

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 993**

21 Número de solicitud: 201630826

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

17.06.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.12.2017

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (50.0%)**

C/ Serrano, nº 117

28006 Madrid ES y

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (50.0%)

72 Inventor/es:

CASTRO MORERA, Ana;

QUESADA SÁNCHEZ, Sergio;

DÍAZ-LAVIADA MARTURET, Inés;

RODRÍGUEZ HENCHE, Nieves;

RAMOS TORRES, Ágata y

BORT BUENO, Alicia

74 Agente/Representante:

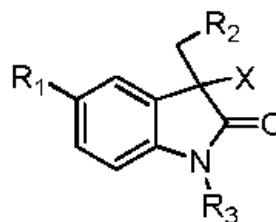
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS DE INDOLIN-2-ONA Y SU USO TERAPÉUTICO**

57 Resumen:

Derivados de Indolin-2-ona y su uso terapéutico.

Derivados de indolin-2-ona de fórmula (I), donde el significado para R_1 , R_2 , R_3 y X es el indicado en la descripción. Estos compuestos son útiles como moduladores de la enzima AMPK.



(I)

Derivados de Indolin-2-ona y su uso terapéutico

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos derivados de indolin-2-
ona. La presente invención también hace referencia al procedimiento de preparación
de dichos compuestos así como a las composiciones farmacéuticas que contienen
dichos compuestos y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por
10 AMPK, particularmente enfermedades inflamatorias, autoinmunes, cardiovasculares,
neurológicas y cáncer. Por tanto, la invención pertenece al campo de la química
farmacéutica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una quinasa de tipo serina/treonina
descrita como un sensor central del estatus energético celular. AMPK está por tanto
relacionada con un amplio número de enfermedades que suelen afectar al
metabolismo energético, incluyendo obesidad, diabetes de tipo 2, hipertensión, cáncer
y enfermedades cardiovasculares, que comportan graves alteraciones del
20 metabolismo de glucosa o lípidos y afectan severamente a la salud y calidad de vida
de los individuos afectados. Así, compuestos capaces de regular el metabolismo
energético a través de la modulación de AMPK constituyen una estrategia
prometedora para la prevención y el tratamiento de este tipo de enfermedades.

25 AMPK coordina rutas metabólicas y procesos no metabólicos con el objetivo de
regular la homeostasis energética. AMPK es activada por elevadas relaciones
AMP/ATP, que se generan tras el consumo de ATP debido a algún tipo de demanda
celular, estrés fisiológico o privación nutricional. Ello hace que AMPK sea
extremadamente sensible a las variaciones en el estado energético de la célula. A
30 nivel celular, AMPK, en su forma activa, promueve la producción de ATP mediante el
incremento de la actividad o la expresión de proteínas implicadas en el catabolismo,
mientras que conserva los niveles de ATP mediante la desactivación de rutas
biosintéticas, restituyendo así la ratio AMP/ATP [Hardie DG; Ross FA et al. 2012
Nature reviews 13: 251-262].

35

Por otro lado, la participación de AMPK en la regulación del metabolismo, no solamente celular sino de todo el cuerpo es un hecho probado. 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 músculo esquelético [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, estimula AMPK en hígado y en músculo esquelético [Yamanauchi T. et al., 2002, Nature Medicine, 8, 1288]. La activación de 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.

Dado que el metabolismo energético es esencial y está estrechamente relacionado con el resto de procesos celulares, AMPK también está relacionada con la regulación de procesos no metabólicos, como el crecimiento y el ciclo celular. Así, AMPK participa en la inhibición de la ruta PI3K/Akt/mTOR, que regula ciclo celular, crecimiento y autofagia. AMPK regula negativamente la ruta mTOR a varios niveles. Primero, AMPK fosforila y 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 privación 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 activación constitutiva de 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 AMPK por AICAR reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, dando como resultado la supresión de la proliferación en células cancerosas prostáticas. En los estados avanzados de cáncer de próstata predomina la utilización de ácidos grasos como fuente de energía observándose tanto un aumento de la lipogénesis como de la β -oxidación. En concreto se produce un aumento en la expresión y actividad de la Ácido graso sintasa (FAS) hasta el punto de que esta enzima se ha considerado como un oncogén. La inhibición de FAS suprime la

proliferación de células cancerosas e induce la muerte celular. Así, AMPK a través de su activación y de la inhibición de FAS es una diana para la terapia farmacológica de este tipo de cáncer.

