, 461, 464, 471, 475, 481, 483, 485, 486, 531, 532-544, 567, 575, 576, 581, 582, 586-592, 598-603, 606, 608, y 609 son parte de la presente invención.

20 **Ejemplo 1A**

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

- 25 Una mezcla de 2-bromoanilina (34.2 g) en HCl 5 M (50 mL) y agua (250 mL) a 0 °C se trató con NaNO<sub>2</sub> (13.8 g) en agua (200 mL). Después de la adición, se agregaron acetato de sodio (92.3 g) en agua (250 mL) y éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico (30 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó a 19 °C en el transcurso de dos horas y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:etanol 1.1:1 (30 mL), se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua (1.5 L), y se filtró. El filtrado se disolvió en diclorometano (200 mL) y se filtró a través de un cartucho Flash 75 con diclorometano. Después de la concentración, el producto se recrystalizó de hexano.

35 **Ejemplo 1B**

7-bromo-3-(3-hidroxiopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- A una mezcla del ejemplo 1A (1.85 g) en THF (50 mL) se le agregó borano 1 M en THF (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se detuvo con metanol (10 mL) y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5-25% de acetato de etilo/hexanos.

40 **Ejemplo 1C**

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

- 45 A una mezcla del ejemplo 1B (10.87 g), 1-naftol (5.77 g) y trifetilfosfina (10.5 g) en THF (100 mL) se le agregó azodicarboxilato de di-tert-butilo (9.21 g). La mezcla se agitó durante 3 días, se concentró, se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 0-10% de acetato de etilo en hexanos. El producto se recrystalizó de hexanos.

50 **Ejemplo 1D**

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

- 55 Una mezcla del ejemplo 1C (0.034 g), ácido (E)-estirilborónico (0.1 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4 mg) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0.5 mL) en dimetoxietano/etanol/agua 7:2:3 (3 mL) se calentó en microondas (CEM Discover) a 150 °C durante 30 minutos, se detuvo con HCl 1 M (0.4 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró a través

de un cartucho de secado (MgSO<sub>4</sub>, Alltech Assoc., 2 g) y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa (Zorbax SB-C18, 20-100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s a, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 2.22 (m, 2H).

5

**Ejemplo 2**

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 3**

15

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.36 (m, 12H), 6.93 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.20 (m, 2H).

20

**Ejemplo 4**

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

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido (E)-2-ciclohexilvinilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.19 (m, 3H), 1.77 (m, 5H), 1.27 (m, 5H).

30

**Ejemplo 5**

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-(benciloxi)-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (s a, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (m, 13H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 6**

40

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-fluorofenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s a, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

45

**Ejemplo 7**

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

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-naftilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s a, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.26 (m, 2H).

55

**Ejemplo 8**

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

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 1-naftilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s a, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.27 (m, 2H).



**Ejemplo 9**

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido bifenil-2-ilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s a, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (m, 8H), 7.38 (t, 1H), 7.09 (m, 5H), 6.86 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 2.18 (m, 2H).

**Ejemplo 10**

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

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-morfolinofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.11 (s a, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.44 (m, 7H), 7.14 (m, 3H), 6.86 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 11**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-fluorobifenil-4-ilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (s a, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.53 (m, 6H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 12**

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

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-(benciloxi)-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.04 (s a, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.39 (m, 5H), 7.18 (m, 3H), 7.07 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 13**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-morfolinofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s a, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.76 (t, 4H), 3.19 (t, 4H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 14**

45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-piridin-3-il-1H-indol-2-carboxílico

50 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-piridilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.13 (s a, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 15**

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

55 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-piridilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.18 (s a, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 16**

60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1E)-5-fenilpent-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico. Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido

(E)-5-fenilpent-1-enilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s a, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.22

(m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.23 (m, 6H), 6.94 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s a, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 18**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

20 **Ejemplo 19**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (s a, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 20**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-(metoxicarbonil)-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s a, 2H), 10.73 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 21**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-(metoxicarbonil)-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 2H), 10.84 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (d, H), 7.10 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

45 **Ejemplo 22**

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-(benciloxi)-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s a, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (m, 8H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 23**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-etoxifenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s a, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.09 (q, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.15 (t, 3H).

60 **Ejemplo 24**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-etilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s a, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.33 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).

5

**Ejemplo 25**

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s a, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 26**

15

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

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-isopropoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.04 (s a, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.13 (d, 6H).

**Ejemplo 27**

25 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-fenoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s a, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.23 (m, 4H), 6.94 (m, 6H), 4.17 (t, 2H), 2.21 (m, 2H).

30

**Ejemplo 28**

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-(dietilcarbamoil)fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s a, 1H), 12.42 (s a, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.52 (m, 8H), 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 30**

40

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)metil)fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (s a, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 7H), 7.08 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.80 (s a, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.62 (m, 4H).

**Ejemplo 31**

50 ácido 7-(4-ciclohexilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-ciclohexilfenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.04 (s a, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.39 (m, 5H).

55

**Ejemplo 32**

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

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-clorofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s a, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.42 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 33**

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

- 5 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-cloropirid-4-il-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s a, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

**10 Ejemplo 34**

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

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,5-diclorofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s a, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.21 (m, 2H).

**Ejemplo 35**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3,5-diclorofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (s a, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

25

**Ejemplo 36**

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

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,3-dimetoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (s a, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 37**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,4-dimetoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s a, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

40

**Ejemplo 38**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,5-dimetoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (s a, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

50

**Ejemplo 39**

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

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,6-dimetoxifenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (s a, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.23 (m, 2H).

**60 Ejemplo 40**

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-metoxipirid-3-il-

borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).

#### 5 **Ejemplo 41**

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

10 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s a, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (m, 2H).

#### 15 **Ejemplo 42**

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

20 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido quinolin-4-ilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s a, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.22 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.27 (m, 2H).

#### **Ejemplo 43A**

25 3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30 Se calentó una mezcla del ejemplo 1C (1.0 g), bis(pinacolato)diboro (674 mg), acetato de potasio (998 mg) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio (II) (81 mg) en DMF (10 mL) a 60 °C toda la noche y se concentró. El concentrado se particionó entre diclorometano y agua. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos.

#### **Ejemplo 43B**

35 ácido 7-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40 A una mezcla del ejemplo 43A (50 mg) y 4-bromo-3-metilfenol (22 mg) en THF (2 mL) se le agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) □(4.6 mg), y tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfina □(1.45 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se particionó entre acetato de etilo (150 mL) y agua (50 mL). El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo (5%) en hexanos para dar un producto que se disolvió en THF (2 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL), y se hidrolizó con LiOH (100 mg) toda la noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso (5%) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa como se describe en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.13-7.50 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

#### **Ejemplo 44**

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

55 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A y el ejemplo 1C con 1-(2-bromofenil)-4-metilpiperazina en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s a, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.25 (m, 2H).

#### **Ejemplo 45**

60 ácido 7-(2,4-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.06 (s a, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 46**

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 47A**

3-(3-hidroxiopropil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 Una mezcla del ejemplo 1B (456 mg) y ácido 2-metoxifenilborónico (182.4 mg) en THF (10 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (46 mg), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfina (15 mg) y CsF (456 mg) se agitó a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 20% de acetato de etilo en hexanos.

**Ejemplo 47B**

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

25 A una mezcla del ejemplo 47A (71 mg), 2-metil-1-naftol (35 mg), trifenilfosfina (58 mg) en THF (2 mL) y azodicarboxilato de di-tert-butilo (55 mg) se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se particionó entre acetato de etilo (150 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar un producto intermedio que se disolvió en THF (2 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL), y se hidrolizó con LiOH (100 mg) toda la noche. La mezcla se acidificó con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa (C-18, 30 a 100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (m, 2H).

**Ejemplo 48**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-fluoro-2-isopropoxifenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s a, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

**Ejemplo 49**

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-etoxinaftalen-1-ilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.81 (s a, 1H), 10.42 (s a, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.41 (m, 7H), 7.13 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.02 (m, 3H).

**Ejemplo 50**

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

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 4-bromo-3-metilaniлина en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.48 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37-7.57 (m, 6H), 7.27 (d, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

**Ejemplo 51A**

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

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (430 mg), N,N-dimetiletilenodiamina (180 mg), clorhidrato de 1-etil-3-

(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (600 mg) y 4-dimetilaminopiridina (244 mg) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna con 10% de acetato de etilo en diclorometano saturado con amoníaco.

5 **Ejemplo 51B**  
 ácido 7-(4-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 51A en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.65 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.33-7.57 (m, 6H), 7.06 (dd, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

15 **Ejemplo 52**  
 ácido 7-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s a, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

20

**Ejemplo 53**  
 ácido 7-(2,3-diclorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,3-diclorofenil-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s a, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

30 **Ejemplo 54**  
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-trifluorometil-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s a, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

35

**Ejemplo 55**  
 ácido 7-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 3-cloro-2-fluoro-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.02 (s a, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

40

45

**Ejemplo 56**  
 ácido 7-(2,3-difluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2,3-difluoro-fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.04 (s a, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.28 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

50

55 **Ejemplo 57**  
 ácido 7-ciclopent-1-en-1-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 1-ciclopenteno-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s a, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

60

**Ejemplo 58**

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 1-ciclohexeno-borónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s a, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.73 (m, 4H).

#### Ejemplo 59A

10 trifluorometanosulfonato de 2-fenilciclohex-1-enilo

15 Se agregó 2-fenilciclohexanona (0.2 g) a la mezcla NaH oleoso al 60% (0.17g) en DMF (3 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0.7 g), se agitó durante 6 horas y se trató con agua (20 mL) y acetato de etilo (50 mL). El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y agua (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 0-30% de acetato de etilo/hexano.

#### Ejemplo 59B

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

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A y el ejemplo 1C con el ejemplo 59A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s a, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.89 (m, 8H), 4.11 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.86 (m, 4H).

#### Ejemplo 60

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A y el ejemplo 1C con 1-bromo-2-ciclohexilbenzoceno en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s a, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.24 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.55 (m, 7H), 1.18 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).

#### Ejemplo 61

40 ácido 7-(6-carboxipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metil fenol con 5-bromopicolinato de metilo en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.29-7.56 (m, 6H), 7.13 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.26 (m, 2H).

#### Ejemplo 62

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.90 (m, 1H), 9.43 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.13-7.60 (m, 8H), 7.00 (d, 1H), 6.68 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 2H).

#### Ejemplo 63

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

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 1C y el ejemplo 43A con ácido 2,3-dihidrobenzo(b)(1,4)dioxin-6-ilborónico en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.30-7.49 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.21 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.38 (m, 2H).

#### Ejemplo 64

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



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

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.30-7.49 (m, 5H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.38 (m, 2H).

#### Ejemplo 65A

10 3-(3-(4-cloronaftalen-1-iloxi)propil)-7-(2-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

#### Ejemplo 65B

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

Una mezcla del ejemplo 65A (70 mg) en THF (2 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) se trató con  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (100 mg) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en DMSO/metanol 1:1 y se purificó por HPLC de fase reversa (C18, 20 a 100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.35-7.57 (m, 5H), 7.08-7.21 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.37 (m, 2H).

#### Ejemplo 66A

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

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 47A y 1-naftol con 2-bromo fenol en el ejemplo 1C.

#### Ejemplo 66B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 65A con el ejemplo 66A en el ejemplo 65B.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.29 (m, 2H).

#### Ejemplo 67A

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina con 2-morfolinoetanamina en el ejemplo 51A.

#### Ejemplo 67B

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

50 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 67A en el ejemplo 43B.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.94 (m, 1H), 10.68 (s, 1H), 9.82 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.24 (dd, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.34-7.55 (m, 5H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.17-3.67 (m, 8H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

#### Ejemplo 68

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

60 Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 2-bromo-3-metil-quinolina en el ejemplo 43B.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.05 (m, 1H), 11.19 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.37-7.89 (m, 9H), 7.16 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 2H).

#### Ejemplo 69

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 43A con ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 1C en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (m, 1H), 10.28 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36-7.61 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.26 (m, 2H).

#### Ejemplo 70

10 ácido 7-(3-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 43A con ácido 3-(hidroximetil)-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 1C en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (m, 1H), 10.26 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36-7.61 (m, 8H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 71A

20 7-bromo-5-cloro-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

#### Ejemplo 71B

25 7-bromo-5-cloro-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1A con el ejemplo 71A en el ejemplo 1B.

#### Ejemplo 71C

30 7-bromo-5-cloro-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 71B en el ejemplo 1C.

#### Ejemplo 71D

35 ácido 5-cloro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 71C y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.92 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

#### Ejemplo 72

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 2-bromo-3-metilpiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.17 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

#### Ejemplo 73

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 3-bromo-2,6-dimetilpiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (m, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 7.36-7.54 (m, 4H), 7.15 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

#### Ejemplo 74

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.72 (m, 1H), 13.05 (m, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.24

(dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.36-7.56 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 6.88 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

#### Ejemplo 75

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A y el ejemplo 1C con 1-(2-bromofenil)-piperazina en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.12 (s a, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.42 (s a, 2H), 8.25 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 76A

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

A una mezcla enfriada en baño de hielo del ejemplo 1C (2.0 g) en THF (20 mL) se le agregó NaH oleoso al 60% (265 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de agregar clorometil metil éter (0.54 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas y toda la noche a temperatura ambiente, se detuvo agregando mezcla de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% de acetato de etilo/hexanos.

#### Ejemplo 76B

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

Se calentó a reflujo toda la noche una mezcla del ejemplo 76A (100 mg), 1-(3-clorofenil)piperazina (48 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9.2 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (13.1 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg) en tolueno (5 mL). La mezcla se particionó entre acetato de etilo (200 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo:hexanos 1:4 para dar el éster etílico. El éster se trató con HCl 2 M en éter dietílico (5 mL), se concentró y se trató con LiOH·H<sub>2</sub>O (100 mg) en THF/metanol/agua 2/1/2, se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase reversa (C-18, 20 a 100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.82-7.03 (m, 6H), 4.18 (t, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.20 (m, 2H).

#### Ejemplo 77A

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

A una mezcla de NaH oleoso al 60% (0.03 g) en DMF (5 mL) se le agregó el ejemplo 1C (0.25 g) en DMF (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó 2-cloro-1-morfolinoetanol (0.1 g) y la mezcla se agitó durante tres horas. Se agregaron agua (20 mL) y diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (Zorbax SB-C18 con 30%-100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA).

#### Ejemplo 77B

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

A una mezcla del Ejemplo 77A (0.15 g) en THF (10 mL) se le agregó BH<sub>3</sub>·THF 1 M (1.8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se detuvo con metanol (5 mL) y se concentró. El concentrado se disolvió en etanol (40 mL) y se trató con HCl 12 N (0.5 mL). Después de agitar durante tres horas, la mezcla se concentró, y el concentrado se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (Zorbax SB, C-18, 30% a 100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA).

#### Ejemplo 77C

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 77B y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (m, 1H), 7.88

(m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.15 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 78A**

5

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

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

**Ejemplo 78B**

10

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 78A y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.64 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.08 (m, 5H), 1.71 (m, 4H).

**Ejemplo 79**

20

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 71C y el ácido (E)-estirilborónico con ácido fenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.64 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.08 (m, 5H), 1.71 (m, 4H).

25

**Ejemplo 80**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 71C y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

**Ejemplo 81**

35

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 71C y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 1-ciclopentenoborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

**Ejemplo 82**

45

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 2-bromo-3,5-dicloropiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

50

**Ejemplo 83**

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 6-bromonicotinamida en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.30 (m, 1H), 11.47 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (t, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.27 (m, 2H).

60

**Ejemplo 84**

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 2-bromo-3-cloro-5-trifluorometilpiridina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (m, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 5H), 7.11 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 85

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 3-bromo-4-trifluorometoxianilina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

#### Ejemplo 86

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80 (m, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.80 (t, 3H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 87

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.60 (m, 1H), 13.00 (m, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 88

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 3-bromo-4-clorobenzoato de metilo en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (m, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.25 (m, 2H).

#### Ejemplo 89A

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-fenilciclohexanona con 1-bencil-3-metil piperidin-4-ona en el ejemplo 59A.

#### Ejemplo 89B

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A y el ejemplo 1C con el ejemplo 89A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (s, 1H), 10.77 (10.55) (s, 1H), 9.99 (9.54) (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.45 (m, 8H), 7.03 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 0.92 (0.78) (d, 3H).

#### Ejemplo 90

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 4-bromo-3-trifluorometilanilina en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (m, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.20 (m, 2H).

**Ejemplo 91**

ácido 7-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con 1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)decano en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 6.86 (m, 3H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.33 (t, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.94 (m, 4H).

**Ejemplo 92**

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

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con piperidina-3-carboxilato de metilo en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 5H), 6.86 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.72-3.06 (m, 5H), 2.20 (m, 4H), 1.72 (m, 3H).

**Ejemplo 93**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con piperidina-4-carboxilato de metilo en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.29 (t, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.19 (t, 2H), 2.00 (m, 4H).

