

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 105**

21 Número de solicitud: 201431364

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/34</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 5/50</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:  
**19.09.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:  
**19.04.2016**

Fecha de la concesión:  
**03.02.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:  
**10.02.2017**

56 Se remite a la solicitud internacional:  
**PCT/ES2015/070677**

73 Titular/es:  
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (75.0%)  
C/ Serrano, 117  
28006 Madrid (Madrid) ES y  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN  
RED (CIBER) (25.0%)**

72 Inventor/es:  
**CASTRO MORERA, Ana;  
SANZ BIGORRA, Pascual;  
VELA RUIZ, Marta y  
GARCÍA GIMENO, María Adelaida**

74 Agente/Representante:  
**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **DERIVADOS DE INDOL PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE DIABETES  
Y TRASTORNOS METABÓLICOS RELACIONADOS**

57 Resumen:  
Derivados de indol para la prevención y/o tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos relacionados. La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de indol sustituidos de Fórmula (I), que actúan como activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y de su uso para el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos regulados por AMPK. Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y el cáncer.

ES 2 567 105 B1

**DERIVADOS DE INDOL PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE DIABETES Y  
TRASTORNOS METABÓLICOS RELACIONADOS**

**DESCRIPCIÓN**

5

**SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una serie de compuestos derivados de indol y su uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y el cáncer. La presente invención también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Por tanto, la invención pertenece al campo de la química farmacéutica.

10

**ESTADO DE LA TECNICA**

15

El síndrome metabólico se describe como un conjunto de factores de riesgo que incluye: hipertensión arterial, obesidad abdominal, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL e hiperglucemia en ayunas. Este último factor puede considerarse como un rasgo característico de diabetes tipo 2. Las personas con síndrome metabólico tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones macro- y microvasculares, que ocurren en pacientes con diabetes tipo 2, tales como arterioesclerosis u otras enfermedades cardiacas.

20

En la actualidad hay disponibles tratamientos para la diabetes tipo 2. Dentro de los tratamientos farmacológicos destacan: 1) Inhibición de la producción hepática de glucosa a través del empleo de biguanidas como fenformina o metformina; 2) Uso de agonistas PPAR (Receptores activados por los proliferadores de peroxisomas) como rosiglitazona y troglitazona, como medio para paliar la resistencia a la insulina; 3) Aumento de la secreción de insulina a través de sulfonilureas tales como tolbutamida, glipizida, etc.; 4) Desarrollo de análogos y derivados de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) tales como exenatida o miméticos de incretina como liraglutida; 5) Inhibidores de DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) tales como esitagliptina, o inhibidores de la degradación de incretina. Cada uno de estos compuestos presenta sus limitaciones y riesgos. Así, fenformina y metformina pueden inducir acidosis láctica, náuseas y diarrea, aunque metformina tiene un riesgo menor en este sentido y es ampliamente prescrita para el tratamiento de diabetes tipo 2 [Evans J.M. **2005**, *BMJ*, 330:1304-1305]. Los actuales agonistas de PPAR comercializados, muestran un efecto discreto en la reducción de glucosa en plasma y no mejoran significativamente el

30

35

metabolismo lipídico. Las sulfonilureas y otros liberadores de insulina, pueden ejercer su acción incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, corriendo el riesgo de producir hipoglucemia. De manera que hoy en día existe todavía una necesidad de buscar tratamientos para la diabetes que actúen por mecanismos de acción novedosos, reforzando el interés en el desarrollo de nuevos enfoques farmacológicos para su tratamiento y prevención. [Shomali M. **2012** *Ther Adv Endocrinol Metab* 3: 163-173; Tahrani AA., Bailey CJ et al. **2011** *Lancet* 378: 182-197].

En este contexto, estudios recientes han demostrado que la alteración de la homeostasis energética celular está íntimamente relacionada con fenómenos asociados al síndrome metabólico. Concretamente, la serina/treonina proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se presenta como una diana biológica relevante para este tipo de patologías, ya que actúa como un sensor clave del estado energético celular, coordinando rutas metabólicas y procesos no metabólicos con el objetivo de equilibrar el nivel de suministro de nutrientes y el de demanda energética. AMPK responde a cambios en los niveles de AMP intracelular, estimulando las rutas asociadas con la generación de ATP y/o inhibiendo aquellos procesos que consumen ATP. Como consecuencia, la síntesis de glucosa, lípidos y proteínas así como el crecimiento celular se inhibe, mientras que la oxidación de ácidos grasos y la recaptación de glucosa se activan. [Carling D; Thornton C et al. **2012** *Biochem J* 445: 11-27; Hardie DG; Ross FA et al. **2012** *Nature reviews* 13: 251-262; Hardie DG, Ross FA et al. **2012** *Chemistry and Biology* 19: 1222-1236; Steinberg GR, Kemp BE **2009** *Physiological reviews* 89: 1025-1078]. Esta función en la homeostasis de la energía celular, confiere a AMPK un papel importante en numerosos trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2, obesidad y otros desordenes relacionados. De manera que compuestos capaces de regular el metabolismo energético, a través de la modulación de AMPK, aparecen como una estrategia prometedora para la prevención y tratamiento de este tipo de enfermedades. [Zhang BB, Zhou G, et al. **2009** *Cell Metab* 9: 407-416].

De igual manera, la acción de AMPK sobre el metabolismo energético sería la responsable de los efectos beneficiosos que la activación de esta quinasa tiene en el corazón, especialmente en la protección contra los daños que se producen en el proceso de isquemia-reperfusión. También se ha visto que la activación de AMPK disminuye la hipertrofia cardíaca y el riesgo de fallo cardíaco, por lo que la administración de compuestos que activan AMPK estaría recomendado en este tipo de patologías [Zaha VG y Young LH. **2012** *Circ Res* 111: 800-814].

Más recientemente se ha hecho evidente la participación de AMPK en la regulación del metabolismo, no solamente celular sino también de la energía del cuerpo completo. Se ha demostrado que la hormona leptina derivada de los adipocitos lleva a una estimulación de AMPK y, por tanto, a un incremento en la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos [Minokoshi Y. et al, **2002**, *Nature*, 415, 339]. La adiponectina otra hormona derivada de adipocitos que lleva a un metabolismo mejorado de carbohidratos y lípidos, ha demostrado estimular la AMPK en hígado y en músculos esqueléticos [Yamanauchi T. et al., **2002**, *Nature Medicine*, 8, 1288]. La activación de la AMPK en estas circunstancias no parece ser debida a un incremento de los niveles celulares de AMP, sino más bien a la fosforilación de la subunidad catalítica por una o más quinasas corriente arriba.

En base a las consecuencias metabólicas antes mencionadas de la activación de AMPK, se esperarían efectos beneficiosos profundos de la activación *in vivo* de AMPK. Así, en el hígado, la expresión génica de las enzimas gluconeogénicas estaría disminuida, con lo que se reduciría la producción de glucosa hepática y se mejoraría la homeostasis global de la glucosa. Por otra parte, la inhibición directa y/o la expresión reducida de las enzimas clave en el metabolismo de los lípidos reduciría la síntesis de los mismos y además se incrementaría la oxidación de los ácidos grasos. Esto se traduciría en una mejora resultante de la homeóstasis de glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos en el músculo esquelético, también en una acción mejorada de la insulina. Por tanto, se esperaría que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico redujera significativamente el riesgo de adquisición de enfermedades cardiovasculares.