5 La activación de AMPK en hígado conduce a la disminución de la expresión génica de enzimas gluconeogénicas, con lo que se reduce la producción de glucosa hepática y se mejora la homeostasis global de glucosa. Por otra parte, la inhibición directa y/o la expresión reducida de enzimas clave en el metabolismo de lípidos reduciría la síntesis de los mismos y además se incrementaría la oxidación de ácidos grasos. Esto
10 comportaría una mejora de la homeostasis de glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos en músculo esquelético, también un aumento de la sensibilidad a insulina o una disminución de la resistencia a e insulina. Por tanto, la combinación de estos efectos en Síndrome metabólico debería reducir significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

15 Además, la acción de AMPK sobre el metabolismo energético sería responsable de los efectos beneficiosos que la activación de esta quinasa tiene en el corazón, especialmente en la protección contra daños producidos en isquemia-reperfusión. También se ha visto que la activación de AMPK disminuye la hipertrofia cardíaca y el
20 riesgo de fallo cardíaco, por lo que la administración de activadores de AMPK estaría recomendada en estas patologías [Zaha VG y Young LH. 2012 Circ Res 111: 800-814].

Recientemente se ha incrementado el interés por el papel de AMPK en el desarrollo,
25 la función y el mantenimiento del sistema nervioso. Este hecho se basa en el estrecho margen entre las necesidades energéticas y la capacidad para almacenar y generar energía de las neuronas, convirtiéndolas en sistemas muy sensibles a las fluctuaciones de energía celular. En concreto, se ha descrito que la activación de AMPK juega un papel neuroprotector en diferentes enfermedades
30 neurodegenerativas. Así, su activación puede ejercer un 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].

35

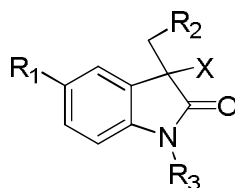
Por otra parte, AICAR ejerce un efecto antiinflamatorio atenuando la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Asimismo, AICAR atenúa la progresión de la encefalomiелitis autoinmune experimental, limitando la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, por lo que se ha sugerido que los agentes
 5 activadores de AMPK actúan como agentes anti-inflamatorios y pueden mantener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/Twitcher.[Giri S et al. 2008, J. Neurochem., 105: 1820-1833].

Por tanto, sería deseable disponer de compuestos que sean potentes moduladores de la enzima AMPK y que resulten útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades
 10 que se relacionan con la regulación de la enzima AMPK, particularmente para el tratamiento del cáncer.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

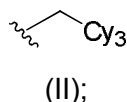
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

20 X representa hidrógeno o halógeno;

R₁ representa hidrógeno o halógeno;

R₂ representa fenilo o Cy₁, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R₄ o por un grupo R₅;

25 R₃ representa hidrógeno o un grupo de fórmula (II):



(II);

R₄ representa Cy₂;

R₅ representa hidrógeno, fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos -NR₆R₆, -NR₆COR₆ o -CO₂R₆;

30

cada R₆ independientemente representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

Cy₁ representa heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

Cy₂ representa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o aromático, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

5 Cy₃ representa fenilo o piridilo, donde Cy₃ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₇; y

cada R₇ independientemente representa halógeno o –OR₆.

10 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde X representa halógeno.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde X representa F o Cl, y preferiblemente donde X representa F.

15

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₁ representa halógeno.

20 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₁ representa F o Cl.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

25 X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F; y

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl.

30 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F; y

- 5 R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 .

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

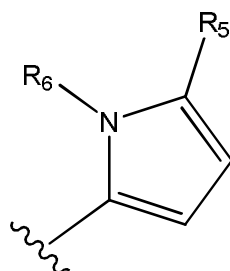
- 10 R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl; y
 R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 .

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- 15 X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;
 R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl; y
 R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente
 20 donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 .

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy_1 representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente
 25 sustituido por un grupo R_5 .

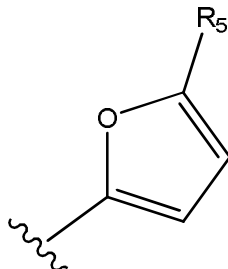
En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy_1 se selecciona de un compuesto de fórmula (III):



(III)

donde R_5 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (IV):

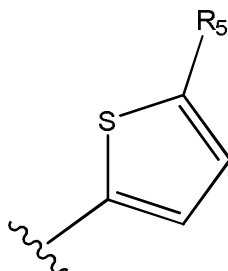


5

(IV)

donde R₅ tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (V):



10

(V)

donde R₅ tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

15

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F; y

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente

20

donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

25

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl; y

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

5

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

10

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl; y

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

15

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

20

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅; y

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅; y

30

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl;

R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente
5 donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 ; y

Cy_1 representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R_5 , y preferiblemente donde Cy_1 se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

15 R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl;

R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 ; y

Cy_1 representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R_5 , y preferiblemente
20 donde Cy_1 se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un
25 grupo $-NR_6R_6$, $-NR_6COR_6$ o $-CO_2R_6$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-CO_2R_6$.