**Ejemplo 94**

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

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con pirrolidina en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.40 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.99 (m, 4H).

**Ejemplo 95**

35 ácido 7-morfolin-4-il-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con morfolina en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.34-7.53 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.19 (t, 2H).

40

**Ejemplo 96**

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(3-clorofenil)piperazina con piperidina en el ejemplo 76B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.63 (m, 2H).

**Ejemplo 97**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol con 4-bromo-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (m, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36-7.63 (m, 7H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).

55

**Ejemplo 98A**

4-bromo-3-metilbenzoato de tert-butilo

60

A una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4.85 g) y acetato de tert-butilo (3 mL) se le agregó tert-butóxido de potasio 1 M en THF (0.3 mL). La mezcla se agitó al vacío durante 10 minutos y se trató con otro equivalente de acetato de tert-butilo y 1 mol % de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II). Este procedimiento se repitió tres veces. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con HCl acuoso al

5%, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la mezcla se concentró.

#### Ejemplo 98B

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

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

#### Ejemplo 98C

10

7-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

15

#### Ejemplo 98D

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

20

Una mezcla del ejemplo 98C en diclorometano (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró. El concentrado se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (200 mL), y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (m, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.32-7.55 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

25

#### Ejemplo 99

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

30

A una mezcla del ejemplo 98D (75 mg) y morfolina (32 mg) en diclorometano (2 mL) se le agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (58 mg) y DMAP (38 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con HCl al 5%, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se disolvió en THF (4 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL). Se agregó LiOH·H<sub>2</sub>O (100 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró. El concentrado se acidificó con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa (C-18, 30 a 100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.37 (t, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.07 (s, 3H).

40

#### Ejemplo 100

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

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con piperidina-4-carboxilato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.78 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.32-7.54 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 4H).

#### Ejemplo 101

50

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con piperidina-3-carboxilato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.32-7.54 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.86 (m, 5H).

55

#### Ejemplo 102

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

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con 2-aminoacetato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

**Ejemplo 103A**

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

- 5 A una mezcla enfriada (0 °C) del ejemplo 1B (3.26 g) en diclorometano (5 mL) se le agregó DMSO (1 mL) y trietilamina (0.835 mL) seguido de sulfato de piridina (636 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con HCl al 5%, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

10 **Ejemplo 103B**

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

- 15 A una mezcla del ejemplo 103A (325 mg) y 1,2,3,4-tetrahidro quinolina (160 mg) en dicloroetano (10 mL) se le agregó acetato de sodio □(310 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH 1 N, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de sodio y concentrar, el concentrado se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo en hexano.

20 **Ejemplo 103C**

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

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 43A con ácido 2-trifluorometil-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 103B en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.01-7.26 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.10 (m, 4H).

**Ejemplo 104A**

- 30 7-bromo-3-(3-(3-fenoxifenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-naftol con 3-fenoxifenol en el ejemplo 1C.

**Ejemplo 104B**

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

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 104A y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.05 (m, 5H), 6.70 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.06 (s, 5H).

**Ejemplo 105A**

- 45 7-bromo-3-(3-(2,3-dimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

**Ejemplo 105B**

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

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 105A y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s a, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.73 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)

**Ejemplo 106**

- 60 ácido 7-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-metil-3-piridilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s a, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).



**Ejemplo 107**

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con 2-metilbencilbromuro y el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s a, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.13 (m, 3H), 6.89 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.22 (m, 5H).

**Ejemplo 108**

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

15 Este ejemplo se preparó como un producto lateral sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con el ejemplo 43A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (s a, 2H), 10.26 (s, 2H), 8.27 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.43 (m, 10H), 7.14 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 4.23 (t, 4H), 3.40 (t, 4H), 2.27 (m, 4H).

**Ejemplo 109A**

20 7-bromo-3-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo con 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo en el ejemplo 1A.

**Ejemplo 109B**

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

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1A con el ejemplo 109A en el ejemplo 1B.

**Ejemplo 109C**

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 109B en el ejemplo 103A.

**Ejemplo 109D**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 103A con el ejemplo 109C en el ejemplo 103B.

**Ejemplo 109E**

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 43A con ácido 2-trifluorometil-fenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 109D en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.42 (t, 1H), 3.21 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 4H).

**Ejemplo 110**

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

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 43A con ácido 4-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico y 4-bromo-3-metilfenol con el ejemplo 109D en el ejemplo 43B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.64 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 4H).

**Ejemplo 111A**

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

A una mezcla del ejemplo 1B (1.116 g) en diclorometano (30 mL) a 0 °C se le agregaron yodo (1.01 g), trifenilfosfina (1.03 g) e imidazol (0.535 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL). Se continuó agitando durante 30 minutos, y la capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL), agua (20 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 0-20% de acetato de etilo en hexanos.

#### Ejemplo 111B

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

A una mezcla del ejemplo 111A (0.136 g) en CH<sub>3</sub>CN (5 mL) se le agregó trifenilfosfina (157 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con hexanos y se concentró.

#### Ejemplo 111C

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

Una mezcla de hidruro de sodio oleoso al 60% (40 mg) en DMSO (5 mL) se calentó durante 1 hora a 80 °C, se enfrió hasta 15 °C y se trató con el ejemplo 111B (0.797 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se trató con 1-naftalaldehído (0.156 g) y se calentó durante 3 horas a 80 °C. Después de dejar en reposo toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una mezcla saturada de NaHSO<sub>4</sub> y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 0-20% de acetato de etilo en hexanos.

#### Ejemplo 111D

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

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

#### Ejemplo 111E

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

Una mezcla del ejemplo 111D y Pd/C (catalítico) en acetato de etilo/etanol se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno (globo). La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo/etanol y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa (Zorbax SB-C18, 20-100% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82 (s a, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (m, 4H).

#### Ejemplo 112A

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

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

#### Ejemplo 112B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 112A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (s a, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.37 (m, 8H), 7.12 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (m, 4H).

#### Ejemplo 113A

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

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

**Ejemplo 113B**

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

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 113A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (s a, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.10 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 5H).

**Ejemplo 114A**

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

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

15

**Ejemplo 114B**

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

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 114A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s a, 1H), 10.45 (s a, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (m, 5H).

**Ejemplo 115**

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

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-bifenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 112A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82 (s a, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.48 (m, 9H), 7.08 (m, 5H), 6.90 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.87 (m, 4H).

**Ejemplo 116**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con piperidina-2-carboxilato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.25-7.56 (m, 8H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.40 (m, 2H).

40

**Ejemplo 117**

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

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con éster metílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.30-7.56 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.99 (t, 6H).

**Ejemplo 118**

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

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.84 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.29-7.54 (m, 8H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.21 (dd, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

**Ejemplo 119**

60

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con (L)-triptófano metil éster en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.22-7.54

(m, 9H), 7.04 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 120

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinacarboxilato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (m, 1H), 10.84 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.09-7.55 (m, 13H), 6.91 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 121

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

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con L-tirosina metil éster en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.00 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 122

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con L-prolina metil éster en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.36-7.54 (m, 6H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (m, 3H).

#### Ejemplo 123

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con L-alanina metil éster en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.36-7.54 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (d, 3H).

#### Ejemplo 124

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con 2-amino-3-(4-nitrofenil)propanoato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.36-7.54 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 125

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

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con L-fenilalanina metil éster en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.22-7.54 (m, 10H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 126

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina con (S)-2-amino-2-fenil acetato de metilo en el ejemplo 99. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.31-7.54 (m, 9H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 127A**

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

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

**Ejemplo 127B**

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

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

**Ejemplo 127C**

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

20 A una mezcla del ejemplo 127B (2.0 g), cloruro de tolueno-2-sulfonilo (1.16 g) en diclorometano (30 mL) se le agregó DMAP (0.305 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con mezcla acuosa saturada de bicarbonato de sodio, HCl acuoso al 3%, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrar, la mezcla se concentró.

**Ejemplo 127D**

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

30 A una mezcla del ejemplo 127C (60 mg) en DMF (1 mL) se le agregó 2,4,5-triclorofenol (43 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el concentrado se saponificó con LiOH como se describe en el ejemplo 65B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 128**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con 2,3,4-triclorofenol en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 4.13 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 129**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con 2,3,5-trimetilfenol en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

**Ejemplo 130**

55 ácido 3-(3-(2-tert-butilfenoxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con 2-tert-butilfenol en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

**Ejemplo 131**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con 2-trifluorometilfenol en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (m, 4H), 4.15 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (m, 2H).

**Ejemplo 132**

5

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con quinolin-8-ol en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.84 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.76 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67-7.83 (m, 5H), 7.32 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

10

**Ejemplo 133**

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

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 4.07 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.58 (t, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

20

**Ejemplo 134**

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

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4,5-triclorofenol con (3-hidroxi-fenil)-fenil-metanona en el ejemplo 127D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 135A**

30

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

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

**Ejemplo 135B**

35

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 77A con el ejemplo 135A en el ejemplo 77B.

**Ejemplo 135C**

40

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

45

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 135B en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (s a, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 2.66 (m, 8H), 2.05 (m, 6H), 1.72 (m, 4H).

**Ejemplo 136**

50

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 4-ciclohexilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 112A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s a, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.95 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.41 (m, 6H).

55

**Ejemplo 137**

60

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

Este ejemplo se preparó como una sal de TFA sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-bifenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 135B en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.17 (s a, 1H), 7.57 (m, 5H), 7.05 (m, 8H), 6.62 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.76 (m, 10H), 1.96 (m, 2H), 1.71

(m, 4H).

**Ejemplo 138A**

5 7-bromo-3-(3-(3,4-dimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

**Ejemplo 138B**

10

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 138A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s a, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.66 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 5H).

15

**Ejemplo 139A**

20

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

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

**Ejemplo 139B**

25

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 139A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (s a, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.52 (m, 3H), 3.96 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.06 (m, 5H).

30

**Ejemplo 140A**

35

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

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

**Ejemplo 140B**

40

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 140A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.92 (s a, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.08 (m, 5H).

45

**Ejemplo 141A**

50

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

Se agitó una mezcla de ácido 3-(7-bromo-2-(etoxicarbonil)-1H-indol-3-il) propanoico (0.68 g), naftalen-1-amina (0.294 g), DMAP (0.363 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (0.576 g) durante 3 días a temperatura ambiente. El producto precipitó y se filtró, se lavó con diclorometano y se secó al vacío.

**Ejemplo 141B**

55

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

Al ejemplo 141A (0.465 g) se le agregó una mezcla de BH<sub>3</sub>•THF 1 M (4 mL), y la mezcla se agitó durante 16 horas, se detuvo con metanol y se concentró. El concentrado se trató con HCl y etanol, y la mezcla se concentró. El concentrado se particionó entre bicarbonato de sodio saturado y diclorometano. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 0-30% de acetato de etilo/hexanos.

60

**Ejemplo 141C**

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 141B en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (s a, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.25 (m, 10H), 6.47 (d, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.09 (m, 5H).

**Ejemplo 142A**

10 7-bromo-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2- carboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-cloro-1-morfolinoetanona con 2-cloro acetato de metilo en el ejemplo 77A.

**Ejemplo 142B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 142A en el ejemplo 1D.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.15 (s a, 1H), 12.37 (s a, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.39 (m, 7H), 7.12 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.77 (s a, 1H), 4.49 (s a, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.96 (s, 3H).

**Ejemplo 143A**

25 7-bromo-3-(3-(3-dimetilaminofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

**Ejemplo 143B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 143A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s a, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.07 (m, 3H), 6.37 (m, 3H), 3.99 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.06 (m, 5H).

35

**Ejemplo 144A**

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

40 A una mezcla de ácido 4-nitro-3-trifluorometilbenzoico (10 g), morfolina (3.7 g) en diclorometano (300 mL) se le agregaron DMAP (5.2 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida (12.3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se lavó con HCl acuoso al 5%, agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró.

**Ejemplo 144B**

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

50 Una mezcla del ejemplo 144A (13 g) y Pd/C (1.3 g, 10%) en etanol (300 mL) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante dos días. El catalizador se separó por filtración y el solvente se evaporó para dar el compuesto final.

**Ejemplo 144C**

55 (4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona

A una mezcla del ejemplo 144B (8.3 g) se le agregaron agua (75 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C mientras se le agregaba NaNO<sub>2</sub> (3.13 g) en agua (30 mL). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se agregó a CuBr (5.45 g) en HBr al 48% (200 mL). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

60

**Ejemplo 144D**



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

Se calentó una mezcla del ejemplo 109C (2,3 g), bis(pinacolato)diboro (2.1 g), acetato de potasio (3.34 g) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) (278 mg) en DMF (40 mL) a 60 °C toda la noche, y se concentró. El concentrado se particionó entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo posteriormente con diclorometano. El extracto se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos.

#### Ejemplo 144E

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

A una mezcla del ejemplo 144D (1.67 g) y ejemplo 144C (1.53 g) en dimetoxietano (80 mL) se le agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (201 mg), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfina (128 mg) y CsF (1.97 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó en gel de sílice con 20% de acetato de etilo en hexanos.

#### Ejemplo 144F

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

A una mezcla del ejemplo 144E (52 mg) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (27 mg) en dicloroetano (2 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio. La evaporación del solvente y la purificación instantánea en columna en gel de sílice con 20% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el éster etílico que se saponificó con LiOH como se describe en el ejemplo 65B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 3.20 (m, 12H), 2.64 (t, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 6H).

#### Ejemplo 145

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.45 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.17 (m, 12H), 2.72 (m, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.04 (d, 3H).

#### Ejemplo 146

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.17 (m, 12H), 2.62 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (t, 2H), 1.63 (m, 4H).

#### Ejemplo 147

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.61 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.17 (m, 12H), 2.69 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.6 (m, 4H).

#### Ejemplo 148

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con etil-naftalen-1-il-amina en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H

RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.20-8.00 (m, 8H), 7.04 (m, 3H), 3.17 (m, 12H), 1.63 (m, 5H), 0.95 (t, 3H).

**Ejemplo 149**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 2,3-dihidro-1H-indol en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.93-7.14 (m, 4H), 6.55 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.14 (m, 12H), 2.85 (m, 3H), 1.67 (m, 5H).

**Ejemplo 150**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 2,3-dihidro-2-metil-1H-indol en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.14 (m, 12H), 1.70 (m, 5H), 1.18 (d, 3H).

**Ejemplo 151**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 2,3-dihidro-5-nitro-1H-indol en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 3.61 (t, 3H), 3.14 (m, 10H), 3.04 (t, 2H), 1.67 (m, 5H).

**Ejemplo 152**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.06 (m, 4H), 6.38 (d, 1H), 3.17 (m, 10H), 3.04 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.67 (m, 5H).

**Ejemplo 153**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con 3,4-dihidro-2H-benzo(1,4)oxazina en el ejemplo 144F. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.46 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.14 (m, 10H), 1.65 (m, 6H).

**Ejemplo 154A**

50 7-bromo-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

**Ejemplo 154B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 154A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.54 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 8H).

**Ejemplo 155A**

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

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

**Ejemplo 155B**

5

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 155A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s a, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (m, 5H), 2.06 (s, 3H).

10

**Ejemplo 156A**

15 7-bromo-3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

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

**Ejemplo 156B**

20

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico y el ejemplo 1C con el ejemplo 156A en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.48 (s a, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 4.12 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

25

**Ejemplo 157A**

30 éster etílico del ácido 7-bromo-3-(4-etoxicarbonil-butyl)-1H-indol-2-carboxílico

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

30

**Ejemplo 157B**

35

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

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

**Ejemplo 157C**

40

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

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

45

**Ejemplo 157D**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 157C y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82 (s a, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.72 (m, 8H), 1.53 (m, 2H).

55

**Ejemplo 158A**

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

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 157B en el ejemplo 1C.

**Ejemplo 158B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ejemplo 1C con el ejemplo 158A y el ácido (E)-estirilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en el ejemplo 1D.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

#### Ejemplo 159

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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

#### Ejemplo 160

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

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37-8.45 (m, 2H), 8.19-8.26 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 4H), 7.13-7.28 (m, 3H), 6.83-7.00 (m, 4H), 6.59-6.67 (m, 2H), 5.52-5.63 (m, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

#### Ejemplo 162

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

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.95 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 4H), 4.42 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.25 (a, 2H), 2.39-2.42 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.86 (a, 4H).

#### Ejemplo 163

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

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.96 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 4H), 4.03 (a, 4H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.11-2.14 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H).