La AMPK participa en la regulación de la ruta PI3k/Akt/mTOR. La mTOR es una enzima serina/treonina quinasa que regula la síntesis de proteínas. AMPK regula negativamente a la ruta mTOR a varios niveles. Primero, AMPK fosforila e activa la proteína de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2), que es un inhibidor de mTOR. En segundo lugar, AMPK fosforila e inactiva a la proteína raptor, una subunidad del complejo en el que se encuentra mTOR, dando lugar a la inactivación del complejo. De esta manera, la activación de AMPK inhibe el crecimiento celular y protege a las células de la apoptosis inducida por ayuno de glucosa [Burkewitz K, Zhang Y and Mair W.B. **2014** *Cell Metabolism* 20: 10-25] La AMPK también puede ser una diana terapéutica para muchos cánceres que tienen acción constitutiva sobre la ruta de señalización PI3K/Akt. El tratamiento de diversas líneas celulares de cáncer mediante AICAR (5-amino-1-β-D-ribofuranosil-imidazol-4-carboxamida), un análogo de AMP capaz de estimular AMPK, atenúa la proliferación celular tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* [Rattan R, Giri S, Singh AK, Singh I. **2005** *J Biol Chem*. 280:39582-39593].

La activación de la AMPK por AICAR ha demostrado que reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, dando como resultado la supresión de la proliferación en células cancerosas de próstata. Muchas células cancerosas despliegan una velocidad marcadamente incrementada de síntesis de ácidos grasos *de novo* correlacionada con altos niveles de FAS. La inhibición de FAS suprime la proliferación de células cancerosas e induce la muerte celular. Así, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es una diana clara para la terapia farmacológica de este tipo de cáncer.

Por otra parte, en algunas publicaciones se ha descrito que AICAR es un activador de AMPK que ejerce un efecto antiinflamatorio. Se ha observado que el AICAR atenúa la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios. También se ha visto que AICAR atenúa la progresión de la encefalomiелitis autoinmune experimental, limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, por lo que se ha sugerido que los agentes activadores de AMPK actúan como agentes anti-inflamatorios y pueden mantener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/Twitcher que es un trastorno neurológico heredado [Giri S et al. **2008**, *J. Neurochem.*, 105: 1820-1833].

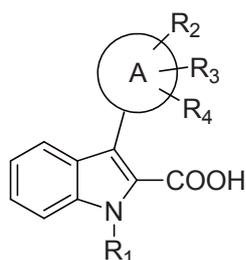
También, se ha descrito que la activación del complejo AMPK juega un papel neuroprotector en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Como ejemplo, se ha probado que la activación de AMPK puede ejercer su efecto neuroprotector a través de la regulación de los niveles de PGC-1 y UCP2 frente al daño cerebral inducido durante estados de epilepsia [Han et al., **2011**, *Neurosci Lett* 500: 133-138] o a través de su papel en procesos de excitotoxicidad y apoptosis en neuronas de hipocampo [Ullah et al., **2014**, *CNS Neurosci Ther* 20: 327-338].

25

### **BREVE DESCRIPCIÓN**

Los autores de la presente invención han encontrado una familia de compuestos caracterizados por ser potentes activadores de la enzima AMPK. Por tanto, los compuestos de la invención pueden resultar útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación de dicha enzima.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)

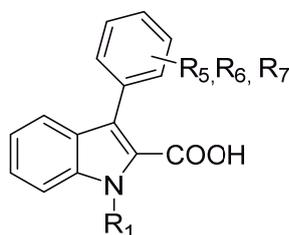


Fórmula (I)

sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

- 5 - A se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno y oxígeno,
  - R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
  - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, hidroxilo, -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>a</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> sea distinto de hidrógeno cuando A es fenilo;
  - R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pueden formar un carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;
- 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, desorden, o profilaxis regulada por la enzima AMPK.

Asimismo, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

sus sales, tautómeros, profármacos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables donde,

- 25 - R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>

opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> o R<sub>7</sub> sea distinto de hidrógeno;

- R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido;

5

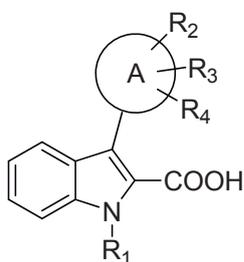
La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

Además, la presente invención hace referencia al uso de un compuesto de fórmula (II) o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.

## 15 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



Fórmula (I)

20 sus sales, tautómeros, profármacos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,

- A se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno y oxígeno,
- R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;

25

- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, hidroxilo, -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>a</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> sea

30

distinto de hidrógeno cuando A es fenilo;

- $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_7$ , alqueno  $C_2-C_{18}$ , arilo  $C_5-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido,  $R_a$  y  $R_b$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ ;

5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, desorden, o profilaxis mediada por la enzima AMPK.

En la presente invención, el término "alquilo  $C_1-C_{18}$ " se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 9 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 10 terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 1',1'-dimetilheptilo, 1,2-dimetiheptilo o 1',1'-dimetiletilo. Mientras que el término "alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo o n-hexilo. Para ambos términos, el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno 15 o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo  $C_1-C_6$ , -CO-alquilo  $C_1-C_6$ , -CN, -COOH, -COO-alquilo  $C_1-C_6$ , -CONH-alquilo  $C_1-C_6$  o -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ . Como ejemplos de grupos alquilo sustituidos son, pero sin limitarse a, 1-(1,3-ditiolano)hexilo, 1-hidroxietilo o hidroximetilo, indol-3-ilmetilo, 1,1-dimetil-5-cianopentilo, 1,1-ciclopentiloheptano, 1,1-dimetilheptano, 1,1-di(trifluorometil)hexano.

20 El término "alqueno  $C_2-C_{18}$ " se refiere, en la presente invención, a cadenas carbonadas, lineales o ramificadas, que presentan al menos un doble enlace y que contienen entre 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 9 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-dodecenilo o similares. Mientras que el término "alqueno  $C_2-C_6$ " se refiere a cadenas carbonadas, lineales o ramificadas, que presentan al menos un doble enlace y que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo. Para ambos términos, el grupo 25 alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo  $C_1-C_6$ , -CO-alquilo  $C_1-C_6$ , -CN, -COOH, -COO-alquilo  $C_1-C_6$ , -CONH-alquilo  $C_1-C_6$  o -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ .

35 El término "cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ " se refiere a un radical estable de cadenas carbonadas que forman un ciclo de entre 3 y 10 átomos de carbono, como por ejemplo y sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, 1-ciclopentilhexilo. El grupo

cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Así, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> se refiere a un radical estable de cadenas carbonadas que forman un ciclo entre 3 y 7 átomos de carbono.

5

El término “heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>” se refiere un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. El heterocicloalquilo, según esta invención, puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocicloalquilo puede estar parcialmente insaturado. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y morfolina. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Así, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> se refiere a un radical estable de anillo de entre 2 y 7 átomos de carbono.

20

El término “arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>” se refiere, en la presente invención, a un radical estable de anillo de 6 a 18 de átomos de carbono pudiendo ser un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los grupos arilo son, por ejemplo pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Preferiblemente, el grupo arilo tiene de 6 a 8 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> opcionalmente sustituido, amino, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> -NCO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Radicales arilo sustituidos son por ejemplo, pero sin limitarse a, 2,4-diclorofenilo, 1,3-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo y 2-hidroxifenilo.

El término “aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>” se refiere, en la presente invención, a un radical estable de cadenas alifática, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, unido a un arilo monocíclico de 6 a 18 átomos de carbono. Un ejemplo de aralquilo C<sub>7</sub> es el radical bencilo.

35

El término “heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub>” se refiere un radical estable de anillo de 5 a 21 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos. El heteroarilo, según esta invención, puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de radicales heteroarilos incluyen pero no se limitan a, imidazol, pirrol, piridina, piridazina, piperidina, pirazina, quinolina, indol, tiofeno, furano, oxazol y pirazol.

10 El término “halógeno” se refiere, en la presente invención, a bromo, cloro, yodo o flúor.

El término “opcionalmente sustituidos” o “sustituidos” incluye grupos sustituidos por uno a cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo inferior, arilo inferior, aralquilo inferior, alicíclico inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi inferior, perhaloalcoxi, aralcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, azido, amino, guanidino, amidino, halógeno, alquiltio inferior, oxo, acilalquilo, ésteres de carboxi, carboxilo, -carboxamido, nitro, aciloxi, aminoalquilo, alquilaminoarilo, alquilarilo, alquilaminoalquilo, alcoxiarilo, arilamino, aralquilamino, fosfona, sulfonilo, -carboxamidoalquilarilo, -carboxamidoarilo, hidroxilalquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilcarboxi-, aminocarboxamidoalquil-, ciano, alcoxiarilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi y arilalquilo inferior.

Hay que entender que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I), es decir, todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes formas isómeras pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica, estereoselectiva o asimétrica. La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las fórmulas (I) y (II) salvo en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunos casos pueden ser preferidos. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los ejemplos de más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

El término "tautómero" o "forma tautomérica", tal y como se usa en la presente invención, se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) que incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, como por ejemplo isomerizaciones ceto-enólicas o imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones de enlace.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicas aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas

naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, 5 piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, 10 etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ptoluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, 15 calcio, magnesio, potasio y sodio, y las formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

20 Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencian la liberación del compuesto 25 original en un compartimento biológico (por ejemplo, un tumor) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca 30 aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno y 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_1$  es bencilo o 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde, A es fenilo o piridinilo.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_4$  se selecciona entre -Oalquilo  $C_1-C_6$ , -Oaralquilo  $C_7-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-NR_aR_b$ ,  $-NCOR_a$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_4$  se selecciona entre -OMe, -OEt, -OBn,  $-NH_2$ , -NCOMe, piperidinilo y morfolinilo.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre -Oalquilo  $C_1-C_6$ , -Oaralquilo  $C_7-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-NR_aR_b$ ,  $-NCOR_a$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido.

5

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre -OMe, -OEt, -OBn,  $-NH_2$ , -NCOMe, piperidinilo y morfolinilo.

10 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_4$  es un fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde,  $R_4$  es un fenilo sustituido por un grupo hidroxilo.

15

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y  $R_4$  se selecciona entre -Oalquilo  $C_1-C_6$ , -Oaralquilo  $C_7-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-NR_aR_b$ ,  $-NCOR_a$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido.

20

En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y  $R_4$  se selecciona entre -OMe, -OEt, -OBn,  $-NH_2$ , -NCOMe, piperidinilo, morfolinilo y fenilo opcionalmente sustituido.

25 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre -Oalquilo  $C_1-C_6$ , -Oaralquilo  $C_7-C_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-NR_aR_b$ ,  $-NCOR_a$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido.

30 En una realización más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y  $R_4$  se selecciona independientemente entre arilo  $C_6-C_{18}$  y heteroarilo  $C_4-C_{18}$  opcionalmente sustituido.

35 En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y  $R_4$  es un fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización todavía más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde A es fenilo y R<sub>4</sub> es un fenilo sustituido por un hidroxilo.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:
- 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)
  - 1-bencil-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (8)
  - 1-bencil-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (9)
- 10 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)
- 3-(3-(hidroxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)
  - 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)
  - 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (19)
  - 3-(furan-2-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (20)
- 15 3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (21)
- 3-(piridin-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (22)

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

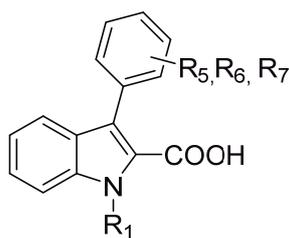
- 20 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)
- 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)
  - 3-(3-(hidroxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)
  - 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)

- 25 En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la lista que comprende:

- 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)
- 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)

- 30 Según la presente memoria, cualquiera de los compuestos definidos anteriormente, es decir, aquellos compuestos que responden a la fórmula general (I), pueden ser igualmente referidos en esta memoria como "compuesto o compuestos de la invención".

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II),



sus sales, tautómeros, profármacos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables donde,

- R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
- 5 - R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> o R<sub>7</sub> sea distinto de hidrógeno;
- 10 - R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pueden formar un carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R<sub>1</sub> se selecciona entre bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

20 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R<sub>7</sub> se selecciona entre -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como anteriormente.

25 En una realización más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R<sub>7</sub> se selecciona entre -OBn, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NCOMe, piperidinilo y morfolinilo.

30 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como anteriormente.

En una realización más preferida la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde,  $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre -OBn, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NCOMe, piperidinilo y morfolinilo.

5 En una realización preferida, el compuesto de formula general (II) se selecciona de la lista que comprende:

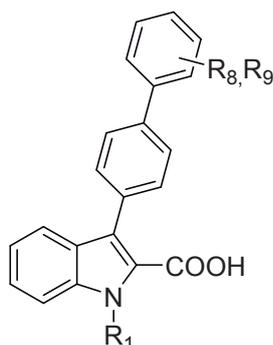
1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)

3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)

3-(3-(hidroxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)

10 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III),



Fórmula (III)

15 sus sales, tautómeros, profármacos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables donde,

- $R_1$  se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
- $R_8$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -NCOR<sub>c</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -CONR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, -CN y -NO<sub>2</sub>,  
20 con la condición de que  $R_9$  no sea hidrógeno;
- $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  $R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

25 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno y 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_1$  se selecciona entre bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_9$  se selecciona entre halógeno, hidroxilo,  $-NR_cR_d$ ,  $-NCOR_c$ ,  $-CO_2R_c$ ,  $-CONR_cR_d$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

5

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_9$  se selecciona entre hidroxilo,  $-NR_cR_d$ ,  $-NCOR_c$ ,  $-CONR_cR_d$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

10

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_9$  se selecciona entre hidroxilo y amino ( $-NH_2$ ).