#### Ejemplo 164

ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indol-2-carboxílico

#### Ejemplo 164A

7-bromo-1H-indol

Se agregó 1-bromo-2-nitrobenzoceno (6.000 g, 29.7 mmol) a tetrahidrofurano (65 mL) y se enfrió hasta  $-40$  °C. Se agregó rápidamente bromuro de vinil magnesio (1 M en tetrahidrofurano, 89 mL). La solución se agitó durante 20 minutos y después se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución se extrajo con éter dietílico y se secó con solución saturada de cloruro de sodio y sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

#### Ejemplo 164B

7-o-tolil-1H-indol

Se agregaron ejemplo 164A (2.500 g), ácido o-tolilborónico (1.907 g) y carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 19.13 mL) a dioxano (43 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se le agregó aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) con diclorometano (833 mg) y la solución se calentó a  $80$  °C toda la noche. La solución se enfrió, se agregó a HCl acuoso 1 M, se extrajo con 20% acetato de etilo/hexanos, y se secó con solución saturada de cloruro de sodio y sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 164C**

5 3-(naftalen-1-iloxi)benzaldehído

Se agregaron 1-yodonaftaleno (2.000 g) y 3-hidroxibenzaldehído (1.442 g) a dioxano (25 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se agregaron carbonato de cesio (5.13 g), clorhidrato de N,N-dimetilglicina (82 mg) y yoduro de cobre (I) (30 mg), y la solución se calentó a 90 °C toda la noche. La solución se enfrió, se agregó a HCl acuoso 1 M, se extrajo con éter dietílico, y se secó con solución saturada de cloruro de sodio y sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 10% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 164D**

15 3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indol

Se disolvieron el ejemplo 164B (133 mg) y el ejemplo 164C (175 mg) en diclorometano (3 mL) y se agregaron gota a gota a una solución de ácido trifluoroacético (0.074 mL, 110 mg) y trietilsilano (0.307 mL, 224 mg) en diclorometano (3 mL), que había sido enfriada hasta 0 °C. La solución se mezcló durante una hora a 0 °C, se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con solución saturada de cloruro de sodio y sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% aumentando a 10% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 164E**

25 3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregaron el ejemplo 164D (158 mg) y 4-dimetilaminopiridina (4.4 mg) a acetonitrilo (3 mL). Se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (0.088 mL, 82 mg) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 164F**

35 3-(3-(naftalen-1-iloxi)bencil)-7-o-tolil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se agregó el ejemplo 164E (161 mg) a tetrahidrofurano (3 mL). La solución se enfrió hasta -78 °C, y se le agregó lentamente tert-butillitio (1.7 M en pentano, 0.193 mL). La solución se mezcló a -78 °C durante 45 minutos y se le agregó cloroformiato de metilo (0.025 mL, 30.5 mg). La solución se mezcló a -78 °C durante 30 minutos y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 164G**

45 ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)bencil)-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvió el ejemplo 164F (35 mg, 0.059 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (0.6 mL), agua (0.2 mL) y metanol (0.2 mL). Se le agregó monohidrato de hidróxido de litio (9.8 mg, 0.234 mmol) y la solución se mezcló toda la noche a temperatura ambiente. La solución se hizo ligeramente ácida empleando HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.72 (s a, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.12 (dd, 2H), 7.06 (td, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.99 (d, 3H), 1.17 (s, 9H).

**Ejemplo 165**

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

60 Se disolvió el ejemplo 164G (35 mg) en diclorometano (2 mL). Se agregaron trietilsilano (0.011 mL, 7.7mg) y ácido trifluoroacético (0.018 mL, 27 mg) y la solución se mezcló toda la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s ancho, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.35-7.19 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 4.48 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

**Ejemplo 166**

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

5

**Ejemplo 166A**

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

10 A una solución de etóxido de sodio en etanol (15 mL) enfriada a -10 °C se le agregó gota a gota una solución de 5-bromo-2-clorobenzaldehído (1.0 g) y 2-azidoacetato de etilo (11 mL, 18 mmol) en etanol-tetrahidrofurano (15 mL-3 mL). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 3 horas, se permitió que se calentara hasta 10 °C en el transcurso de 3 horas y se vertió sobre hielo picado. El sólido se recogió por filtración y se secó en estufa de vacío para dar el compuesto del título.

15

**Ejemplo 166B**

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

20 A una solución en reflujo de 1,2-diclorobenceno (17 mL) se le agregó gota a gota el ejemplo 166A (1.2 g, 3.7 mmol) en el transcurso de 3 horas. La solución se calentó a reflujo durante otras 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 166C**

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

30 A una solución del ejemplo 166B (610 mg), ácido o-tolilborónico (330 mg) y fluoruro de cesio (930 mg) en dioxano (5 mL) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (240 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y acetato de amonio saturado, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

35

**Ejemplo 166D**

40 A una solución del ejemplo 166C (80 mg), ácido (E)-estirilborónico (76 mg) y fluoruro de cesio (120 mg) en dioxano-metanol (0.4 mL-0.1 mL) se le agregó acetato de paladio (5.7 mg) y (2-bifenil)diciclohexilfosfina (18 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche, se trató con hidróxido de litio acuoso (0.5 mL, 2 N), se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y acetato de amonio saturado, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (a, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 2.08 (s, 3H).

45

**Ejemplo 167**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 2.18 (s, 3H).

**Ejemplo 168**

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

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.93 (a, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 2.13 (s, 3H).

60

**Ejemplo 169**

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

**Ejemplo 169A**

5 A una solución de 2-(aliloxi)naftaleno (71 mg) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le agregó 9-borabicyclo(3.3.1)nonano (0.5 M, 1.5 mL). La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se le agregaron ejemplo 166C (100 mg), acetato de paladio (7.2 mg), (2-bifenil)diclohexilfosfina (22 mg) y fluoruro de potasio (56 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 169B**

15 A una solución del ejemplo 169A (45 mg) en dioxano (1.0 mL) se le agregó hidróxido de litio acuoso (2 N, 0.15 mL). La mezcla resultante se calentó a 60 °C toda la noche, y se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, (0-5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.82 (a, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 170**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.81 (a, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (m, 4H).

**Ejemplo 171**

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

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.81 (a, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (m, 4H).

**Ejemplo 172**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.83 (a, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 173**

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

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.07 (a, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 2.9, 1.37 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 4.88, 2.75 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.79-7.55 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75-3.78 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 174**

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

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.07 (a, 1H), 11.22 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 175**

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

**Ejemplo 175A**

5 7-(3-cianofenilamino)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1C) (45.2 mg), 3-aminobenzonitrilo (14.2 mg), 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (Cy-map) (5.9 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.6 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46 mg) en dioxano (1 mL) se desgasificó mediante ciclos de vacío-nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, (EtOAc/Hex 1:9) para dar el compuesto del título.

15

**Ejemplo 175B**

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

20 Se trató el ejemplo 175A (28 mg) con dioxano (3 mL) y LiOH 1.0 N (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los solventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por RP HPLC para dar el ejemplo 175B y el ejemplo 174 puros. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.12 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 5H), 7.32 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H).

25

**Ejemplo 176**

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

30

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.21- 8.23 (m, 1H), 7.84 -7.86 (m, 1H), 7.36 -7.54 (m, 5H), 7.07-7.29 (m, 9H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H).

35

**Ejemplo 177**

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

40

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.93 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.21- 8.24 (m, 1H), 7.28 -7.55 (m, 13H), 7.12 -7.16 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.61 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 178**

45

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

50

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.04 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.85 -7.88 (m, 1H), 7.15 -7.54 (m, 8H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.68 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.48 Hz, 3H).

**Ejemplo 179**

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

55

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.03 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.85 -7.87 (m, 1H), 7.50 -7.54 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 6.87 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

60

**Ejemplo 180**

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



<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.01 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.86 -7.88 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, H), 7.39 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.81 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H).

5 **Ejemplo 181**

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

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.89 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.90 -7.91 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.50 -7.54 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H).

15 **Ejemplo 182**

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

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.99 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 7.85 -7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 183**

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

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.03 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.05-3.35 (m, 10H), 2.23-2.26 (m, 2H).

30 **Ejemplo 184**

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

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.96 (s, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.05-3.35 (m, 10H), 2.23-2.26 (m, 2H).

40 **Ejemplo 185**

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

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.20 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24- 8.27 (m, 1H), 8.10 (d, J = 6.71 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.71 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 186**

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

55 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.99 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21- 8.23 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 6H), 7.03-7.22 (m, 4H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.44 Hz, 6H).

**Ejemplo 187**

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

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.16 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.31(dd, J = 5.19, 1.83 Hz, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.2 (a, 4H), 2.97 (a, 4H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 188**

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

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.03 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.21(d, J = 4.58 Hz, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

**Ejemplo 189**

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

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.07 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.02, 2.14 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.39 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

**Ejemplo 190**

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

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.07 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.24 d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.24 (a, 4H), 2.75 (a, 4H), 2.23-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 191**

30 ácido 2-metil-3'-(3-(1-naftiloxi)propil)-2,3-dihidro-1'H-1,7'-biindol-2'-carboxílico  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.01 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.25- 8.27 (m, 1H),

35 7.86-7.88 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 15.1, 8.09 Hz, 1H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 192**

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

**Ejemplo 192A**

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

45 Una mezcla del ejemplo 43A (0.40 g), 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (0.209 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (46 mg) y fluoruro de cesio (0.365 g) en dimetoxietano (3 mL) y metanol (1.5 mL) se calentó a 120 °C durante 20 minutos en condiciones de microondas (CEM Discovery). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho de gel de sílice. El cartucho se secó en un horno de vacío durante 1 hora y se eluyó con acetato de etilo/hexanos 1:4 para dar el producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.33 (s, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 192B**

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

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 175B sustituyendo el ejemplo 175A con el ejemplo 192A.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.00 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 193**

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

5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.04 (a, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 4.88, 1.53 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.68-6.91 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H).

#### Ejemplo 194

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

15 Se calentó el ejemplo 192 (50 mg) en ácido acético (10 ml) y agua (1 mL) a 100 °C durante 16 horas. Se eliminaron los solventes, y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa (RP) para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.04 (a, 1H), 11.73 (a, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).

#### Ejemplo 195

20 ácido 7-(5-metil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 Se trató 2-(pirrolidin-1-il)etanol (36.9 mg) en dioxano (2 mL) en un vial de 4 mL con NaH al 60% (12.8 mg) a temperatura ambiente. Después que cesó el burbujeo, se agregó el ejemplo 192 (50 mg) a la solución. El vial se tapó y se calentó a 105 °C durante 3 horas. Se eliminó el solvente, y el residuo se purificó por (RP) HPLC para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.00 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.60-3.61 (m, 4H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.13 (a, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 5H), 1.87-1.91 (m, 2H).

#### Ejemplo 196

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

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.21- 8.23 (m, 1H), 8.00 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.21-2.27 (m, 2H).

#### Ejemplo 197

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

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.93 (a, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.60 (a, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (a, 2H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.97 (s, 3H).

#### Ejemplo 198

50 ácido 7-(5-metil-2-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.00 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.24- 8.26 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 6.71 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.64 (a, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.97 (a, 2H), 3.72 (a, 2H), 3.60 (t, J = 4.88 Hz, 2H), 3.60 (a, 2H), 3.37 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.22 (a, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

#### Ejemplo 199

60 ácido 7-(2-(1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)dec-8-il)-5-nitropiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.02 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (a, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.35 (a, 2H), 1.10 (a, 2H).

**Ejemplo 200**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.39 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m 1H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.61 (a, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 4H), 1.93 (a, 2H).

**Ejemplo 201**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.15 (a, 1H), 8.24- 8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m 1H), 6.88 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.57 (a, 6H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 202**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.00 (s, 1H), 11.19 (a, 1H), 9.05 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.23- 8.25 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m 1H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (a, 6H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.40 (a, 2H) 2.90 (a, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 203**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.05 (s, 1H), 8.24- 8.26 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.35(m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 204**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.08 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.77 (a, 1H), 4.23 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.91 (a, 1H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.80 (a, 4H), 2.20-2.26 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

**Ejemplo 205**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.56 (s, 1H), 8.24- 8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

**Ejemplo 206**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.05 (a, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.22- 8.24 (m, 1H), 7.92 (d, J = 3.66 Hz, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.78, 5.03 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.63-3.64 (m, 4H), 3.33 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.20-2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 207**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.22-7.47 (m, 8H), 7.15 (t, J = 6.41 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.71 Hz, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 1.86 (s, 3H).

5

**Ejemplo 208**

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

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.22-7.47 (m, 7H), 7.14 (t, J = 6.41 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.71 Hz, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 1.86 (s, 3H).

15 **Ejemplo 209**

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

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.75-7.45(m, 12H), 4.41 (a, 2H), 2.81 (a, 4H), 2.44 (m, 5H), 2.15 (a, 2H).

**Ejemplo 210**

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

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.53 (a, 1H), 13.04 (a, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.00 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H).

30

**Ejemplo 211**

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

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.11 (a, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.68 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H).

40 **Ejemplo 212**

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

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.01 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.35 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).

50 **Ejemplo 213**

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

55 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.07 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.67 (q, J = 7.83 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 8.54, 5.49 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H).

**Ejemplo 214**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.96 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.65 (d, J

= 6.87 Hz, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 4H).

**Ejemplo 215**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.92 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H), 6.78-6.89 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.24, 1.83 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.23-2.45 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 4H).

**Ejemplo 216**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 7.32, 1.83 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

**Ejemplo 217**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.23 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.04-7.05 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 218**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.94 (s, 1H), 10.91&10.68 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 6.70-7.06 (m, 7H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 5H), 1.87 (a, 4H).

**Ejemplo 219**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.98 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (a, 4H), 3.61 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

**Ejemplo 221**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.04(s, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 6.73-6.75 (m, 2H), 4.08 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.23 (a, 2H), 2.45 (a, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.87 (a, 4H).

**Ejemplo 222**

55 ácido 7-(4,4-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.97 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 6.89-7.00 (m, 5H), 6.84 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.27 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.37 (a, 2H), 2.25 (a, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.64 (a, 2H), 1.09 (s, 6H).

**Ejemplo 223**

60 ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 223A**

1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El ejemplo 224 (139 mg) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se trató con NaH al 60% (36 mg, 0.9 mmol) a temperatura ambiente. Después que cesó el burbujeo, se agregó yodometano (140 mg, 0.9 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el ejemplo 223A.

#### Ejemplo 223B

ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 175B, sustituyendo el ejemplo 175A con el ejemplo 223A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.20 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 7.17, 1.98 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 4.48-4.62 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.19-2.24 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.02 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.87 Hz, 3H).

#### Ejemplo 224

ácido 7-anilino-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.07 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 3H), 4.18 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H).

#### Ejemplo 225

ácido 7-(5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.95 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74 (d, J = 6.71 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.09-4.21 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.93-1.95 (m, 1H), 1.59-1.60 (m, 1H), 1.51-1.53 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H).

#### Ejemplo 226

ácido 7-(5-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.03 (a, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.17, 1.68 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.49 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 7.02 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.19-2.25 (m, 4H), 1.89-1.95 (m, 5H).

#### Ejemplo 227

ácido 7-(5-metil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.01 (s, 1H), 8.24-8.25 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (a, 8H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.96 (s, 3H).

#### Ejemplo 228

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-oxociclohexil)piridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.13 (s, 1H), 8.72-8.73 (m, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.30-3.55 (a, 6H), 1.40-2.24 (m, 7H),

**Ejemplo 229**

ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 7.87 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m 1H), 7.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 2.75 (a, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.09-2.25 (m, 6H), 1.95 (s, 3H),

10 **Ejemplo 230**

ácido 7-(5,5-dimetil-2-fenilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.95 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 2H), 7.85-7.86 (m, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.88-6.91 (m 1H), 6.83 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 6H), 1.6 (a, 2H), 1.06 (s, 6H).

**Ejemplo 231**

20 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.18 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.58 Hz, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.54, 1.83 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.54, 5.19 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 232**

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

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.20 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.17 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 0.45 (t, J = 7.17 Hz, 3H).

35

**Ejemplo 233**

7-(3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.21 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.92 (a, 2H), 1.82 (a, 2H), 1.34-1.35 (m, 4H).

45 **Ejemplo 234**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piridin-3-ilciclohex-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

50  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.22-8.23 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 5H), 7.38 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (a, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.91 (a, 4H).

**Ejemplo 235**

55 ácido 3-(3-((8-cloroquinazolin-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.95 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.63, 1.22 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.24, 1.22 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.02-7.02 (m, 1H), 4.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.02 Hz, 2H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

**Ejemplo 236**

ácido 1-butil-7-(butil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico



<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.36-7.55 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 4H), 6.89 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.06 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.98 Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.52 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 0.78-1.72 (m, 9H), 0.54 (t, J = 7.36 Hz, 3H).

#### Ejemplo 237

ácido 3-(3-(7-cloro-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-1-il)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.46 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.62 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

#### Ejemplo 238

ácido 7-(3-ciclohexilpiridin-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.27 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.91 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 3H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 0.91-1.78 (m, 10H).

#### Ejemplo 239

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.14 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (t, J = 6.41 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H).

#### Ejemplo 240

ácido 7-(1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.14 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.35-7.53 (m, 5H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

#### Ejemplo 241

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.07 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.76-8.78 (m, 2H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36-7.56 (m, 5H), 7.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 4H), 1.25-1.26 (m, 4H).

#### Ejemplo 242

ácido 7-(1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.95 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.91 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.37-7.54 (m, 5H), 7.13-7.25 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H).