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_8$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo,  $-NR_cR_d$ ,  $-NCOR_c$ ,  $-CO_2R_c$ ,  $-CONR_cR_d$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (III) donde,  $R_8$  y  $R_9$  se selecciona entre hidroxilo,  $-NR_cR_d$ ,  $-NCOR_c$ ,  $-CONR_cR_d$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ , donde  $R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula general (III) se selecciona de la lista que comprende:

1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)

3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)

Un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (II), como descrito anteriormente y al menos un excipiente, adyuvante y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se contempla que la composición farmacéutica contenga otro principio activo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II), sus isómeros, profármacos, sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En adelante, dicha composición farmacéutica puede ser igualmente referida como “composición farmacéutica de la invención”.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las disoluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E. W. Martin, 1995. Preferiblemente, los vehículos de la invención están aprobados por la agencia reguladora de un gobierno de estado o un gobierno federal, o están enumerados en la Farmacopea Estadounidense, en la Farmacopea Europea u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

La cantidad de compuesto de la invención, sus isómeros, profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse (también referida en la presente descripción como cantidad terapéuticamente eficaz o efectiva), así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos, dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser empleados solos o junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición farmacéutica, o ser proporcionados como una composición farmacéutica separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente. Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmula (II) según se han definido previamente para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y el cáncer, donde la enzima AMPK está implicada, como por ejemplo pero sin limitarse a diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, epilepsia y las enfermedades de Krabbe/Twitcher Alzheimer, Parkinson y Huntington.

Los compuestos de fórmula general (I) son activadores de AMPK, por tanto dichos compuestos se pueden utilizar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que está implicada esta enzima.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, autoinmunes, neurológicas, el síndrome metabólico y el cáncer.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 1.

5 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

10 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Krabbe/Twitcher.

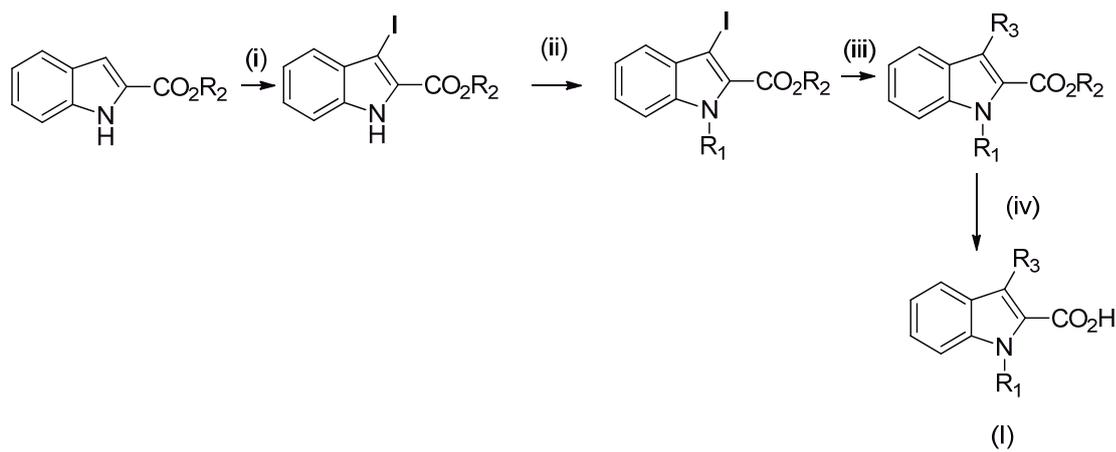
15 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington.

20 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un tautómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata y de mama.

25 Según la presente descripción, el uso de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento o alternativamente su uso como medicamento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que se puede regular potencialmente mediante la activación de AMPK, puede ser obviamente entendido como un método de tratamiento de tal trastorno o enfermedad, que comprende la administración a un  
30 sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto o composición farmacéutica de la invención. Dicho en otras palabras, la presente invención se refiere asimismo a un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad (preferentemente seleccionado entre el síndrome metabólico y las enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas y el cáncer, y más preferentemente diabetes de tipo 1 y 2, hiperglucemia, obesidad, inflamación, epilepsia, cáncer de próstata, cáncer de mama y las  
35 enfermedades de Krabbe/Twitcher Alzheimer, Parkinson y Huntington) que comprende

administrar a un sujeto el compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, o una composición farmacéutica de la invención que comprenda el compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de obtención de los compuestos de la invención según el siguiente esquema de reacción.



- 10  $R_2$  es etoxilo y  $R_1$  y  $R_3$  están definidos anteriormente. En el paso (i) tiene lugar la iodación del derivado de indol, en el paso (ii) la alquilación del nitrógeno heterocíclico, en el paso (iii) la reacción de acoplamiento C-C y en el paso (iv) la hidrólisis del grupo éster.

- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 20 **Fig. 1.** Efecto de activación de AMPK del compuesto 7. Ejemplo del análisis de Western Blott que muestra que el compuesto 7 activa AMPK de una manera dosis dependiente, este efecto se confirma por el aumento de fosforilación también dependiente de dosis de su sustrato ACC, en un rango de concentraciones comprendido entre 12,5 – 50  $\mu$ M. Las células Hek293 son tratadas con las cantidades de compuesto indicadas en la figura durante 1 hora. Las células lisadas son analizadas mediante Western blot usando anti-phosphoThr172 AMPK alfa, anti-AMPKb1 (usado como control de carga), anti-phosphoSer79ACC y anti-

ACC (usado como control de carga). Los marcadores moleculares de peso están indicados a la derecha de la figura.

**Fig. 2.** Efecto de activación de AMPK del compuesto **16**. Ejemplo del análisis de Western Blott que muestra que el compuesto **16** activa AMPK de una manera dosis dependiente, este efecto se confirma por el aumento de fosforilación también dependiente de dosis de su sustrato ACC, en un rango de concentraciones comprendido entre 12,5 – 100  $\mu$ M. Las células Hek293 son tratadas con las cantidades de compuesto indicadas en la figura durante 1 hora. Las células lisadas son analizadas mediante Western blot usando anti-phosphoThr172 AMPK alfa, anti-AMPKb1 (usado como control de carga), anti-phosphoSer79ACC y anti-ACC (usado como control de carga). Los marcadores moleculares de peso están indicados a la derecha de la figura.