#### Ejemplo 243

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.03 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.91 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 6H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34-3.36 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 244**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1H-pirrolo(2,3-c)piridin-7-il)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.58 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.31-8.32 (m, 2H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.43-3.45 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 2H).

**Ejemplo 245**

ácido 7-(4-ciclohexilpiridin-3-il)-3-(3-fenoxipropil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.09 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.45-1.76 (m, 7H), 1.15-1.20 (m, 1H), 0.81-0.99 (m, 2H).

**Ejemplo 246**

ácido 7-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.95 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.85-7.97 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 4H), 7.19 (t, J = 6.44 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

**Ejemplo 247**

ácido 7-(1-(carboximetil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.36-7.55 (m, 5H), 7.12-7.15 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 248**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.09 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.35-7.53 (m, 7H), 7.26 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.06 Hz, 3H).

**Ejemplo 249**

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

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.57 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.06, 1.53 Hz, 1H), 7.26-7.52 (m, 8H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.04 (s, 6H).

**Ejemplo 250**

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

55  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.34-7.54 (m, 8H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.36, 1.84 Hz, 1H), 6.82-6.98 (m, 4H), 6.71-6.75 (m, 1H), 5.31 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.20-3.26 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 4H), 1.82-1.96 (m, 4H).

**Ejemplo 251**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H,1'H-7,7'-biindol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.02 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H),

7.76 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.27 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.05, 1.83 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H).

#### 5 Ejemplo 252

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirrolo(2,3-c)piridin-7-il)-1H-indol-2-carboxílico

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  15.03 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.22 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.05 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.39-7.55 (m, 5H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.07 (d, J = 3.05 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H).

#### 15 Ejemplo 254

ácido 7-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 6.87, 2.29 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.33-3.36 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

#### 25 Ejemplo 255

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

#### 30 Ejemplo 255A

4-(1-etoxi-1,3-dioxobutan-2-il)-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 4-cloro-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 166C) (0.93 g), 3-oxobutanoato de etilo (0.849 g), di-tert-butil(2'-metilbifenil-2-il)fosfina (0.093 mg),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3.46 g), y acetato de paladio (II) (0.033 g) en tolueno (8 mL) se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 93 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

#### 35 Ejemplo 255B

40 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de metilo

45 El ejemplo 255A (crudo) en etanol (35 mL) se trató con KOH al 20% (15 mL). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Después de la adición de HCl concentrado, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trató con diazometano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y unas pocas gotas de metanol. Después que cesó el burbujeo, los solventes se evaporaron y el compuesto se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc/Hex 15:85) para dar el ejemplo 255B puro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

#### 50 Ejemplo 255C

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 164G, sustituyendo el ejemplo 164F con el ejemplo 255B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.31-7.51 (m, 7H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.01 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H).

#### 60 Ejemplo 256

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.13-7.46 (m, 10H), 7.01 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.75 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 257**

ácido 4-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.02 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 7H), 7.12 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 258**

ácido 3-(3-(1H-indol-4-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H), 6.93-7.11 (m, 4H), 6.47-6.49 (m, 1H), 6.42 (d, J = 6.44 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.40-3.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 259**

ácido 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.03 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 6H), 7.13 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.75 Hz, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 260**

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

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 4H), 7.20 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 6.49 (d, J = 1.43 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 261**

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

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.34-7.54 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.67 Hz, 2H), 6.67-6.80 (m, 4H), 4.11 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 6H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.85 (a, 4H), 0.98 (t, J = 7.52 Hz, 3H).

**Ejemplo 262**

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

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.43 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.34-7.54 (m, 5H), 6.93 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 5H), 4.10 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.11-2.44 (m, 6H), 1.85 (a, 4H), 0.99 (d, J = 6.75 Hz, 6H).

**Ejemplo 263**

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

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.85 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 5H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27-3.30 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 264**

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

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.87 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.32, 2.44 Hz, 2H), 7.11-7.13 (m, 3H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.36 (a, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

**Ejemplo 265**

ácido 7-(3,5-dimetil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.24 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 8H), 1.93 (s, 3H).

**Ejemplo 266**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.98 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.07-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

**Ejemplo 267**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.98 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.58 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.86-8.00 (m, 3H), 7.70 (dd, J = 7.17, 1.68 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 268**

ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.99 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.26-8.31 (m, 2H), 8.25-8.28 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.38-7.55 (m, 5H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.96 (s, 3H).

**Ejemplo 269**

ácido 7-(4-metil-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.10 (s, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 8.05 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.15-4.30 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.24 (t, J = 4.91 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.22-2.27 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90 (t, J = 8.13 Hz, 2H), 1.43-1.49 (m, 2H).

**Ejemplo 270**

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.51 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 4H), 3.35 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 6H), 1.69-1.75 (m, 1H).

**Ejemplo 271**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.47 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 10H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 2H).

**Ejemplo 272**

ácido 7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.37-

7.55 (m, 4H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.44-4.47 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 5H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

**Ejemplo 273**

5

ácido 7-(4-metil-2-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 2.93 (a, 2H), 2.73 (a, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

10

**Ejemplo 274**

15

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.28 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 2.87-3.17 (m, 8H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

20

**Ejemplo 275**

ácido 7-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.25-8.29 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39-7.56 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 5.29-5.46 (m, 2H), 4.28 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 2H), 1.66 (s, 3H).

25

**Ejemplo 276**

30

ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.36 Hz, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.27-3.39 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

35

**Ejemplo 277**

40

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.47 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.37-7.53 (m, 4H), 7.03-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 4H), 3.34-3.46 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

45

**Ejemplo 278**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-fenil-5-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.00-7.17 (m, 7H), 6.89-6.95 (m, 4H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 2H).

50

**Ejemplo 279**

55

ácido 7-(4-metil-2-fenilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.29 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 5H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

60

**Ejemplo 280**

ácido 7-(4-metil-2-vinilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.22 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.44 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.16-6.29 (m, 2H), 5.47-5.49 (m, 1H), 4.22 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

**Ejemplo 281**

ácido 7-(4-metil-2-((1E)-prop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.24 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.70 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.16-6.29 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 15.65, 6.75 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 15.65, 1.53 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.69-1.71 (m, 3H).

**Ejemplo 282**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 283**

ácido 7-(3,5-dimetil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.95 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 2H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

**Ejemplo 284**

ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.26 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

**Ejemplo 285**

ácido 7-(4-metil-2-pentilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.23 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.35-1.40 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 4H), 0.58 (t, J = 7.06 Hz, 3H).

**Ejemplo 286**

ácido 7-(4-metil-2-propilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.79 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.39-1.49 (m, 2H), 0.65 (t, J = 7.36 Hz, 3H).

**Ejemplo 287**

ácido 7-(2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.26 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.14 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.22-2.28 (m,

2H), 2.02 (s, 3H), 1.12 (dd, J = 6.75, 5.22 Hz, 6H).

**Ejemplo 288**

5 ácido 7-(3,5-diisopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.03-1.06 (m, 6H), 0.96 (d, J = 6.75, Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.06 Hz, 3H).

**Ejemplo 289**

15 ácido 7-(5-carboxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.61 (s, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.06, 2.15 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).

20 **Ejemplo 290**

ácido 7-(4-metil-2-(2-metilprop-1-enil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.20 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.33-3.36 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

**Ejemplo 291**

30 ácido 7-(4-carboxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.40 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 5H), 7.02 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 292**

40 ácido 7-(2-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.31 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.14 Hz, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.12 (m, 3H), 1.72-1.78 (m, 1H), 0.66 (d, J = 6.44 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 6.75 Hz, 3H).

**Ejemplo 293**

ácido 7-(4-metil-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.98, 5.22 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

55 **Ejemplo 294**

ácido 7-(2-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 7.06, 2.15 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.29 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

**Ejemplo 295**



ácido 7-(4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.28 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

**Ejemplo 296**

10 ácido 7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 296A**

15 4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3.24 g) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 mL) se trató con N-bromosuccinimida (3.92 g) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.61 (s, 1H), 4.27 (q, J = 6.75 Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.28 (t, J = 7.06 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 296B**

4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

25 El ejemplo 296A (2.33 g) en N,N-dimetilformamida se trató con NaH al 60% (0.8 g) a 0 °C. Después de 10 minutos, a esta solución se le agregó yodometano (1.703 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El procesamiento acuoso seguido de secado, filtración y cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexanos) produjo el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 4.26 (q, J = 7.06 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.28 (t, J = 7.06 Hz, 3H).

30 **Ejemplo 296C**

(4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol

35 El ejemplo 296B (1.43 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con  $\text{LiAlH}_4$  1 N en tetrahidrofurano (5.79 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 10 minutos. El procesamiento acuoso seguido de cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexanos) produjo el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 4.91 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.21(s, 3H).

40 **Ejemplo 296D**

7-(3-(hidroximetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 192A sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina con el ejemplo 296C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.02, 1.83 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

50 **Ejemplo 296E**

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

55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 175B sustituyendo el ejemplo 175A con el ejemplo 296D.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.02, 1.83 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

60 **Ejemplo 297**

ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico Ejemplo 297A

4-bromo-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 296B sustituyendo 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con 5-metil-3-fenil-1H-pirazol. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.46-7.56 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

5

**Ejemplo 297B**

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

10 Una mezcla de 1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.89 g), 5,5'-ditert-butil-2,2'-bipiridina (0.081 g) y (Ir(OMe)(COD))<sub>2</sub> (0.152 g) en hexanos (30 mL) se trató con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.66 g) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 62 °C durante 12 horas. Después de este tiempo, se eliminó el solvente, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:9 para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.75 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.02 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.35 (q, J = 7.02 Hz, 3H).

15

**Ejemplo 297C**

20 éster metílico del ácido 7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 192 sustituyendo el ejemplo 43A y 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina con el ejemplo 297B y el ejemplo 297A, respectivamente.

25 **Ejemplo 297D**

ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

30 Se agitó una mezcla del ejemplo 279C (60 mg) y N-bromosuccinimida (32 mg) en acetonitrilo (2 mL) durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto deseado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice. Después se hidrolizó con LiOH 1.0 N, y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.22 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 5H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

35 **Ejemplo 298**

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

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.96 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

45 **Ejemplo 299**

ácido 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.21 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 300**

55 ácido 3-bromo-7-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)-4-metilpiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 15.8, 7.21 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 15.65 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 5H), 0.99-1.16 (m, 5H).

60 **Ejemplo 301**

ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 7.32, 1.53 Hz,

1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.89 (t, J = 8.09 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H), 4.75-4.77 (m 1H), 4.19 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.19-2.26 (m 2H), 1.09 (d J = 6.71 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.02 Hz, 3H).

#### 5 Ejemplo 302

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

10 Una mezcla del ejemplo 296 (0.060 g), fenol (13 mg) y trifetilfosfina (48.8 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se le agregó (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (34.3 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se hidrolizó en LiOH 1.0 N/dioxano. El ácido crudo se purificó por RP HPLC para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.18-2.25 (m 2H), 2.09 (s, 3H).

#### 15 Ejemplo 303

ácido 7-(4-(anilino-carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.01 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 5H), 7.21-7.24 (m, 7H), 7.07 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.18-2.23 (m 2H).

#### 25 Ejemplo 304

ácido 7-(3-((3-clorofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.13 Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.84-6.95 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 2.19-2.25 (m 2H), 2.09 (s, 3H).

#### Ejemplo 305

35 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((3-fenoxifenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.34-7.54 (m, 6H), 6.95-7.18 (m, 6H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.29, 2.46 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.13, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.17-2.25 (m 2H), 2.08 (s, 3H).

#### Ejemplo 306

45 ácido 3-bromo-4-(2-((4-bromo-1-naftil)oxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.29 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (a, 2H), 3.12 (s, 3H).

#### Ejemplo 307

55 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 6.79-6.89 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.34 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 3.01-3.02 (m, 4H), 2.18-2.26 (m 2H), 2.09 (s, 3H).

#### Ejemplo 308

60 ácido 7-(3-(((5-cloropiridin-3-il)oxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 4H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, J =

7.06 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.11-2.17 (m 2H), 2.02 (s, 3H).

**Ejemplo 309**

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

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.00 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.86-7.95 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.23-2.28 (m 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

10

**Ejemplo 310**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((2-(feniltio)etil)amino)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.15 (s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.21 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42 ((t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 4H), 2.15-2.21 (m 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

20 **Ejemplo 311**

ácido 7-(3-((2-cianofenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.94 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.07 (a, 1H), 4.83 (a, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m 2H), 2.08 (s, 3H).

30 **Ejemplo 312**

ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 6.80-7.91 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.57 (m 2H), 3.34 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.99-3.05 (m, 4H), 2.18-2.15 (m 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

40 **Ejemplo 313**

ácido 3-bromo-7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.24-7.28 (m 2H), 7.20 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.92 (a, 1H), 3.85 (a, 1H), 3.34 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).

**Ejemplo 314**

50 ácido 7-(1-(2-aminofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.01 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 3H), 7.68 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 4H), 6.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

55

**Ejemplo 315**

ácido 7-(3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.01 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.37-7.55 (m, 6H), 7.96-7.05 (m, 2H), 5.18-5.27 (m, 2H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 316**

ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-3-vinil-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.47-5.53 (m, 2H), 4.41 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.86 (a, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 317**

10

ácido 7-(4-((bencilamino)carbonil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.14 Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 8H), 7.00 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.21-4.23 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 318**

20

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1-fenil-4-(((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)carbonil)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.10 (t, J = 5.98 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 5H), 7.70 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 8H), 6.87-6.99 (m, 3H), 4.18 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.17-3.19 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.82 (a, 1H), 2.17-2.23 (m, 2H), 1.72-2.08 (m, 6H).

**Ejemplo 319**

30

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.08 (s, 6H).

**Ejemplo 320**

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.78 (s, 6H).

**Ejemplo 321**

45

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

50  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 4H), 7.41 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J = 6.44 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 5.13-5.37 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.52 Hz, 3H).

**Ejemplo 322**

55

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.82 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.21-5.36 (m, 2H), 4.27 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 3.39-3.43 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.52 Hz, 3H).

**Ejemplo 323**

ácido 7-(2-cloro-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.91 Hz, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 7.06, 1.84, Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.22, Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 14.12 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.81 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.29 Hz, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 3.35-3.39 (m, 2H), 2.90-2.92 (m, 4H), 2.21-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 324**

10 ácido 7-(5-isopropil-1-metil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.06, 2.15, Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54-4.60 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.29 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66-3.69 (m, 4H), 3.28-3.37 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 5H), 2.18-2.25 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.06 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.06 Hz, 3H).

**Ejemplo 325**

20 ácido 7-(3-isopropil-1-metil-5-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J = 6.44, Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 4.69-4.82 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.29 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.32-3.36 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.75 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.06 Hz, 3H).

**Ejemplo 326**

30 ácido 7-(2-isopropenil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.56 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.83-5.05 (m, 3H), 4.23 (t, J = 6.29 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.25-2.34 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

**Ejemplo 327**

40 ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.93-6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 5.50-5.69 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.64-3.66 (m, 7H), 3.35-3.43 (m, 2H), 2.90-2.92 (m, 4H), 2.23-2.29 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

**Ejemplo 328**

50 ácido 7-(2-etil-4-((4-morfolin-4-ilfenoxi)metil)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.40 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.83 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 4H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 15.65 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 15.34 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.66-3.68 (m, 7H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.52 Hz, 3H).

**Ejemplo 329**

60 ácido 7-(4-metil-2-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 7.32, 1.53 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 330**

ácido 7-(4-metil-6'-morfolin-4-il-2,3'-bipiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.11 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.03 (d, J = 4.88 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.41 Hz, 2H), 3.32-3.39 (m, 10H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 331**

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42-3.45 (m, 10H), 2.29-2.33 (m, 2H), 1.79 (s, 6H).

**Ejemplo 332**

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.27 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.03 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 2.64-2.81 (m, 7H), 2.07-2.11 (m, 6H).

**Ejemplo 333**

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 6H).

**Ejemplo 334**

ácido 7-(3-((4-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 3H), 6.87-6.90 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.38-3.10 (m, 4H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 335**

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 4H), 3.36-3.40 (m, 2H), 2.84 (a, 4H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 8H).

**Ejemplo 336**

ácido 7-(1,5-dimetil-3-((4-piperazin-1-ilfenoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 3.15-3.19 (m, 8H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 337**

ácido 7-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-

ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.51 (d, J = 4.91 Hz, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.79-7.89 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 9.21 Hz, 2H), 5.50-5.65 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.37-3.53 (m, 6H), 2.86-2.95 (m, 4H), 2.23-2.30 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

**Ejemplo 338**

10 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.98 Hz, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 4H), 2.85 (a, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 10H).

15 **Ejemplo 339**

20 ácido 7-(3-((4-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.78-6.89 (m, 5H), 4.72 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.45 (m, 4H), 3.34 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

25 **Ejemplo 340**

30 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 4.16-4.23 (m, 4H), 3.51 (a, 6H), 3.30-3.34 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 8H).

35 **Ejemplo 341**

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (ddd, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.51 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 342**

45 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.05 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 343**

50 ácido 7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.23 (td, 7.87 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 344**

60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).



**Ejemplo 345**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 346**

10 ácido 7-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.97 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

15

**Ejemplo 347**

ácido 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 348**

25

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.94 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 349**

35 ácido 7-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 350**

40 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.12 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 351**

50 ácido 7-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 4.65 (septet, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

55

**Ejemplo 352**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.01 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 354**

ácido 7-(2,5-dimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.93 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

**Ejemplo 355**

10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,5-trimetilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.91 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

**Ejemplo 356**

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

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.22 (m, 2H).

**Ejemplo 357**

25 ácido 7-(2-metil-4-propoxifenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

**Ejemplo 358**

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

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.71 (ddd, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 359**

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,3,5,6-tetrametilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (ddd, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.73 (s, 6H).

**Ejemplo 360**

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

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

**Ejemplo 361**

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

55  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.93 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

**Ejemplo 362**

ácido 7-(5-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.79 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H),

7.49 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.76 (d, 6H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (m, 2H).

**Ejemplo 363**

5

ácido 7-(2-isopropilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.25 (td, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.06 (dd, 6H).

10

**Ejemplo 364**

15

ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.82 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

20

**Ejemplo 365**

ácido 7-(2-metil-5-(((2-morfolin-4-ilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.55 (m, 5H), 3.39 (m, 7H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

25

**Ejemplo 366**

30

ácido 7-(2-metil-5-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.61 (td, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (m, 2H).

35

**Ejemplo 367**

ácido 7-(2-metil-5-(((2-fenilet)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (ddd, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

40

**Ejemplo 368**

45

ácido 7-(1H-indazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.11 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

50

**Ejemplo 369**

ácido 7-(5-(((1S,4R)-biciclo(2.2.1)hept-2-ilmetil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.07 (m, 2H).

60

**Ejemplo 370**

ácido 7-(2-metil-5-(((3-fenilpropil)amino)carbonil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (td, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.21 (m, 5H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.81 (m, 2H).

5 **Ejemplo 371**

ácido 7-(2-((2-isopropil-5-metilfenoxi)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.07 (septet, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.04 (d, 6H).

**Ejemplo 372**

15 ácido 7-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

20 **Ejemplo 373**

ácido 7-(2-bencilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.94 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 6.90 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 374**

30 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,4,6-triisopropilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.92 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 0.99 (dd, 12H).

**Ejemplo 375**

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

40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.14 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 376**

45 ácido 7-(2-ciclopentilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.37 (m, 4H).

**Ejemplo 377**

ácido 7-(2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 6.41 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.24 (m, 2H), 2.14 (m, 2H).

**Ejemplo 378**

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.38 (td, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.73 (m,

2H), 1.60 (m, 2H).

**Ejemplo 379**

5 ácido 7-(4'-tert-butil-1,1'-bifenil-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.85 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (m, 9H), 7.06 (ddd, 4H), 6.91 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

10 **Ejemplo 380**

ácido 7-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.90 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

**Ejemplo 381**

20 ácido 7-(5-(((2-hidroxi-1,1-dimetil)etil)amino)carbonil)-2,3,4-trimetilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

25

**Ejemplo 382**

ácido 7-(2-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.08 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.43 (m, 7H), 7.15 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (q, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

**Ejemplo 383**

35

ácido 7-(2-metil-6-nitrofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (ddd, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).

40

**Ejemplo 384**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 5H), 7.15 (td, 3H), 6.85 (dd, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.12 (q, 2H), 0.85 (t, 3H).

**Ejemplo 385**

50

ácido 7-(2-metil-6-tien-2-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (ddd, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).

55

**Ejemplo 386**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

60

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.39 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 387**

ácido 7-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.24 (td, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.14 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.40 (m, 6H), 2.76 (m, 4H), 2.21 (m, 6H).

**Ejemplo 388**

10 ácido 7-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.21 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.85 (m, 4H), 2.72 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).

15

**Ejemplo 389**

ácido 7-(2-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.65 (td, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

**Ejemplo 390**

25

ácido 7-(2-((4-etyl)piperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.04 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

**Ejemplo 391**

35 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonyl)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.95 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.95 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.77 (dq, 2H), 1.10 (m, 3H), 0.31 (m, 1H).

**Ejemplo 392**

40 ácido 7-(3-((1S,4R)-2-hidroxiciclo(2.2.1)hept-2-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.97 (m, 1H), 10.55 (s, 0.5H), 9.78 (s, 0.5H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (m, 2.5H), 6.92 (m, 1.5H), 4.75 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.15 (d, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.50 (m, 6H).

**Ejemplo 393**

50 ácido 7-((1E)-1-etylbut-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.05 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

55

**Ejemplo 394**

ácido 7-((Z)-2-carboxi-1-pentilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.97 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.23 (m, 6H), 0.76 (m, 3H).

**Ejemplo 395**

ácido 7-(5,7-dimetilpirazolo(1,5-a)pirimidin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.56 (s, 1H), 13.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 396**

10 ácido 7-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.17 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (m, 8H), 7.26 (ddd, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (m, 2H).

15 **Ejemplo 397**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.31 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.03 (t, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.63 (d, 2H), 5.61 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.29 (m, 2H).

**Ejemplo 398**

25 ácido 7-(5-(((2-(dimetilamino)etil)(piridin-2-il)amino)metil)tien-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (dd, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (td, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.94 (t, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.24 (m, 3H).

**Ejemplo 399**

ácido 7-(2-morfolin-4-il-6-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.40 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 400**

40 ácido 7-(4-metoxi-2-fenil-1-benzofuran-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.81 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.21 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 401**

50 ácido 4-fluoro-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.30 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 402**

55 ácido 4-fluoro-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;

**Ejemplo 402A**

60 7-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-bromo-5-fluoroanilina (5 g) en etanol (17.5 ml) y HCl 1.6 M (50 mL) a  $-5^\circ\text{C}$  se trató con  $\text{NaNO}_2$  2.5 M (10.5 ml). Después se le agregó acetato de potasio 4.5 M (29.2 ml) seguido de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (3.8 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, se calentó hasta  $20^\circ\text{C}$  en el transcurso de

1.5 horas, se extrajo con diclorometano, se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 67 ml de (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/etanol, 17:50), se calentó a reflujo durante 2 días, se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 5-20% de acetato de etilo en hexanos. El producto se purificó posteriormente por trituración con etanol.

#### Ejemplo 402B

ácido 3-(7-bromo-2-(etoxicarbonil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)propanoico

A una mezcla del ejemplo 402A (2.3 g) en ácido acético (40 ml) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se produjo la precipitación del producto. Se agregó agua (50 mL) para inducir aún más la precipitación. El sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío.

#### Ejemplo 402C

7-bromo-4-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)-1H-indol-2-carboxilato

A una suspensión del ejemplo 402B (1.9 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le agregó borano•tetrahidrofurano 1 M (5.8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó más borano•tetrahidrofurano 1 M (2.0 ml) y se continuó agitando durante 3 horas. La reacción se detuvo con metanol y se concentró. El concentrado se disolvió en etanol caliente (30 mL) y 1 mL de HCl concentrado, y se agitó durante 1 hora. Se produjo la precipitación del producto. Se agregó agua (20 mL) para inducir aún más la precipitación. El sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó.

#### Ejemplo 402D

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

A una mezcla del Ejemplo 402C (1.03 g), naftalen-1-ol (519 mg), y trifenilfosfina (905 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) a -10 °C se le agregó lentamente azodicarboxilato de di-tert-butilo (794 mg). Después de una hora, se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La agitación se continuó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 0-4% de acetato de etilo en hexanos.

#### Ejemplo 402E

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

Una mezcla del ejemplo 402D (47 mg), ácido o-tolilborónico (19 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4.6 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butil-fosfonio (3.5 mg), fluoruro de cesio (45.6 mg) y tetrahidrofurano (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno toda la noche. Se agregaron más ácido o-tolilborónico (9.5 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2.3 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butil-fosfonio (1.8 mg) y fluoruro de cesio (23 mg) y la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregaron LiOH•H<sub>2</sub>O (42 mg) y agua (0.5 ml) y la mezcla se calentó toda la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (ac), se extrajo (3 x 5 ml) con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se suspendió en metanol y se filtró a través de una jeringa. El filtrado se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase reversa (50-95% de acetonitrilo/agua/0.1% de TFA). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

#### Ejemplo 403

ácido 7-(2-((2-adamantilamino)carbonil)-6-metilimidazo(1,2-a)piridin-8-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 8.22 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.39 (d, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.78 (m, 6H), 1.62 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

#### Ejemplo 404

ácido 7-(1-(1-adamantil)-3-carboxi-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.86 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 9H), 1.75 (s, 6H).

5 **Ejemplo 405**

ácido 7-(2-(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (ddd, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.62 (m, 6H).

**Ejemplo 406**

15 ácido 7-(5-cloro-3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-2-il-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (dt, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.55 (m, 2H).

**Ejemplo 407**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,2,4-trimetil-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 7H), 7.34 (m, 6H), 6.85 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).

**Ejemplo 408**

30 ácido 7-(7,8-dimetil-2-(1-metil-1-feniletíl)imidazo(1,2-a)piridin-6-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.50 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.38 (m, 7H), 7.16 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).

**Ejemplo 409**

40 ácido 7-(1-(4-((2-fluorobenzoil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

**Ejemplo 410**

ácido 7-(5-amino-3-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.22 (ddd, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.76 (m, 2H).

**Ejemplo 411**

55 ácido 7-(3-metil-1-(2-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.99 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

**Ejemplo 412**

ácido 7-(5-metil-1-(2-oxo-2-((2-feniletíl)amino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-

carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.84 (s, 3H).

**Ejemplo 413**

10 ácido 7-(2-(1-adamantil)imidazo(1,2-a)piridin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.27 (qd, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.88 (m, 6H), 1.70 (m, 6H).

15 **Ejemplo 414**

ácido 7-(1,1-dióxido-1-benzotien-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 415**

25 ácido 7-(2-ciclohexil-6-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.87 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.54 (m, 5H), 1.33 (m, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.82 (m, 1H), 0.71 (m, 1H).

30 **Ejemplo 416**

ácido 7-(4-(((2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)-2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.94 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.87 (ddd, 1H), 7.74 (m, 5H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.59 (m, 8H), 3.47 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 417**

40 ácido 7-(1-metil-3,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.85 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 8H), 7.11 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.18 (m, 2H).

45

**Ejemplo 418**

ácido 7-((Z)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-fenilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.20 (m, 1H), 11.04 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 419**

55 ácido 7-(1-bencil-2-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.07 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 2H).

60

**Ejemplo 420**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 420A**

1-bromo-2-(prop-1-inil)benzeno

Se agregó solución de hexametildisilazida de litio 1 M (6 mL) a 1-bromo-2-etinilbenzeno (1 g) en 20 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y la reacción se agitó 30 minutos. Se agregó  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  (0.58 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió en 20 mL de agua, se extrajo con 2 x 50 mL de éter, y las capas orgánicas combinadas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y el filtrado se concentró.

**Ejemplo 420B**

ácido 2-(prop-1-inil)fenilborónico

Se agregó n-butillitio 2.5 M (1.92 mL) al ejemplo 420A (850 mg) en 15 mL de tetrahidrofurano a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó 1 minuto, se le agregó trimetilborato (0.974 mL) y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se vertió en 20 mL de HCl 1 M, se extrajo con 3 x 50 mL de éter, y las capas orgánicas se concentraron. El material crudo se tomó en 50 mL de NaOH 1 M, y se enjuagó con 2 x 50 mL de éter. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado, se extrajo con 3 x 50 mL de éter, y los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto crudo se trituró de éter/hexano.

**Ejemplo 420C**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-prop-1-inilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Una suspensión del ejemplo 1C (0.034 g, 0.075 mmol), el ejemplo 420B (0.1 g, 0.68 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.004 g, 0.006 mmol), y solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M, 0.5 ml, 1 mmol) en dimetoxietano/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (7/2/3) 3 mL, se calentó en condiciones de microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se detuvo con HCl ac. (1 M, 0.4 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 7 mL). Las bases orgánicas se filtraron a través de un cartucho de secado ( $\text{MgSO}_4$ , Alltech Asoc., 2 g) y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  utilizando 1% de AcOH en EtOAc como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.39 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 8H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

**Ejemplo 421**

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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.85 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.40-7.58 (m, 8H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 6.89 (m, 3H), 4.21 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 422**

ácido 3,7-bis(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.80 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.21 (dd, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.35-7.55 (m, 8H), 7.08 (d, 1H), 6.86-6.96 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (m, 4H).

**Ejemplo 423**

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.41 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 6.91 (dd,  $J=6.8, 4.4$  Hz, 2H), 5.05 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.27 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).

**Ejemplo 424**

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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.13 (s, 1H), 8.22-8.30 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 6.84-6.92 (m,

2H), 6.74-6.82 (m, 2H), 5.50 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 4.26 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.37-3.49 (m, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

**Ejemplo 425**

5

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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.18 (s, 1H), 8.20-8.29 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.30 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.00 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.82-6.96 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 5.98 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 4.22 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

10

**Ejemplo 426**

15

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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.13 (s, 1H), 8.21-8.29 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.80 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.14 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 5.29 (d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 4.21 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

20

**Ejemplo 427**

25

7-(2-metilfenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.31 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.19-8.27 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.79 (dd,  $J=8.1$ , 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.00 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.26-4.40 (m, 1H), 4.23 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.88 (s a, 2H), 3.48-3.65 (m, 4H), 3.29-3.39 (m, 4H), 2.85 (s a, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.60 (s a, 2H).

30

**Ejemplo 428**

35

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.07 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.22-8.32 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.1$ , 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 5.39 (s a, 1H), 4.93 (s a, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.36-3.44 (m, 4H), 2.72-2.86 (m, 4H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).

40

**Ejemplo 429**

45

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.17 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.1$ , 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.07-7.16 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J=7.1$ , 1.4 Hz, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.22 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 2H), 3.21 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H), 2.70-2.88 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (d,  $J=14.6$  Hz, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.00 (s, 3H).

50

**Ejemplo 430**

55

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.97 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.26 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 6.87-7.02 (m, 5H), 6.65-6.75 (m, 2H), 5.52 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.27 (qt,  $J=7.3$  Hz, 2H), 1.76 (s, 3H).

60

**Ejemplo 431**

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.23 (s, 1H), 8.20-8.30 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.48-

7.59 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.01 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).

5 **Ejemplo 432**

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.20 (s, 1H), 8.17-8.27 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.46 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.23 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 5.38 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.75 (s, 3H).

15 **Ejemplo 433**

ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.07 (s, 1H), 8.21-8.30 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.48 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.27 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.02 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.22-2.36 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

25 **Ejemplo 434**

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

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.09 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 8.19-8.30 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.28 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.06 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.89 - 7.01 (m, 3H), 6.33 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 5.43 (d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).

35 **Ejemplo 435**

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.90 (s, 1H), 8.23-8.31 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.82 (dd,  $J=7.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 4H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 1H), 6.86 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 5.55 (d,  $J=18.0$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J=18.0$  Hz, 1H), 4.19 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.31-3.51 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 4H).

45 **Ejemplo 436**

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.23 (s, 1H), 8.21-8.33 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J=7.1, 2.4$  Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.45 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 8H), 7.18 (dd,  $J=7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.00 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.30 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J=16.7$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H).

55 **Ejemplo 437**

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.20 (s, 1H), 8.22-8.31 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.21 (dd,  $J=7.5, 1.7$  Hz, 1H), 6.97-7.15 (m, 4H), 6.83 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 5.79 (d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.29-3.52 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.53-2.71 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H).

60 **Ejemplo 438**

ácido 1-(2,4-dimetilbencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.05 (s, 1H), 8.23-8.34 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.00-7.13 (m, 3H), 6.88-6.98 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.79-3.01 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 2.17-2.35 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 3H), 1.59 (s, 3H).

**Ejemplo 439**

ácido 1-(2,6-diclorobencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.90 (s, 1H), 8.23-8.31 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.27 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 6.98-7.14 (m, 4H), 6.80 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 3.19-3.34 (m, 4H), 2.95 (s a, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 440**

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.14 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 8.23-8.32 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.79 (dd, *J*=5.8, 3.4 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 4H), 6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.86 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.16 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 4H), 2.16-2.31 (m, 2H).

**Ejemplo 441**

ácido 7-(6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.98 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.15-8.33 (m, 1H), 7.78-7.95 (m, 1H), 7.34-7.58 (m, 5H), 6.86-6.99 (m, 3H), 5.46 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.19 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 4H), 1.62-1.82 (m, 4H), 0.97 (s, 6H).

**Ejemplo 442**

ácido 7-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.04 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.16-8.30 (m, 1H), 7.79-7.92 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.93-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.78 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.19 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.90 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).

**Ejemplo 443**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(7-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.13-8.24 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.32-7.58 (m, 7H), 7.24 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.10 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.29 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.21 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.14 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 4H), 1.50-1.85 (m, 3H), 1.30-1.49 (m, 1H).