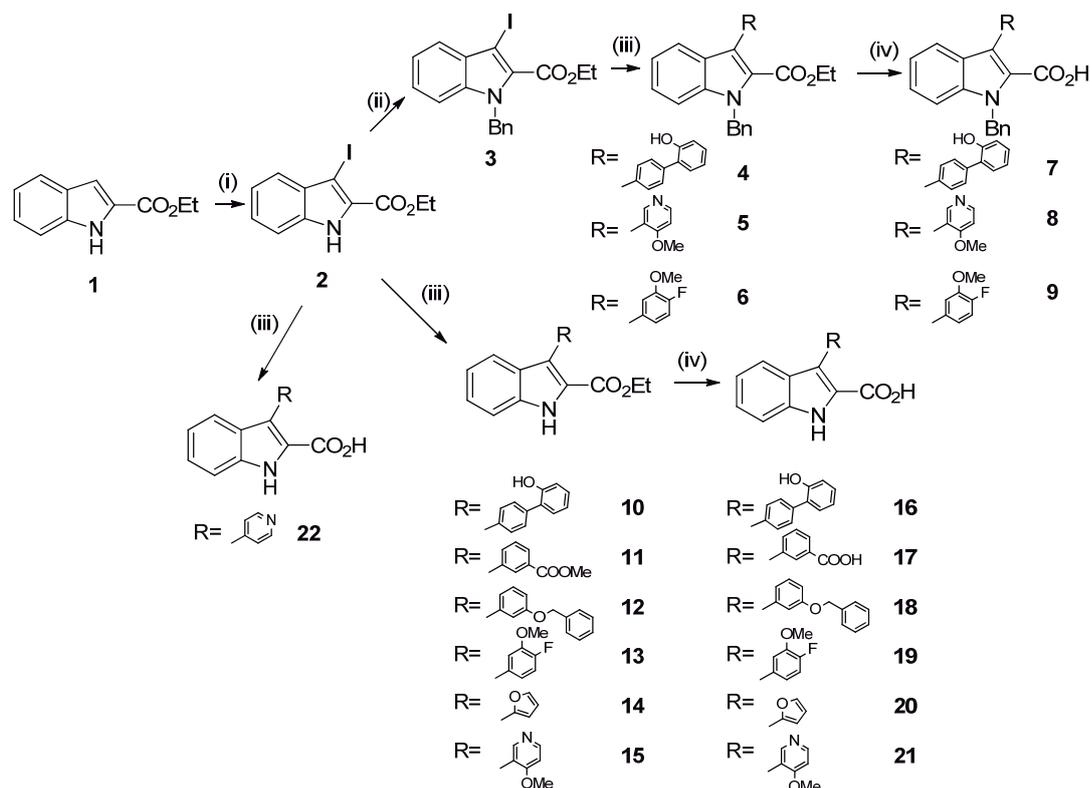
## EJEMPLOS Y MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

15

A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad de los compuestos de la invención.

### Ejemplo 1

20 1.1. Síntesis de los compuestos **7 - 9** y **16 - 22**



Esquema 1: Donde (i) es N-iodosuccinimida, DMF, 0°C, 1h; (ii) NaH, DMF, BrBn, t.a., 2h; (iii) Dioxano:tolueno:etanol:agua (10:1:3:6), R-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 85 °C, 12h; (iv) EtOH:H<sub>2</sub>O (2:1), KOH, 100 °C, 1h.

#### 5 **3-iodo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2)**

A una disolución que contiene NIS (2.25 g, 12 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C se le añade lentamente una disolución del 1H-indol 2-carboxilato de etilo (1.89 g, 10 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se le añade una disolución de tiosulfato sódico al 10% (5ml) y agua (10 ml), manteniéndose la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora más. Durante este tiempo, aparece un precipitado que se recoge por filtración. Se obtienen 2.9 g (96%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 315 (96%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.25 (s, 1H), 7.78 – 6.88 (m, 4H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

#### 15 **1-bencil-3-iodo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3)**

A una disolución de derivado iodado **2** (315 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añade NaH (26.4 mg, 1.1 mmol). A continuación se añade lentamente bromuro de bencilo (223 mg, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, a la mezcla se le añade agua (10 ml) y se extrae con AcOEt (2x15 ml). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt:Hex 1:10). Se obtienen 315 mg (78%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 405 (95%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.10 (m, 5H), 6.94 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 3H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.2, 48.0, 60.3, 66.8, 109.9, 120.7, 123.0, 125.1, 125.3, 126.2, 127.4, 127.6, 129.4, 136.8, 137.8, 160.1.

#### **1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (4)**

A una disolución del derivado iodado y bencilado **3** (290 mg, 0.72 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bifenil-2-ol (255 mg, 0.86 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0.036 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (398 mg, 2.88 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante 3 horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (10 ml) y se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH 50:1). Se obtienen 305 mg (95%) como un sólido beige. **EM** (ES,

modo positivo): m/z 447 (95%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 8.05 – 6.45 (m, 17H), 5.79 (s, 2H), 4.12 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.1, 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.8, 47.8, 55.3, 61.0, 111.7, 116.5, 119.9, 121.3, 121.5, 123.8, 125.0, 125.7, 126.2, 126.7, 127.5, 127.8, 128.8, 128.9, 129.0, 130.0, 130.6, 132.3, 137.5, 138.1, 138.7, 154.8, 162.2.

5

#### 1-bencil-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (5)

A una disolución del derivado iodado **3** (300 mg, 0.74 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido (4-metoxipiridin-3-il) borónico (136 mg, 0.9 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 mg, 0.04 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (409 mg, 2.96 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: Acetato de Etilo 1:1). Se obtienen 40 mg (14%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 386 (97%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23-6.92 (m, 12H), 5.86 (s, 2H), 4.11 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

15

#### 1-bencil-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (6)

A una disolución del derivado iodado **3** (405 mg, 1 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)borónico (204 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0.05 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: Acetato de Etilo 4:1). Se obtienen 145 mg (36%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 403 (94%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.36 (m, 12H), 5.88 (s, 2H), 4.16 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

25

#### 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)

A una disolución del indol **4** (200 mg, 0.45 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 4:1 (20 ml) se le añade KOH (75 mg, 1.34 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La reacción se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml) y el precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 125 mg (66%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 419 (95%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.11 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.27 – 6.53 (m, 16H), 5.86 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 47.6, 111.6, 116.5, 119.8, 121.3, 122.9, 125.3, 126.4, 126.8, 127.4, 127.7, 128.9, 130.0, 130.6, 132.7, 137.3, 137.9, 149.4, 154.8, 163.8.

35

**1-bencil-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2- ácido carboxílico (8)**

A una disolución del indol **5** (200 mg, 0.52 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 3:2 (20 ml) se le añade KOH (103 mg, 1.55 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante dos horas. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml). El precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 70 mg (37%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 358 (90%) (M+1)<sup>+</sup>**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.24-6.95 (m, 12H), 5.89 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

**1-bencil-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2- ácido carboxílico (9)**

A una disolución del indol **6** (100 mg, 0.25 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 3:2 (20 ml) se le añade KOH (49 mg, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante dos horas. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml). El precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 70 mg (74%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 375 (93%) (M+1)<sup>+</sup>**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.32 (m, 12H), 5.84 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

**3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (10)**

A una disolución del derivado iodado **2** (87 mg, 0.27 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bifenil-2-ol (98 mg, 0.33 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0.01 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg, 1.08 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante toda la noche bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (10 ml) y se extrae con AcOEt (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 20:1). Se obtienen 56 mg (60%) como un sólido beige. **EM** (ES, modo positivo): m/z 357 (96%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.18 – 6.05 (m, 12H), 4.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.4, 60.7, 113.1, 116.5, 119.9, 120.9, 121.1, 122.8, 123.1, 125.5, 127.2, 127.9, 128.8, 130.4, 130.7, 132.1, 136.6, 137.5, 154.8, 161.7.

**3-(3-(etoxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (11)**

A una disolución del derivado iodado **2** (157 mg, 0.5 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido 3-(metoxicarbonil)fenil borónico (108 mg, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0.025 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275 mg, 2 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas

bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: Acetato de Etilo 1:1). Se obtienen 120 mg (70%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 323 (98%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (s, 1H), 8.08-7.12 (m, 8H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.6, 161.5, 136.5, 135.6, 134.4, 131.4, 129.6, 128.7, 127.9, 126.9, 125.6, 123.4, 121.4, 121.1, 120.5, 113.1, 60.8, 52.5, 14.2.