**Ejemplo 444**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-triciclo(4.3.1.1<sup>3,8</sup>)undec-4-en-4-il-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.15 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.12-8.32 (m, 1H), 7.72-7.93 (m, 1H), 7.27-7.62 (m, 5H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 4.17 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.11-2.26 (m, 4H), 1.70-2.06 (m, 11H).

**Ejemplo 445**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-fenilciclohept-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.94 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 3H), 6.87-6.98 (m, 5H), 6.85 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.65-6.77 (m, 2H), 4.13 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 2.73-3.07 (m, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.16 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.38-2.05 (m, 6H).

**Ejemplo 446**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.96 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.19-8.36 (m, 1H), 7.77-7.97 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 2.12-2.31 (m, 3H), 1.91-2.05 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.45-1.59 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

**Ejemplo 447**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo(2.2.1)hept-2-en-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.00 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.18 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 2.54 (t, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

**Ejemplo 448**

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.23 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.21-8.37 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.22-7.58 (m, 8H), 7.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.25 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 449**

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.51 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.23-8.38 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.35-7.57 (m, 7H), 7.15-7.27 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 1H), 4.25 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.07-3.36 (m, 4H), 2.71-2.87 (m, 4H), 2.17 (s, 2H).

**Ejemplo 450**

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 8.14-8.30 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.80 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32-7.59 (m, 8H), 7.15 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.45-4.78 (m, 1H), 4.23 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 3H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 4H), 2.00 (s, 3H).

**Ejemplo 451**

ácido 7-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.99 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.15-8.33 (m, 1H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 11H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.58 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.17 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 452**

ácido 7-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.05 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.06-8.34 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.30-7.56 (m, 12H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.14 - 2.23 (m, 2H).

**Ejemplo 453**

ácido 7-(1-(2-(1-naftiloxi)etil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.03 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.14-8.30 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m,

1H), 7.81 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.28-7.54 (m, 8H), 7.18 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 6.87 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.37 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.16 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H).

5 **Ejemplo 454**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(fenoximetil)encil)-1H-indol-2-carboxílico

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.01 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.09-8.34 (m, 1H), 7.72-7.94 (m, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.17-7.30 (m, 4H), 7.00 (dd,  $J=6.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.87-6.96 (m, 5H), 6.79-6.87 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 455**

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(2-fenoxietil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.95 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.17-8.32 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.29-7.58 (m, 7H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 4H), 6.89 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 4.21 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.93 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H).

**Ejemplo 456**

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

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.10-8.33 (m, 1H), 7.80-7.98 (m, 1H), 7.70 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.56 (m, 8H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.26 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.19 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.14 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.16-2.32 (m, 2H).

30 **Ejemplo 457**

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

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.92 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.09-8.41 (m, 1H), 7.82-8.01 (m, 1H), 7.70 (dd,  $J=6.4, 2.7$  Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.45 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.88 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.83 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 4.20 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.56-3.75 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 2.63 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 2H).

**Ejemplo 458**

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(3-(3-fenoxipropil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.03 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.05-8.32 (m, 1H), 7.80-7.98 (m, 1H), 7.69 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.34-7.56 (m, 7H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.20 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 1H), 6.86-6.97 (m, 4H), 4.19 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 4.01 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H).

**Ejemplo 459**

ácido 3-(3-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.88 (s a, 1H), 10.44 (s a, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.20-7.36 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.02 (s, 3H).

55 **Ejemplo 460**

ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.91 (s a, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.19-7.37 (m, 4H), 7.01-7.14 (m, 3H), 6.51-6.61 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 8H).

**Ejemplo 461**



ácido 7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.95 (s a, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.22-8.29 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.33-7.59 (m, 5H), 6.84-7.00 (m, 3H), 4.18 (t, 2H), 3.27-3.37 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

5

**Ejemplo 462**

ácido 3-(3-(2-metil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.88 (s a, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.16-7.36 (m, 4H), 7.02-7.16 (m, 3H), 6.58-6.68 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.99-4.04 (m, 4H), 3.49-3.75 (m, 6H), 3.23-3.28 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 5H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 463**

15

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.04 (s a, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.09-7.22 (m, 4H), 7.00-7.07 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.18-3.34 (m, 6H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 2H).

20

**Ejemplo 464**

ácido 1-(2-morfolin-4-iletil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.31 (s a, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.59-6.65 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.19-3.35 (m, 10H), 3.08-3.18 (m, 4H), 2.55-2.89 (m, 10H), 2.00-2.14 (m, 3H), 1.56-1.85 (m, 5H).

25

**Ejemplo 465**

30

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.89 (s a, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H).

35

**Ejemplo 466**

ácido 3-(3-(3-(2-metoxietoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

40

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.86 (s a, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00-2.11 (m, 5H).

40

**Ejemplo 467**

ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.04 (s a, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.12-7.22 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.61 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.20-3.30 (m, 6H), 2.73-2.82 (m, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 4H).

50

**Ejemplo 468**

ácido 3-(3-(3-metil-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

55 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.21-6.29 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 6H), 3.93 (t, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.23-3.39 (m, 4H), 2.85-2.98 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 10H).

55

**Ejemplo 469**

ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 469A**

60

7-bromo-3-(3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 Una suspensión de 7-bromo-3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1C) (0.9 g), 5-metilbenceno-1,3-diol (1.028 g), trifenilfosfina (0.868 g), dibencilazodicarboxilato (0.762 g) y tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de la eliminación del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, (Analogix, SF65-200g) eluyendo con 0-10% de acetato de etilo en hexano.

10 **Ejemplo 469B**

7-bromo-3-(3-(3-hidroxi-5-metilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 Una suspensión del ejemplo 469A (0.067 g), 3-ciclohexilpropan-1-ol (0.22 g), trifenilfosfina (0.081 g), dibencilazodicarboxilato (0.071 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La muestra se purificó directamente por cromatografía instantánea, gel de sílice, (Analogix, SF25-40g) eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en hexano.

20 **Ejemplo 469C**

ácido 3-(3-(3-(3-ciclohexilpropoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 164G, sustituyendo el ejemplo 164F con el ejemplo 469B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 2H), 6.24-6.35 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.15-2.28 (m, 8H), 1.61-1.79 (m, 7H), 1.09-1.35 (m, 6H), 0.83-0.96 (m, 2H).

**Ejemplo 470**

30 ácido 3-(3-(3-(2-carboxi-1H-indol-3-il)propoxi)-5-metilfenoxi)propil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 11.42 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.12-7.23 (m, 4H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.15-6.32 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 5H), 3.14-3.20 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.97-2.10 (m, 4H).

**Ejemplo 471**

ácido 7-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 8.66-8.77 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (t, 2H), 7.36-7.56 (m, 7H), 7.01 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H).

**Ejemplo 473**

45 ácido 7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.47 (s a, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.25-8.31 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.69-6.81 (m, 4H), 6.20 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.88-3.05 (m, 2H), 2.60-2.76 (m, 4H), 2.22-2.33 (m, 2H).

**Ejemplo 474**

55 ácido 7-(1,1'-bi(ciclohexan)-2-en-2-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.04 (s a, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.90-5.97 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 4H), 1.58-1.82 (m, 4H), 1.38-1.57 (m, 4H), 1.12-1.37 (m, 3H), 0.80-1.11 (m, 5H), 0.58-0.71 (m, 1H).

60 **Ejemplo 475**

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.88 (s a, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.04-

7.08 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

**Ejemplo 476**

5

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

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.26 (s a, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.37-7.58 (m, 4H), 7.08-7.34 (m, 4H), 6.80-6.99 (m, 4H), 6.24-6.33 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.35-3.49 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 2H), 1.78 (s, 3H).

**Ejemplo 477**

15

ácido 7-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(2,3,5-trimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.74 (s a, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.54 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 8H).

**Ejemplo 478**

20

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

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.89 (s a, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.13 (d, 5H), 6.54 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H), 2.00-2.13 (m, 8H).

**Ejemplo 479**

30

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.30 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.51-6.57 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.15-2.20 (m, 6H), 2.02-2.10 (m, 8H).

**Ejemplo 480**

35

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

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 8.39-8.44 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 1H), 7.80-7.92 (m, 2H), 7.36-7.65 (m, 5H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.86-6.99 (m, 4H), 5.45 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 1.73 (s, 3H).

**Ejemplo 481**

45

ácido 6-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.82 (s a, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

**Ejemplo 482**

50

ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

55 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.96 (s a, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.05-7.26 (m, 6H), 6.99 (t, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

**Ejemplo 483**

60

ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 8.23-8.30 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 2H), 5.00-5.13 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.07-3.30 (m, 2H), 2.65-2.86 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).

**Ejemplo 484**

ácido 3-(3-(3,5-diclorofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  10.33 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.17-7.33 (m, 4H), 6.99-7.13 (m, 3H), 6.93-6.96 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.00-2.10 (m, 5H).

**Ejemplo 485**

- 10 ácido 1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.22-8.25 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.99 (s, 3H).

15

**Ejemplo 486**

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

- 20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8.22-8.29 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.34-3.40 (m, 5H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 487**

25

ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.15 (s, 1H), 8.21-8.29 (m, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.76-7.92 (m, 2H), 7.34-7.59 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.02-7.23 (m, 4H), 6.86-7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.83 (dd, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H).

30

**Ejemplo 488**

ácido 1-(3-(aminometil)bencil)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.26-8.31 (m, 1H), 7.91-8.09 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 6.93-7.19 (m, 7H), 6.84 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 2H).

40

**Ejemplo 489**

ácido 7-((E)-2-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  11.66 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.32-7.63 (m, 7H), 7.17-7.32 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.02-6.12 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 5H), 1.11-1.37 (m, 6H).

**Ejemplo 490**

50

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

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  11.42 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H).

55

**Ejemplo 491**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-3-ilfenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

60

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  11.74 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 2H), 8.04-8.25 (m, 4H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.26-7.62 (m, 9H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 492**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.52 (s a, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.62-7.77 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 493**

10 ácido 7-(2-(3-((4-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 12.95 (s a, 1H), 11.37 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 2.63-2.92 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H), 1.39-1.75 (m, 3H), 0.93-1.13 (m, 2H), 0.90 (d, 3H).

**Ejemplo 494**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(((2-pirrolidin-1-iletil)amino)carbonil)fenil)etil)-1H-indol-2-carboxílico

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 12.96 (s a, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.56-3.69 (m, 4H), 2.95-3.12 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H).

**Ejemplo 495**

25 ácido 7-(2-(3-(((2-morfolin-4-iletil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 12.98 (s a, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.62-8.69 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.47-7.59 (m, 4H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.50-3.71 (m, 6H), 3.06-3.21 (m, 4H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H).

**Ejemplo 496**

35 ácido 7-(2-(3-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 12.94 (s a, 1H), 11.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 8.19-8.27 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.84-6.94 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.21-3.30 (m, 4H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.16-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 497**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((fenilsulfonil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 13.10 (s a, 1H), 12.59 (s a, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.13-8.27 (m, 3H), 7.95-8.07 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.60-7.77 (m, 6H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 498**

50 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-piridin-4-ilfenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

55  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.13 (s a, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.81-8.88 (m, 2H), 8.15-8.27 (m, 3H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 5H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 499**

ácido 7-((E)-2-(3-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

60  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 13.11 (s a, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.12-8.27 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.26-7.47 (m, 5H), 6.99-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 500**

ácido 7-((E)-2-(3-((ciclohexilamino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.08 (s a, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.13-8.26 (m, 3H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (d, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.73-3.85 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 6H).

**Ejemplo 501**

10 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-(((2-fenoxietil)amino)carbonil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.08 (s a, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 8.10-8.27 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.22-7.41 (m, 4H), 6.85-7.07 (m, 5H), 4.11-4.21 (m, 4H), 3.63-3.71 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 502**

20 ácido 7-((E)-2-(3-(((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.12 (s a, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.58-7.83 (m, 5H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 503**

30 ácido 7-((E)-2-(3-((4-bencilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.10 (s a, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.12-8.28 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.59-7.81 (m, 4H), 7.41-7.57 (m, 4H), 7.13-7.40 (m, 8H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.41-4.59 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.51-3.69 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.92-3.10 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 1.63-1.90 (m, 3H), 1.08-1.29 (m, 2H).

**Ejemplo 504**

40 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  11.72 (s, 1H), 8.17-8.25 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.24 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 505**

50 7-((E)-2-(3-((3-metilpiperidin-1-il)carbonil)fenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  11.72 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 1.11-1.85 (m, 5H), 0.84 (d, 3H).

**Ejemplo 506**

60 ácido 7-2-(3-(((2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)amino)carbonil)fenil)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

65  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.97 (s a, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.77 (s a, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.29-7.58 (m, 7H), 7.07 (d, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.59 (t, 6H), 3.55 (t, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 4H), 2.16-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 507**

60 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  13.13 (s a, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.35-7.47 (m, 6H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.04 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 508**

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

5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.68 (s, 1H), 8.18-8.27 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 6H), 7.34-7.49 (m, 4H), 7.06 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H).

**Ejemplo 509**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.09 (s a, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.00-8.27 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.47-7.76 (m, 6H), 7.09-7.46 (m, 10H), 7.02 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 510**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.09 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.67 (m, 5H), 7.22-7.56 (m, 10H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 511**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.04 (s a, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.19-8.27 (m, 1H), 8.06-8.16 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.18-7.55 (m, 12H), 7.01 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.41-6.56 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 512**

ácido 7-((E)-2-(1,1'-bifenil-4-il)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □□ 13.07 (s a, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.15-8.26 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 3H), 7.68-7.76 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.32-7.56 (m, 8H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 513**

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

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.95 (s a, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.30-7.56 (m, 11H), 7.10 (d, 1H), 6.84-6.95 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H).

**Ejemplo 514**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(3-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.91 (s a, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 6.83-7.32 (m, 12H), 4.16 (t, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H).

**Ejemplo 515**

ácido 7-((E)-2-(2-clorofenil)vinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.07 (s a, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.13-8.24 (m, 3H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.28-7.57 (m, 8H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H).

**Ejemplo 516**

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.08 (s a, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.06-8.24 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.28-7.62 (m, 13H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 2.14-2.27 (m, 2H).

**Ejemplo 517**

5

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-((E)-2-(2-((E)-2-fenilvinil)fenil)vinil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 13.08 (s a, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H), 7.68-7.80 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.26-7.42 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H).

10

**Ejemplo 518**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-feniletíl)-1H-indol-2-carboxílico

15

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.93 (s a, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H).

20

**Ejemplo 519**

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.95 (s a, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.34-7.56 (m, 7H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H).

25

**Ejemplo 520**

ácido 7-(2-(1,1'-bifenil-4-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.93 (s a, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.31-7.55 (m, 10H), 7.10 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H).

35

**Ejemplo 521**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(2-feniletíl)fenil)etil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.93 (s a, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.09-7.30 (m, 9H), 7.04 (d, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.82-2.93 (m, 6H), 2.15-2.25 (m, 2H).

40

**Ejemplo 522**

45

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-(4-(3-fenilpropil)fenil)etil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.92 (s a, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.08-7.31 (m, 9H), 7.05 (d, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H).

50

**Ejemplo 523**

ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2-cianoquinolin-8-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

55

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.85 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 524**

60

ácido 3-(3-((2-acetil-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-7-(4-carboxi-2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.87 (s, 2H), 10.87 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.07 (m, 3H), 4.24 (t, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).



**Ejemplo 525**

5 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.86 (s, 2H), 10.85 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.71 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.43 (s, 6H).

**Ejemplo 526**

10 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2,3-difluorofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.86 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.24 (m, 5H).

**Ejemplo 527**

15 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.88 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.10 (m, 3H), 2.03 (m, 2H).

**Ejemplo 528**

25 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-metil-3-nitrofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.86 (m, 2H), 10.86 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

**Ejemplo 529**

30 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.86 (m, 2H), 10.86 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.10 (m, 3H).

**Ejemplo 530**

40 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.87 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, 3H)

**Ejemplo 531**

45 ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 531A**

50 7-bromo-3-(3-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 7-bromo-3-(4-hidroxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1C) (3.4 g) y trietilamina (8.5 ml) en diclorometano (100 ml) y dimetilsulfóxido (10 mL), enfriada a 0 °C, se le agregó piridina-2-sulfonato (9.54 g). La mezcla se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con HCl al 5%, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar las capas orgánicas combinadas en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano.

**Ejemplo 531B**

60 7-bromo-3-(3-(etil(naftalen-1-il)amino)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ejemplo 531A (130 mg) y N-etilnaftalen-1-amina (82 mg) en diclorometano (3 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.35 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después

de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1500 mL), se lavó con NaOH 1 N, agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración del filtrado, el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano.

#### 5 Ejemplo 531C

ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indol-2-carboxílico

10 A una mezcla del ejemplo 531B (192 mg) y ácido 2-clorofenilborónico (76 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se le agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (19 mg), tetrafluoroborato de tri-*t*-butil-fosfonio (12 mg) y fluoruro de cesio (200 mg). La mezcla se purgó con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración de la mezcla y la purificación en columna del material crudo (5% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título. Una porción de este material (50 mg) se disolvió en tetrahidrofurano/metanol 1:1

15 con unas pocas gotas de agua y se hidrolizó con LiOH. La purificación subsiguiente mediante RP HPLC produjo el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.80 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.08 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

#### 20 Ejemplo 532

ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.11 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.74 (m, 6 H), 3.49 (t, 2H), 3.16 (t, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.07 (m, 3H).

#### Ejemplo 533

30 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.20 (dd, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.08 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 4.36 (m, 6 H), 3.13 (m, 4H), 2.76 (m, 3H), 1.59 (m, 8H).

35

#### Ejemplo 534

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.10 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.30 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 1.68 (m, 4H).

#### Ejemplo 535

45

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.41 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.46 (m, 2H), 3.18 (m, 6H), 2.64 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.68 (m, 6H).

50

#### Ejemplo 536

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

55 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.44 (m, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.14 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.65 (m, 6H), 1.02 (d, 3H).

#### Ejemplo 537

60 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 5 H), 7.10 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 3.15 (m, 7 H), 2.61 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.69 (m, 5H).

**Ejemplo 538**

ácido 3-(4-(8-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ 10.41 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.24 (m, 8H), 7.03 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (m, 5H).

**Ejemplo 539**

- 10 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.37 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.08 (m, 6 H), 2.06 (s, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.18 (d, 3H).

- 15 **Ejemplo 540**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.35 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.07 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.77 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.63 (m, 8H).

**Ejemplo 541**

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

- 25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ 10.36 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 3.22 (m, 6 H), 2.75 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 0.96 (d, 3H).

**Ejemplo 542**

- 30 ácido 3-(4-(3-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.39 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.44 (m, 2H), 3.25 (m, 8 H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.66 (m, 4H).

**Ejemplo 543**

ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

- 40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.40 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.29 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.67 (m, 4H).

**Ejemplo 544**

- 45 ácido 4-metoxi-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.23 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 6.94 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (m, 3H).

- 50 **Ejemplo 545**

ácido 3-(3-(((1R,4S)-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

- 55  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) □ 10.45 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.43 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (m, 5 H).

**Ejemplo 546**

- 60 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 546A**

A una solución de 3',6'-dihidroxibenzonorbornano (3.52 g) e imidazol (1.36 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le

agregó gota a gota una solución de t-butilclorodimetilsilano (3.01 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la concentración del solvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con HCl al 5%, agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para dar el producto.

#### Ejemplo 546B

A una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (326 mg), el ejemplo 546A (290 mg) y trifetilfosfina (315 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le agregó azodicarboxilato de di-tert-butilo (276 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración del solvente y la purificación en columna (10% de acetato de etilo en hexano) dio el producto.

#### Ejemplo 546C

A una mezcla del ejemplo 1C (310 mg) y ácido 2-toluenoborónico (84 mg) en dimetoxietano (20 ml) y etanol (10 ml) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg) y fluoruro de cesio (236 mg). La mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de este tiempo, el solvente se concentró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente y la purificación en columna (5% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el producto.

#### Ejemplo 546D

7-(2-metilfenil)-3-(3-((8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla del ejemplo 546C (85 mg) en piridina (2 ml) a 0 °C se le agregó anhídrido tríflico (120 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se particionó entre éter etílico (300 ml) y HCl acuoso al 5% (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración del filtrado, el producto crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

#### Ejemplo 546E

7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución del ejemplo 546D (80 mg) en tetrahidrofurano y metanol (40 ml, 1:1) se le agregó hidróxido de paladio al 10% (40 mg). La mezcla se agitó bajo 30 psi de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se hidrolizó con LiOH/tetrahidrofurano/metanol/H<sub>2</sub>O. El producto se purificó por HPLC de fase reversa.

#### Ejemplo 546F

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((1R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 164G, sustituyendo el ejemplo 164F con el ejemplo 546E. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.02 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.30 (m, 7H).

#### Ejemplo 547

ácido 3-(3-((4-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.47 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

#### Ejemplo 548

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitro-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.92 (m, 1H), 10.51 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (m,

3H), 7.19 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

**Ejemplo 549**

5 ácido 3-(3-((3-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ □ 12.92 (m, 1H), 10.50 (m, 1H), 9.65 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

10 **Ejemplo 550**

ácido 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 11.25 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.86 (m, 4H).

**Ejemplo 551**

20 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido(3,2,1-ij)quinolin-8-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.46 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 2.05 (m, 5H), 1.86 (m, 4H).

25 **Ejemplo 552**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((2-nitroso-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ □ 10.64 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 7.27 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.40 (m, 2H).

**Ejemplo 553**

35 ácido 3-(3-((5-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.92 (m, 1H), 10.46 (m, 1H), 9.99 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.28 (m, 6H), 7.06 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 554**

40 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(2,3,4-trifluorofenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ □ 12.85 (m, 1H), 10.47 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.12 (m, 8H), 4.10 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

45

**Ejemplo 555**

ácido 3-(3-(3-cloro-2-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ □ 12.87 (m, 1H), 10.45 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 556**

55 ácido 3-(3-((8-hidroxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.53 (m, 1H), 9.56 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.24 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

60 **Ejemplo 557**

ácido 3-(3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.88 (m, 1H), 10.48 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.18 (d, 1H),

7.07 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

**Ejemplo 558**

5 ácido 3-(3-(2-bromo-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.88 (m, 1H), 10.46 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

10 **Ejemplo 559**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(3-metil-2-vinilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.88 (m, 1H), 10.47 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 5.81 (dd, 1H), 5.53 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 560**

20 ácido 3-(3-(3-metil-2-nitrofenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 12.89 (m, 1H), 10.51 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 4.13 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (m, 2H).

**Ejemplo 561**

25 ácido 3-(3-(2-amino-3-metilfenoxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 10.49 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 6.73 (m, 3H), 4.04 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

**Ejemplo 562**

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

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ 11.10 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (m, 4H), 7.07 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.61 (m, 6H), 2.24 (m, 2H).

**Ejemplo 563**

40 ácido 3-(3-((6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 563A**

45 3-(3-(6-aminonaftalen-1-iloxi)propil)-7-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 7-bromo-3-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1C) (100 mg), 6-aminonaftalen-1-ol (98 mg) y trifenilfosfina, soportada en polímero (204 mg, 0.613 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le agregó diazen-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (141 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 563B**

55 ácido 3-(3-((6-amino-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del ejemplo 563A (45 mg), ácido *o*-tolilborónico (15.7 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 0.17 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7.2 mg, 0.01 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (2.2 ml), etanol (0.6 ml) y agua (0.9 ml) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución metanólica de ácido trifluoroacético diluido y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de DMSO y metanol (1:1), y se filtró. El filtrado se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.90 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=6.75 Hz, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.18-7.29 (m, 5 H), 7.02-7.11 (m, 5 H), 6.64 (d, *J*=7.67 Hz, 1 H), 4.15 (t, *J*=5.98 Hz, 2 H), 2.49-2.53 (m, 2 H), 2.17-2.25 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H).

**Ejemplo 564**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico

5 **Ejemplo 564A**

7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10 A una mezcla de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Paul et al. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 15552-15553) (1.6 g), tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfonio (0.074 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.116 g) y fluoruro de cesio (2.313 g) se le agregó orto-yodotolueno (0.781 ml), después dioxano (200 ml) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se purgó inmediatamente con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Simultáneamente se agregaron cantidades adicionales de (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.116 g), orto-yodotolueno (0.781 ml), CsF (2.313 g) y tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfonio (0.074 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El material insoluble se separó por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 0-100% de diclorometano en hexano para proporcionar el compuesto del título.

20 **Ejemplo 564B**

3-yodo-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

25 A una solución del ejemplo 564A (944 mg, 3.38 mmol) en diclorometano (10 mL) se le agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (798 mg, 3.55 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se cargó directamente en una columna de cromatografía instantánea, eluyendo primero con hexano y después con 0-50% de hexano en diclorometano. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

**Ejemplo 564C**

30 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico

35 A una solución del ejemplo 564B (180 mg) y 1-(prop-2-iniloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (165 mg) en trietilamina (5 ml) se le agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18.71 mg) y yoduro de cobre(I) (4.23 mg). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano, para dar 3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en tetrahidrofurano y metanol para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) 7.76 (dd, J=7.98, 1.23 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=6.75, 2.46 Hz, 1 H), 7.34-7.40 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.26 (d, J=7.98 Hz, 1 H), 7.13-7.19 (m, 3 H), 7.07-7.12 (m, 1 H), 4.97 (t, J=3.99 Hz, 1 H), 4.52-4.71 (m, 2 H), 2.79-2.90 (m, 1 H), 2.68-2.78 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.91-2.06 (m, 2 H), 1.73-1.84 (m, 1 H).

**Ejemplo 565**

45 ácido 3-(3-((6-acriloilamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

**Ejemplo 565A**

50 A una mezcla de 7-bromo-3-(3-hidroxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1 g mmol), 6-aminonaftalen-1-ol (0.732 g), trifenilfosfina, soportada en polímero (1.230 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se le agregó azodicarboxilato de di-t-butilo (1.059 g, 4.60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble se eliminó por filtración y se lavó exhaustivamente con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo (20:1) para proporcionar el compuesto del título.

55 **Ejemplo 565B**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el ejemplo 564A sustituyendo 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo con ácido o-tolilborónico, y orto-yodotolueno con el ejemplo 565A, respectivamente.

60 **Ejemplo 565C**

ácido 3-(3-((6-acriloilamino)-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

A una mezcla del ejemplo 565B (62.8 mg), ácido acrílico (9.91  $\mu$ l) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU, 54.9 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le agregó trietilamina (36.6  $\mu$ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano, para dar 3-(3-(6-acrilamidonaftalen-1-iloxi)propil)-7-o-tolil-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Este éster se hidrolizó con NaOH acuoso en tetrahidrofurano y metanol para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, metanol - $d_4$ )  $\delta$  8.22-8.25 (m, 2 H), 7.68 (dd,  $J=5.95$ , 3.20 Hz, 1 H), 7.59 (dd,  $J=9.15$ , 2.14 Hz, 1 H), 7.25-7.37 (m, 6 H), 7.05-7.08 (m, 2 H), 6.74 (dd,  $J=6.10$ , 2.44 Hz, 1 H), 6.46-6.55 (m, 1 H), 6.38-6.44 (m, 1 H), 5.80 (dd,  $J=10.07$ , 1.83 Hz, 1 H), 4.20 (t,  $J=5.95$  Hz, 2 H), 3.40-3.56 (m, 2 H), 2.34 (t,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H).

**Ejemplo 566**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-((6-(propionilamino)-1-naftil)oxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, metanol - $d_4$ ) 8.21 (d,  $J=9.15$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 7.67 (dd,  $J=6.26$ , 2.90 Hz, 1 H), 7.53 (dd,  $J=9.15$ , 2.14 Hz, 1 H), 7.24-7.37 (m, 6 H), 7.04-7.07 (m, 2 H), 6.71 (dd,  $J=5.03$ , 3.51 Hz, 1 H), 4.19 (t,  $J=5.95$  Hz, 2 H), 3.42-3.49 (m, 2 H), 2.45 (q,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 2.29-2.37 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.25 (t,  $J=7.63$  Hz, 3 H).

**Ejemplo 567**

ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

Una mezcla del ejemplo 564 (50 mg) y níquel Raney (húmedo, 240 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (3 ml) se agitó bajo hidrógeno a 30 °C durante 1 hora. El material insoluble se separó por filtración. Al filtrado se le agregó NaOH al 10% (1 ml) y la mezcla resultante se agitó toda la noche y se acidificó con HCl. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa (fase móvil: 10%-100% de acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0.1% durante 60 min) para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, metanol - $d_4$ )  $\delta$  7.69 (dd,  $J=7.98$ , 1.23 Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 3 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.13-7.17 (m, 3 H), 7.07-7.12 (m, 2 H), 4.43 (t,  $J=4.60$  Hz, 1 H), 3.71-3.76 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.23-3.27 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.94-2.06 (m, 4 H), 1.85-1.93 (m, 1 H), 1.69-1.77 (m, 1 H).

**Ejemplo 568**

ácido 3-(3-((6-metoxi-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, diclorometano- $d_2$ ) 8.49 (s, 1 H), 8.22 (d,  $J=9.76$  Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.27-7.38 (m, 7 H), 7.16-7.21 (m, 2 H), 7.12 (s, 2 H), 6.64 (dd,  $J=5.80$ , 2.75 Hz, 1 H), 4.19 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.46 (t,  $J=7.48$  Hz, 2 H), 2.32-2.38 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H).

**Ejemplo 569**

ácido 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.50 (s, 1 H), 8.21-8.24 (m, 1 H), 7.89-7.92 (m, 1 H), 7.63 (dd,  $J=7.98$ , 1.23 Hz, 1 H), 7.49-7.57 (m, 4 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.24 (t,  $J=7.67$  Hz, 2 H), 7.14 (t,  $J=7.52$  Hz, 1 H), 7.01-7.04 (m, 2 H), 6.61-6.65 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.29 (d,  $J=15.96$  Hz, 1 H), 5.11 (d,  $J=16.26$  Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H).

**Ejemplo 570**

ácido 3-(3-((2,3,4,5,6,7,8-heptafluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.84 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=3.97$  Hz, 2 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.13-7.16 (m, 1 H), 7.05 (d,  $J=6.71$  Hz, 1 H), 4.29 (t,  $J=6.41$  Hz, 2 H), 3.25-3.29 (m, 2 H), 2.14-2.20 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H).

**Ejemplo 571**

ácido 3-(3-(1-benzotien-7-iloxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.91 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 7.75 (d,  $J=5.49$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.25-7.33 (m, 4 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.08 (t,  $J=7.48$  Hz, 1 H), 7.02-7.04 (m, 1 H), 6.87 (d,  $J=7.93$  Hz,



1 H), 4.23 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.27-3.32 (m, 2 H), 2.14-2.20 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H).

**Ejemplo 572**

5 ácido 3-(3-((4-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.97 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 8.28 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H), 7.61-7.69 (m, 3 H), 7.33 (d,  $J=3.66$  Hz, 2 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.02-7.08 (m, 2 H), 6.84 (dd,  $J=8.54$ , 3.97 Hz, 1 H), 4.19 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H).

10

**Ejemplo 573**

ácido 3-(3-((8-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.46 (s, 1 H), 7.69-7.72 (m, 2 H), 7.42-7.52 (m, 3 H), 7.33 (d,  $J=3.66$  Hz, 2 H), 7.21-7.29 (m, 3 H), 7.02-7.07 (m, 2 H), 6.97 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H), 4.15 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.32-3.36 (m, 2 H), 2.16-2.22 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H).

**Ejemplo 574**

20

ácido 3-(3-((5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.43 (s, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.54$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.57-7.59 (m, 1 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.36 (dd,  $J=10.98$ , 7.63 Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=3.66$  Hz, 2 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.21-7.23 (m, 1 H), 7.05-7.09 (m, 1 H), 7.01-7.04 (m, 2 H), 4.23 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.22-3.31 (m, 2 H), 2.21-2.27 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H).

**Ejemplo 575**

30

ácido 7-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.87 (s, 1 H), 8.06 (d,  $J=8.29$  Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J=7.98$  Hz, 1 H), 7.50 (t,  $J=6.90$  Hz, 1 H), 7.32-7.47 (m, 5 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 6.99-7.05 (m, 2 H), 6.88 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H), 5.03 (t,  $J=8.13$  Hz, 2 H), 4.18 (t,  $J=5.83$  Hz, 2 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 1.00 (d,  $J=6.75$  Hz, 3 H), 0.93 (d,  $J=6.75$  Hz, 3 H).

35

**Ejemplo 576**

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

40  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.09 (d,  $J=8.90$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J=8.29$  Hz, 1 H), 7.49-7.53 (m, 1 H), 7.36-7.47 (m, 3 H), 7.09-7.31 (m, 5 H), 6.99-7.04 (m, 1 H), 6.88-6.91 (m, 2 H), 5.02 (t,  $J=7.21$  Hz, 2 H), 4.20 (t,  $J=5.68$  Hz, 2 H), 2.38-2.45 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H).

**Ejemplo 577**

45

ácido 3-(3-((5-fluoro-1-naftil)oxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.51 (s, 1 H), 8.07 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J=6.75$  Hz, 1 H), 7.56-7.60 (m, 1 H), 7.46-7.53 (m, 2 H), 7.36 (dd,  $J=11.05$ , 6.75 Hz, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 7.01-7.03 (m, 2 H), 4.23 (t,  $J=6.14$  Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.33-3.37 (m, 2 H), 2.19-2.27 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H).