### 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (12)

10 A una disolución del derivado iodado **2** (150 mg, 0.48 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido 3-benciloxifenil borónico (102 mg, 0.57 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0.02 mmol) y por último, una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 mg, 1.92 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas bajo  
 15 atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 50:1). Se obtienen 135 mg (77%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 371 (94%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 7.55 – 6.97 (m, 13H), 5.16 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.75, 157.91, 137.32, 136.27, 134.91, 129.41, 128.90, 128.23, 127.74, 126.84, 125.73, 123.42, 122.87, 122.60, 121.12, 120.79, 117.01, 113.98, 112.92,  
 20 69.48, 60.96, 14.14.

### 3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (13)

A una disolución del derivado iodado **2** (315 mg, 1 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido (4-fluoro-3-  
 25 methoxifenil)borónico (204 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0.05 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante doce horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (DCM: MeOH 50:1). Se obtienen 300 mg (95%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 313 (93%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 7.61- 7.24 (m, 7H), 4.26 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1, 6.6 Hz, 3H).

### 3-(furan-2-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (14)

A una disolución del derivado iodado **2** (315 mg, 1 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido 3-(metoxicarbonil)fenil borónico (135 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0.05 mmol) y por último una disolución

acuosa (5 ml) de  $K_2CO_3$  (552 mg, 4 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: Acetato de Etilo 3:2). Se obtienen 240 mg (94%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 255 (99%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.24 – 6.50 (m, 7H), 4.35 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (15)

A una disolución del derivado iodado **2** (315 mg, 1 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol:agua 10:1:3:6 (20 ml) se añade el ácido (4-metoxipiridin-3-il) borónico (183 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0.05 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de  $K_2CO_3$  (553 mg, 4 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dos horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: Acetato de Etilo 5:1). Se obtienen 245 mg (83%) como un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 296 (98%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** 11.98 (s, 1H), 8.28-6.91 (m, 7H), 4.25 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)

A una disolución del indol **10** (200 mg, 0.56 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 2:1 (20 ml) se le añade KOH (94 mg, 1.68 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante una hora. La reacción se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml) y el precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 90 mg (50%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 329 (99%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.82 (s, 1H), 8.05 – 6.48 (m, 12H). **<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 112.9, 116.5, 119.8, 120.6, 120.9, 122.2, 123.9, 125.1, 127.4, 127.9, 128.8, 130.4, 130.6, 132.4, 136.4, 137.2, 154.8, 163.2.

### 3-(3-(hidroxicarbonil)phenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)

A una disolución del indol **11** (100 mg, 0.30 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 2:1 (20 ml) se le añade KOH (59 mg, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante dos horas. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml). El precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 24 mg (99%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 281 (100%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12.95 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 7.68-7.09 (m, 8H). **<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 167.75, 163.00, 136.31, 135.24, 134.55, 131.57, 130.72, 128.48, 127.94, 127.13, 125.23, 124.19, 121.12, 120.90, 120.46, 113.05.

**3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)**

A una disolución del indol **12** (95 mg, 0.26 mmol) en etanol (20 ml) se le añade lentamente KOH (51 mg, 0.77 mmol) disuelta en agua. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml) y el precipitado se recoge por filtración. Tras lavados con éter etílico, se obtienen 18 mg (21%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 343 (98%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.87 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 7.49- 6.95 (m, 13H), 5.15 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.12, 158.15, 137.61, 136.25, 135.52, 129.09, 128.81, 128.11, 127.94, 127.26, 125.06, 123.92, 123.51, 121.98, 120.86, 120.64, 117.18, 113.66, 112.88, 69.53.

**3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (19)**

A una disolución del indol **13** (180 mg, 0.57 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 6:4 (20 ml) se le añade KOH (97 mg, 1.72 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante una hora. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml) extrayéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 130 mg (80%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 285 (95%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 7.60 -7.02 (m, 7H), 3.90 (s, 3H).

**3-(furan-2-il)-1H-indol-2- ácido carboxílico (20)**

A una disolución del indol **14** (175 mg, 0.68 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 3:1 (20 ml) se le añade KOH (138 mg, 2.05 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante dos horas. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml). El precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 70 mg (45%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 227 (98%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.18 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.08-6.92 (m, 7H).

**3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2- ácido carboxílico (21)**

A una disolución del indol **15** (190 mg, 0.64 mmol) en la mezcla de disolventes etanol:agua 15:3 (20 ml) se le añade KOH (127 mg, 1.92 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante tres horas. El volumen de reacción se reduce a la mitad y se trata con una disolución 1 M de HCl (20 ml). El precipitado se recoge por filtración. Se obtienen 120 mg (68%) de un sólido blanco. **EM** (ES, modo positivo): m/z 268 (97%) (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49-6.93 (m, 7H), 3.87 (s, 3H).

**3-(piridin-4-il)-1H-indol-2- ácido carboxílico (22)**

A una disolución del derivado iodado **2** (300 mg, 0.95 mmol) en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano:tolueno:etanol 10:1:3 (20 ml) se añade el ácido 4piridinil borónico (141 mg, 1.1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0.05 mmol) y por último una disolución acuosa (5 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (525 mg, 3.8 mmol). La mezcla se agita a 85 °C durante dieciséis horas bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y se extrae con AcOEt/H<sub>2</sub>O (2x20 ml). La fase acuosa se acidula con una solución de HCl 1M (20 ml), apareciendo un precipitado que se aísla por filtración. Se obtienen 200 mg (88%) como un sólido beige. **EM** (ES, modo positivo): m/z 238 (99%) (M+1)<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 12.57 (s, 1H), 9.10 – 8.73 (m, 2H), 8.37 – 8.05 (m, 2H), 7.75 – 7.15 (m, 4H).

**Ejemplo 2**

Medidas de la activación de AMPK en células en cultivo por los compuestos **7** y **16**.

**15 Línea celular y tratamientos.** La línea celular que fue utilizada para los tratamientos con los diferentes reactivos ensayados fue HEK293T (células embrionarias de riñón humano). Las células se crecieron en medio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) con 25 mM de glucosa suplementado con un 10 % de suero bovino fetal inactivado, 2 mM glutamina 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en una atmósfera húmeda a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub>. Las células fueron sembradas en placas de 60 mm (p.60) para obtener un 70-80 % de confluencia. Las células fueron lavadas en tampón Krebs Ringer (KRB: NaCl 12.5 mM, CaCl<sub>2</sub> 15 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.5 mM, KCl 3 mM, NaHCO<sub>3</sub> 2,5 mM, Mg SO<sub>4</sub> 0.5 mM, HEPES 10 mM pH 7.4, 95:5 O<sub>2</sub> /CO<sub>2</sub>) atemperado a 37 °C y a continuación se trataron durante 1 h a 37 °C en la estufa de cultivos, añadiendo a cada una de ellas las cantidades adecuadas de **7** y **16** (stock 5 mM en DMSO) disueltos en KRB/25 mM glucosa para alcanzar las concentraciones finales indicadas en la Figuras. Como control de activación se usó fenformina 5 mM.