50

**Ejemplo 578**

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

55  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.62 (d,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 8.23-8.28 (m, 1 H), 7.83-7.90 (m, 2 H), 7.45-7.57 (m, 3 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 1 H), 6.90-6.96 (m, 4 H), 5.79 (d,  $J=18.41$  Hz, 1 H), 5.58 (d,  $J=18.10$  Hz, 1 H), 4.28 (t,  $J=5.98$  Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.39-3.46 (m, 2 H), 2.25-2.33 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H).

**Ejemplo 579**

60

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.43 (d,  $J=4.30$  Hz, 1 H), 8.24-8.27 (m, 1 H), 7.86-7.89 (m, 1 H), 7.81 (d,  $J=7.06$  Hz, 1 H), 7.74 (t,  $J=8.29$  Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.38-7.42 (m, 1 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 7.09-7.14

(m, 1 H), 6.92 (d,  $J=7.36$  Hz, 1 H), 6.89 (dd,  $J=1.06, 0.92$  Hz, 1 H), 6.31 (d,  $J=7.67$  Hz, 1 H), 5.73 (d,  $J=18.10$  Hz, 1 H), 5.49 (d,  $J=17.49$  Hz, 1 H), 4.26 (t,  $J=6.14$  Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.36-3.44 (m, 2 H), 2.24-2.31 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H).

#### 5 Ejemplo 580

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

#### 10 Ejemplo 580A

3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

15 A una mezcla de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1C) (1.605 g) y 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.838 g) en tolueno (25 ml) se le agregó diacetoxipaladio (0.080 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0.291 g) y  $K_3PO_4$  (2.259 g). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante toda la noche. Se agregó gel de sílice (25 g) y la mezcla se secó cuidadosamente al vacío toda la noche. El polvo de gel se cargó en una columna de cromatografía instantánea y se eluyó con 0-50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

#### 20 Ejemplo 580B

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

25 Una mezcla del ejemplo 580A (90 mg), bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (47.3 mg) y carbonato de cesio (183 mg) en N,N-dimetilformamida (3.5 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano-metanol, y se le agregó NaOH al 10%. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO y metanol. La solución se purificó por HPLC de fase reversa (fase móvil: 10%-100% de acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0.1% durante 60 minutos) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J=5.22$  Hz, 1 H), 8.23-8.28 (m, 1 H), 7.85-7.90 (m, 1 H), 7.80-7.85 (m, 2 H), 7.49-7.57 (m, 3 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.19 (d,  $J=7.67$  Hz, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 6.92 (t,  $J=7.67$  Hz, 2 H), 5.65 (d,  $J=17.49$  Hz, 1 H), 5.44 (d,  $J=17.80$  Hz, 1 H), 4.26 (t,  $J=5.98$  Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.35-3.49 (m, 2 H), 2.24-2.32 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H).

#### 35 Ejemplo 581

7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol

#### 40 Ejemplo 581A

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

45 A una solución de 7-bromo-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.39 g, preparada de manera similar a la descrita aquí) en N,N-dimetilamida (20 mL) se le agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1.0 g) y  $Cs_2CO_3$  (5.16 g). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua (x 3) y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en  $Na_2SO_4$ . La concentración dio el ejemplo 581A.

#### 50 Ejemplo 581B

7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxamida

55 A una solución del ejemplo 581A (1 g) en cloruro de oxalilo (10 mL) se le agregaron unas pocas gotas de N,N-dimetilamida. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se agregó a  $NH_3H_2O$  enfriado (0 °C), concentrado (30 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas antes de la extracción con acetato de etilo (200 ml). El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó en  $Na_2SO_4$ . Después de la filtración, la evaporación del solvente dio el ejemplo 581B.

#### 60 Ejemplo 581C

7-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo

A una solución enfriada (0 °C) del ejemplo 581B (545 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) y diclorometano (1 ml) se le

agregó gota a gota trietilamina (1 ml) seguida de ácido trifluoroacético (1ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y agua (80 mL). La capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3) y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la concentración del solvente dio el ejemplo 581C.

5

**Ejemplo 581D**

1-(4-metoxibencil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-7-o-tolil-1H-indol-2-carbonitrilo

10 A una mezcla del ejemplo 581C (300 mg) y ácido o-tolilborónico (93 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y metanol (5 ml) se le agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg) y CsF (260 mg). La mezcla se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la concentración del solvente y la purificación en columna (5 a 10% de acetato de etilo en hexano) dio el ejemplo 581D.

15

**Ejemplo 581E**

7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol

20

Una mezcla del ejemplo 581D (232 mg) en N,N-dimetilamida (10 ml) se le agregaron NaN<sub>3</sub> (281 mg) y NH<sub>4</sub>Cl (231 mg). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración del solvente dio el producto crudo que se disolvió en diclorometano/ácido trifluoroacético (1:1, 4 ml) y se calentó a 125 °C en un microondas (CEM Discover) durante 20 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (1/1, 2 ml) y se cargó en un equipo de HPLC para su purificación. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 5 H), 7.33 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

25

**Ejemplo 582**

1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.51 (d, 2H), 6.02 (d, 2H), 4.89 (dd, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (s, 3H).

35

**Ejemplo 585**

40 ácido 7-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 13.21 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12-8.32 (m, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 7.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.33-7.69 (m, 5H), 7.30 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.07-7.22 (m, 1H), 6.89 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.11-2.34 (m, 2H).

45

**Ejemplo 586**

ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.01 (s, 1 H), 8.26-8.30 (m, 1 H), 7.84-7.90 (m, 1 H), 7.73 (d, J=7.06 Hz, 1 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.40 (t, J=7.98 Hz, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 6.92 (d, J=7.36 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 5.07-5.24 (m, 2 H), 4.23 (t, J=6.14 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.31-3.38 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 1.91 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H).

50

**Ejemplo 587**

ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

60 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) 8.64-8.68 (m, 1 H), 8.01 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 7.48-7.53 (m, 3 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 7.19-7.21 (m, 1 H), 6.87 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 6.05 (s, a, 1 H), 5.79 (s, a, 1 H), 4.28 (t, J=6.26 Hz, 2 H), 3.74-3.87 (m, 6 H), 3.24-3.52 (m, 3 H), 2.40-2.56 (m, 5 H), 2.35 (s, a, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H).

60

**Ejemplo 588**

ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.01 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.98$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.67$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 6.44$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.67$  Hz, 1H), 4.92 (a, 2H), 4.24 (t,  $J = 6.14$  Hz, 2H), 3.07 (a, 2H), 3.35-3.40 (m, 4H), 3.22 (a, 2H), 2.93 (a, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.09 (s, 6H).

**Ejemplo 589**

- 10 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, piridina- $d_5$ ) 8.66 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 8.01 (dd,  $J=8.09, 1.07$  Hz, 1 H), 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.48-7.55 (m, 3 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.18-7.21 (m, 1 H), 6.91 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H), 4.96-5.03 (m, 1 H), 4.71-4.78 (m, 1 H), 4.33 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.77 (t,  $J=7.48$  Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.42-2.58 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21-2.27 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.10 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 590**

- 20 ácido 1-(2-morfolin-4-ilet)il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

- 25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, piridina- $d_5$ ) 8.66-8.69 (m, 1 H), 8.00-8.03 (m, 1 H), 7.89 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 3 H), 7.31-7.43 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 6.92 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H), 4.95-5.03 (m, 1 H), 4.83-4.89 (m, 1 H), 4.34 (t,  $J=6.26$  Hz, 2 H), 3.76-3.81 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.61 (t,  $J=4.73$  Hz, 4 H), 2.55-2.61 (m, 2 H), 2.39-2.44 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20-2.30 (m, 5 H), 2.09 (s, 3 H).

**Ejemplo 591**

- 30 ácido 1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

- 35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ ) 8.31-8.37 (m, 1 H), 7.74-7.81 (m, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.33 (t,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.01-7.07 (m, 1 H), 6.91-6.97 (m, 1 H), 6.80-6.83 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.20-4.24 (m, 2 H), 3.85-3.88 (m, 1 H), 3.85-3.90 (m, 1 H), 3.82-3.85 (m, 3 H), 3.82-3.84 (m, 3 H), 3.55-3.62 (m, 4 H), 3.44-3.50 (m, 3 H), 3.34-3.40 (m, 2 H), 3.16-3.24 (m, 3 H), 2.31-2.37 (m, 2 H), 1.93 - 2.03 (m, 6 H).

**Ejemplo 592**

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico

- 40  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, piridina- $d_5$ ) 8.65-8.69 (m, 1 H), 8.01 (d,  $J=7.02$  Hz, 1 H), 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.49-7.55 (m, 3 H), 7.40 (t,  $J=7.93$  Hz, 1 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.91 (d,  $J=7.63$  Hz, 1 H), 5.01 (t,  $J=7.93$  Hz, 2 H), 4.33 (t,  $J=6.10$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.79 (m, 2 H), 2.86-2.99 (m, 2 H), 2.50-2.58 (m, 2 H), 2.47 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H).

**Ejemplo 593**

ácido 7-(2-metilimidazol(1,2-a)piridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

- 50  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.16 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.14-8.36 (m, 1H), 7.91-8.08 (m, 4H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.37-7.57 (m, 5H), 7.34 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.31 (m, 2H),

**Ejemplo 594**

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

- 60  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 8.22-8.33 (m, 1H), 8.19 (d,  $J=4.1$  Hz, 1H), 7.83-7.96 (m, 2H), 7.44-7.59 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 6.89 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.26-3.43 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.83 (s, 3H).

**Ejemplo 595**

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.63-8.67 (m, 1H) 8.22-8.28 (m, 2H) 7.96 (d, 1H) 7.85-7.90 (m, 1H) 7.34-7.72 (m, 6H) 7.15-7.27 (m, 2H) 7.03 (d, 1H) 6.92 (d, 1H) 6.37 (d, 1H) 5.40 (d, 1H) 5.18 (d, 1H) 4.27 (t, 2H) 2.26-2.35 (m, 2H) 1.97-2.15 (m, 2H) 1.86 (s, 3H) 0.90 (t, 3H).

5

**Ejemplo 596**

7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-((1-(piridin-4-ilmetil)piridinio-4-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88-8.92 (m, 2H) 8.69-8.72 (m, 2H) 8.39-8.43 (m, 1H) 8.23-8.28 (m, 1H) 7.95-7.99 (m, 1H) 7.85-7.90 (m, 1H) 7.37-7.58 (m, 6H) 7.22-7.35 (m, 3H) 7.10-7.21 (m, 1H) 6.91-7.06 (m, 2H) 5.85 (s, 2H) 5.24-5.61 (m, 2H) 4.30 (t, 2H) 3.45 (t, 2H) 2.26-2.38 (m, 2H) 1.87-2.13 (m, 2H) 1.70-1.82 (m, 3H) 0.82 (t, 3H).

**Ejemplo 597**

15

ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60 (d, 1H) 8.43 (d, 2H) 8.22-8.28 (m, 1H) 7.99 (d, 1H) 7.85-7.91 (m, 1H) 7.37-7.59 (m, 5H) 7.25 (t, 1H) 7.02-7.07 (m, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.69 (d, 2H) 5.38-5.51 (m, 1H) 5.14-5.28 (m, 1H) 4.29 (t, 2H) 3.46 (t, 2H) 2.27-2.37 (m, 2H) 1.92-2.13 (m, 2H) 1.85 (s, 3H) 0.88 (t, 3H).

**Ejemplo 598**

25

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.96 (s a, 1H) 8.60-8.67 (m, 1H) 8.24-8.29 (m, 1H) 7.84-7.90 (m, 2H) 7.49-7.59 (m, 3H) 7.46 (d, 1H) 7.39 (t, 1H) 7.19 (t, 1H) 7.03 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.24 (t, 2H) 2.18-2.40 (m, 4H) 2.01 (s, 3H) 1.02 (t, 3H).

**Ejemplo 599**

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

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51-8.56 (m, 1H) 8.25-8.31 (m, 1H) 7.79-7.90 (m, 2H) 7.26-7.58 (m, 5H) 7.10-7.22 (m, 1H) 6.89-7.02 (m, 2H) 4.24 (t, 2H) 2.63 (s, 2H) 2.20-2.39 (m, 7H) 1.85-1.97 (m, 3H) 1.01 (t, 3H).

**Ejemplo 600**

40 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.19 (s, 1H) 8.62-8.77 (m, 1H) 8.21-8.32 (m, 1H) 7.82-7.95 (m, 2H) 7.33-7.74 (m, 5H) 7.18 (t, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.90 (d, 1H) 4.23 (t, 2H) 3.34-3.40 (m, 6H) 2.61-2.97 (m, 6H) 2.15-2.41 (m, 3H) 2.01 (s, 3H) 1.02 (t, 3H).

**Ejemplo 601**

45 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

50 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.53-8.57 (m, 1H) 8.21-8.26 (m, 1H) 7.83-7.89 (m, 2H) 7.35-7.58 (m, 5H) 7.20 (t, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.25 (t, 2H) 2.18-2.40 (m, 8H) 2.03 (s, 3H) 1.07 (t, 3H).

**Ejemplo 602**

55 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78 (s, 1H) 8.63 (d, 1H) 8.17-8.25 (m, 1H) 7.81-7.91 (m, 2H) 7.31-7.60 (m, 5H) 7.20 (t, 1H) 7.04 (d, 1H) 6.89 (d, 1H) 4.22 (t, 2H) 3.36 (t, 2H) 2.74-2.89 (m, 2H) 2.49 (s, 6H) 2.30-2.43 (m, 2H) 2.16-2.27 (m, 2H) 2.06 (s, 3H) 1.05 (t, 3H).

**Ejemplo 603**

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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.69 (d, 1H) 8.20-8.26 (m, 1H) 7.84-7.91 (m, 2H) 7.66 (d, 1H) 7.44-7.57 (m, 3H) 7.39

(t, 1H) 7.20 (t, 1H) 7.06 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.23 (t, 2H) 3.91-3.98 (m, 2H) 3.34 (t, 2H) 3.23-3.30 (m, 2H) 2.75-2.87 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 2.53-2.62 (m, 2H) 2.00-2.31 (m, 10H) 1.08 (t, 3H).

#### Ejemplo 604

5

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.96 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.14-8.30 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.83-6.91 (m, 4H), 4.39 (d, J=16.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J=5.9 Hz, 2H), 4.08 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H).

10

#### Ejemplo 605

15 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(2-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.12 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.32 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.89 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.59-2.71 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H).

20

#### Ejemplo 606

25 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.23 (s, 1H), 8.61 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.24-8.39 (m, 1H), 8.16-8.25 (m, 1H), 7.76-7.95 (m, 2H), 7.64 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

30

#### Ejemplo 607

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.44 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.14-8.37 (m, 3H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.36-7.58 (m, 6H), 7.08-7.21 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

40

#### Ejemplo 608

45 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.26 (s, 1H), 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23-8.31 (m, 1H), 7.80-7.91 (m, 2H), 7.71 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.88 (d, 2H), 4.20 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

50

#### Ejemplo 609

55 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletal)-1H-indol-2-carboxílico

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.57 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.10 (t, J=7.6 Hz, 3H), 6.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.21 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.12-3.29 (m, 4H), 2.81-3.06 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

60

Lo precedente pretende ilustrar la invención pero no limitarla. Está previsto que las variaciones y los cambios evidentes para los expertos en el área estén comprendidos por el alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal terapéuticamente aceptable de éste, donde el compuesto se elige del grupo que consiste en:

- 5  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-(2-(etoxicarbonil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-7-il)-3-metilbenzoico;  
 ácido 3-(3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 10 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4-carboxi-2-metilfenil)-3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 15 ácido 1-(carboximetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 20 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(etil(1-naftil)amino)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 25 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 30 ácido 3-(4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 35 ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)encil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(E)-2-fenilvinil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(1-naftil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-naftil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 40 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftil)etil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 45 ácido 1-etil-7-(etil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(fenil(propil)amino)-1-propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-butil-7-(butil(fenil)amino)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 50 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-metil-3-(3-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)propil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 55 ácido 3-bromo-7-(1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-bromo-7-(2-((E)-2-ciclohexilvinil)-4-metilpiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-bromo-4-(2-((4-bromo-1-naftil)oxi)etil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-bromo-7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-4-(2-(1-naftiloxi)etil)-3-vinil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 60 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;

- ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-((1E)-1-etilbut-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-((Z)-2-carboxi-1-pentilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 5 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 7-(2-metilfenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 10 ácido 7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-morfolin-4-iletel)-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(3-(2,3-diclorofenoxi)propil)-7-(1,2-dimetilprop-1-enil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 15 ácido 6-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-metil-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 20 ácido 7-(2-clorofenil)-3-(3-(etil(1-naftil)amino)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 25 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 30 ácido 3-(4-(8-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il)butil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 3-(4-(3-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 35 ácido 3-(4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)butil)-7-(2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 4-metoxi-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol;  
 1-(4-metoxibencil)-7-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol;  
 40 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 45 ácido 1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 50 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 55 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-etil-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 60 ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico;  
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-carboxílico; y  
 ácido 7-(2-(1H-imidazol-1-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-2-carboxílico.



**2.** Una composición que contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de una sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.