**30 Obtención de extractos de células HEK293T.** Tras los correspondientes tratamientos, se eliminó el sobrenadante y se congelaron rápidamente en N<sub>2</sub> líquido. Las placas fueron procesadas una por una, y mantenidas en hielo, añadiendo en primer lugar el tampón de lisis frío. La composición del tampón era la siguiente: Tris 10 mM pH 7.4, EDTA 15 mM pH 8.0, NaF 50 mM, Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 15 mM, sacarosa 0.6 M, 2-Mercaptoetanol 15 mM, una mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA (Roche) y PMSF 1 mM. Las células se recogieron en **35** tampón de lisis con la ayuda de un rascador y fueron lisadas pasándolas por jeringas de 24 Gx5/8" 4 veces cada muestra. Se reservó una pequeña cantidad para medir la cantidad de

proteína mediante Bradford y al resto se le añadió tampón de carga para electroforesis y se hirvió durante 5 min, manteniéndose a -20 °C hasta su uso. La concentración de proteínas se determinó por el método de Bradford, con el Bio-Rad Bradford Protein Assay Reagent (BioRad).

5

**Análisis de proteínas mediante Western blot.** Los extractos de proteínas se analizaron por SDS-PAGE en geles del 8 o del 10 % de acrilamida y de 1.5 mm de grosor. Se cargaron 30 µg de proteína y se transfirieron a una membrana de PVDF (Millipore) durante 1,5 h a 100 V. El bloqueo se hizo con 5 % de leche desnatada en TBS-T durante 1 h a temperatura ambiente. La inmunodetección se realizó incubando el anticuerpo primario durante toda la noche a 4° C. Tras tres lavados a temperatura ambiente con TBS-T de 10 min cada uno, se incubaron con su correspondiente anticuerpo secundario conjugado a HRP. Y después de tres lavados de 10 min a temperatura ambiente con TBS-T, las membranas se revelaron con ECL plus (Pierce) y se procesaron con un equipo FUJI LAS 3000 (Fujifilm). Los anticuerpos utilizados fueron: Anti-pAMPKαThr172, anti-AMPKβ1/β2, anti-ACC y anti-pACCser79 de la casa Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA) diluidos 1/1000. El anticuerpo secundario goat antirabbit HRP de la Casa Santa Cruz Technology a una dilución 1/5000 ó 1/10000. La detección de bandas con los anticuerpos anti-pAMPKαThr172 y anti-pACCser79 (sustrato de AMPK) respecto de sus controles de carga respectivos (anti-AMPKβ1/β2 y anti-ACC) se tomó como un indicativo de activación de AMPK.

10  
15  
20

### **Resultados. Descripción efecto dosis-respuesta de los compuestos 7 y 16.**

El estado de activación del complejo AMPK se correlaciona con los niveles de la forma fosforilada de la subunidad catalítica AMPKα pT172. Como se observa en el primer panel de las figuras correspondientes, tanto el tratamiento de las células Hek293 con dosis crecientes de los productos **7** o **16** produjeron un aumento de los niveles endógenos de AMPKα pT172, siendo esta una indicación del aumento del estado de activación del complejo AMPK. La activación alcanzada en algunos casos fue similar a la que se consiguió con fenformina, un compuesto con reconocida capacidad activadora de AMPK.

25  
30

En el segundo panel se muestra el análisis de los niveles endógenos de AMPKβ1 que se incluyeron como control de carga para demostrar que el aumento en los niveles de AMPKα pT172 no eran debidos a un aumento de los niveles totales del complejo enzimático.

En el tercer panel se muestra el estado de fosforilación de la enzima acetil CoA carboxilasa (ACC). Esta enzima es un sustrato de la proteína quinasa AMPK, por lo que un aumento de

35

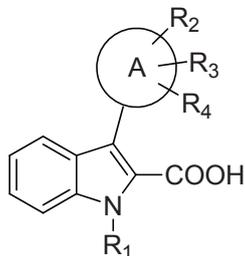
la actividad de AMPK produce un aumento del estado de fosforilación de este sustrato (ACC pS79). Como se observa, el estado de fosforilación de ACC aumenta de manera paralela a los niveles de AMPK $\alpha$  pT172.

- 5 El cuarto panel indica los niveles totales de ACC como control de carga, para validar que el cambio en los niveles de ACC pS79 son debidos a la fosforilación de la proteína y no a un aumento de los niveles totales de la misma.

10 Todos estos datos indican que los compuestos **7** y **16** son capaces de inducir in vivo la activación del complejo AMPK, a las dosis indicadas.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



- 5 sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables donde,
- A se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno y oxígeno,
  - R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
  - R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>,  
 10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, hidroxilo, -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COR<sub>a</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido,  
 con la condición de que al menos uno de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> sea distinto de hidrógeno  
 15 cuando A es fenilo;
  - R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pueden formar un carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;
- para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una  
 20 enfermedad, desorden, o profilaxis mediada por la enzima AMPK.

2. Uso según reivindicación anterior, donde A se selecciona entre fenilo y piridinilo.

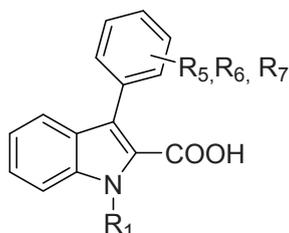
3. Uso según reivindicación 1, donde A es fenilo y R<sub>4</sub> se selecciona entre -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NCOR<sub>a</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> y heteroarilo C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> opcionalmente sustituido.

4. Uso según reivindicación anterior, donde R<sub>4</sub> se selecciona entre -OMe, -OEt, -OBn, -NH<sub>2</sub>, -NCOMe, piperidinilo, morfolinilo y fenilo opcionalmente sustituido.

30

5. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se selecciona de la lista que comprende
- 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)
- 1-bencil-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (8)
- 5 1-bencil-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (9)
- 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)
- 3-(3-(hidroxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)
- 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)
- 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (19)
- 10 3-(furan-2-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (20)
- 3-(4-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (21)
- 3-(piridin-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (22)
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la enfermedad mediada por la enzima AMPK se selecciona entre diabetes de tipo 2, obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, hiperglucemia, hipertriglicerimideia y la resistencia a la insulina.
- 15
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la enfermedad mediada por la enzima AMPK se selecciona entre Alzheimer, Parkinson y Huntington.
- 20
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la enfermedad mediada por la enzima AMPK es el cáncer de próstata y el cáncer de mama.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la enfermedad mediada por la enzima AMPK es la epilepsia.
- 25

10. Compuesto de fórmula (II)



sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables donde,

- 30
- R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
  - R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo, -Oaralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, -

$\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NCOR}_a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{18}$  y heteroarilo  $\text{C}_4\text{-C}_{18}$  opcionalmente sustituido,

con la condición de que al menos uno de  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  o  $\text{R}_7$  sea distinto de hidrógeno;

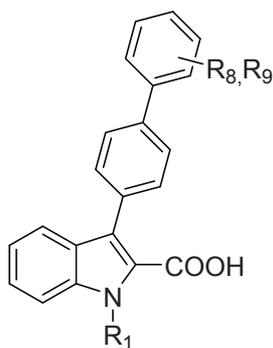
- $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , heterocicloalquilo  $\text{C}_2\text{-C}_7$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ , arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{18}$  y heteroarilo  $\text{C}_4\text{-C}_{18}$  opcionalmente sustituido,
- $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  pueden formar un carbociclo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ;

11. Un compuesto según la reivindicación anterior, donde  $\text{R}_7$  se selecciona entre - cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , heterocicloalquilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ , -Oaralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NCOR}_a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$ .

12. Un compuesto según la reivindicación 10, que se selecciona de la lista que comprende

- 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)
- 3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16)
- 3-(3-(hidroxicarbonil)fenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (17)
- 3-(3-benciloxifenil)-1H-indol-2-ácido carboxílico (18)

13. Compuesto de fórmula (III) según reivindicación 10



sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables donde,

- $\text{R}_1$  se selecciona entre hidrógeno, bencilo y 2-(3-hidroxipiridil)metilo;
- $\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -Oaralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido,  $-\text{NR}_c\text{R}_d$ ,  $-\text{NCOR}_c$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_c$ ,  $-\text{CONR}_c\text{R}_d$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$ ,
- con la condición de que  $\text{R}_9$  no sea hidrógeno;
- $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ,

$R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

14. Compuesto según la reivindicación 13, donde  $R_9$  se selecciona entre hidroxilo, -  
 $NR_cR_d$ ,  $-NCOR_c$ ,  $-CO_2R_c$ ,  $-CONR_cR_d$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ;

5  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y  
cicloalquilo  $C_3-C_7$ ;

$R_c$  y  $R_d$  pueden formar un carbociclo  $C_3-C_7$ .

15. Compuesto según reivindicación 13, que se selecciona de la lista que comprende

10 1-bencil-3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (7)

3-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-indol-2-ácido carboxílico (16).

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido  
15 en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 o una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente  
farmacéuticamente aceptable.

17. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15  
20 para la fabricación de un medicamento.

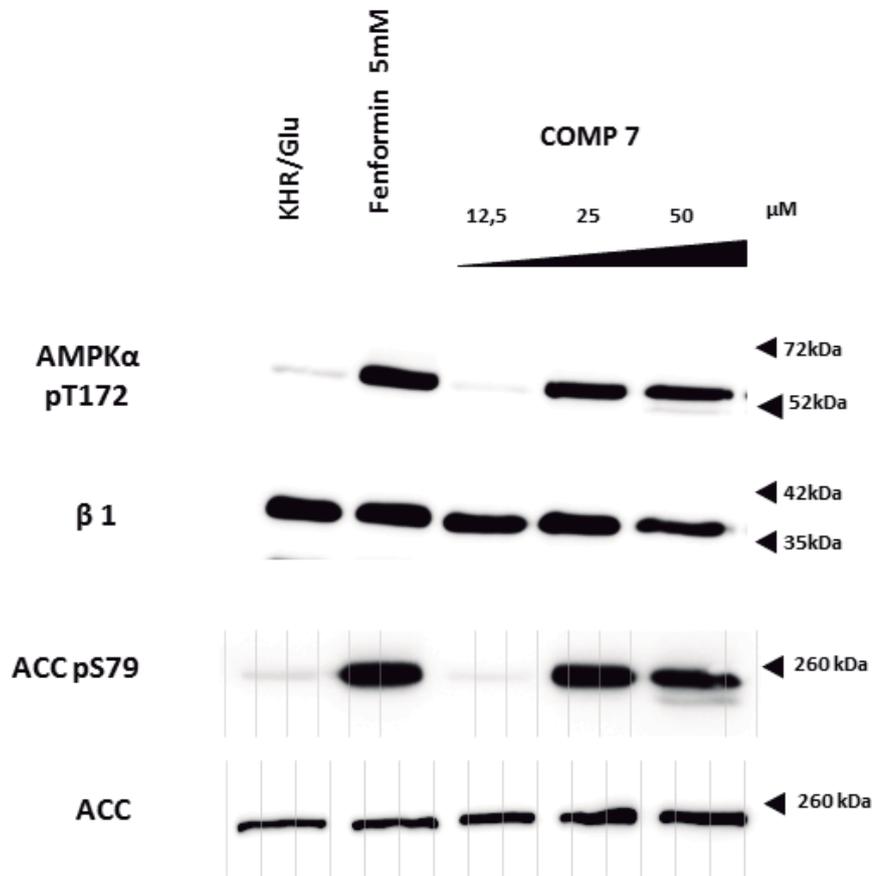


FIG.1

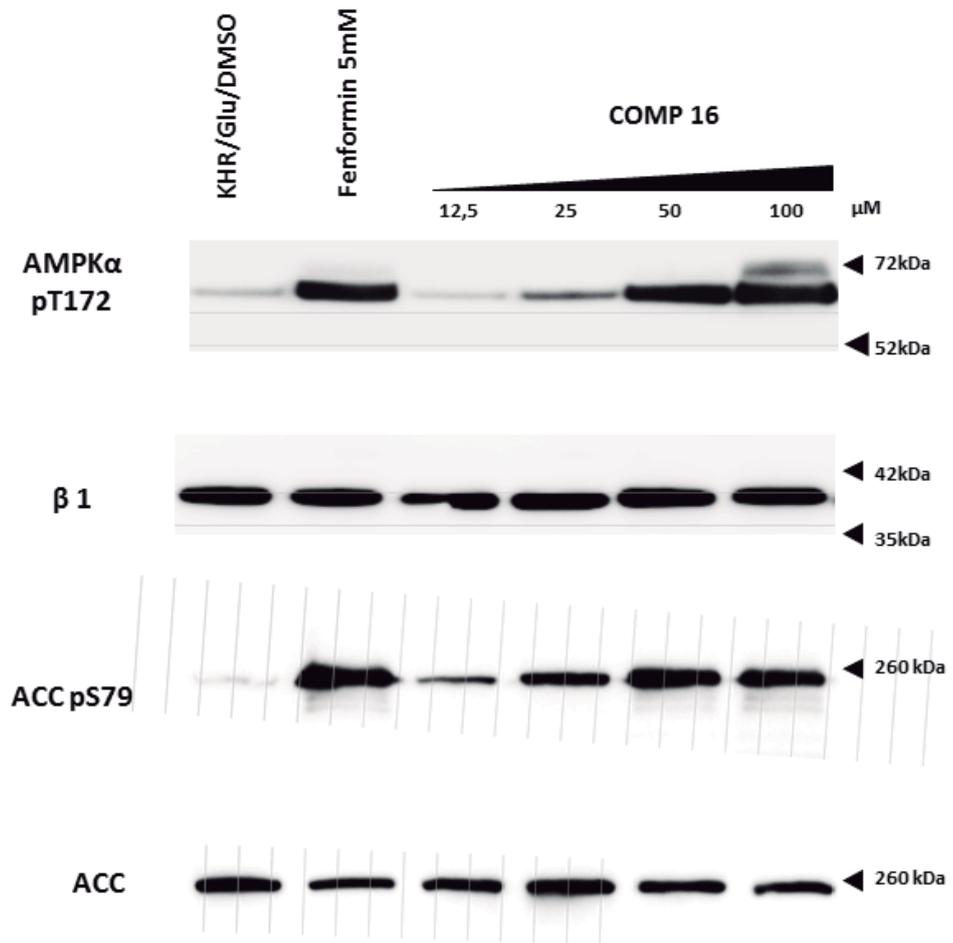


FIG.2