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa fenilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

35

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F; y

R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo.

5

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl;

R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo.

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

15

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl; y

R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅; y

R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo.

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

30

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅; y

R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl;

R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 ; y

R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-CO_2R_6$, y preferiblemente donde R_5 representa fenilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl;

R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 ; y

R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-CO_2R_6$, y preferiblemente donde R_5 representa fenilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R_3 representa H.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F; y

R_3 representa H.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R_1 representa halógeno, y preferiblemente donde R_1 representa F o Cl; y

R_3 representa H.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 , y preferiblemente donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 ; y

R₃ representa H.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

5 Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V); y
R₃ representa H.

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

15

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl;

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅;

R₃ representa H; y

20

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

25

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl;

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅;

30

R₃ representa H

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

35

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl;

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅;

R₃ representa H;

5 R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo; y

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V).

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde

15 X representa halógeno, preferiblemente donde X representa F o Cl, y más preferiblemente donde X representa F;

R₁ representa halógeno, y preferiblemente donde R₁ representa F o Cl;

R₂ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y preferiblemente donde R₂ representa Cy₁ opcionalmente sustituido por un grupo R₅;

R₃ representa H;

20 R₅ representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo -CO₂R₆, y preferiblemente donde R₅ representa fenilo;

Cy₁ representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R₅, y preferiblemente donde Cy₁ se selecciona de un compuesto de fórmula (III), de un compuesto de fórmula (IV) o de un compuesto de fórmula (V);

25

R₆ representa hidrógeno o -CH₃.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₃ representa un grupo de fórmula (II).

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy₃ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₇.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₇ representa -OR₆.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R₃ representa un grupo de fórmula (III);

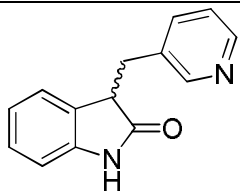
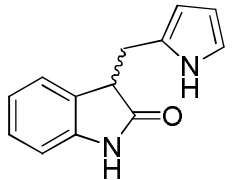
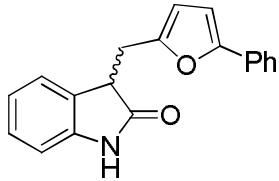
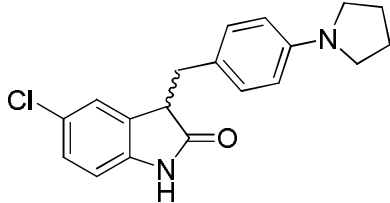
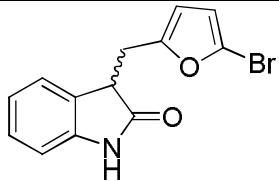
5 Cy₃ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₇; y

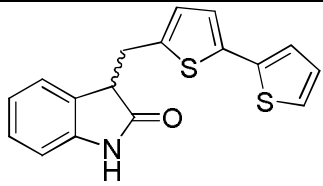
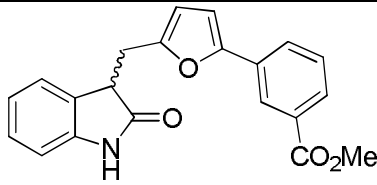
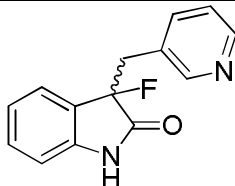
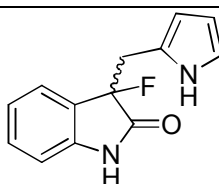
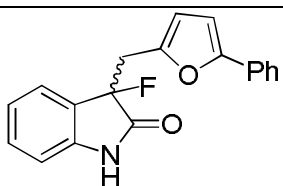
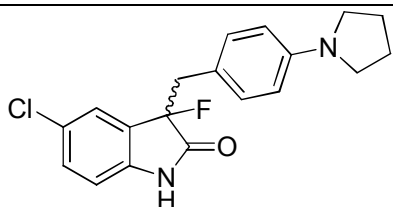
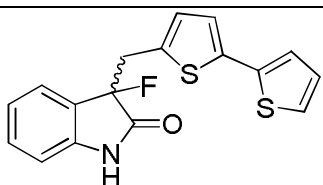
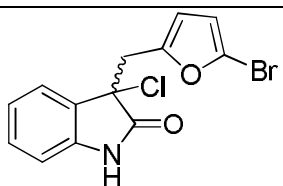
R₇ representa –OR₆.

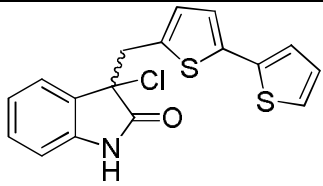
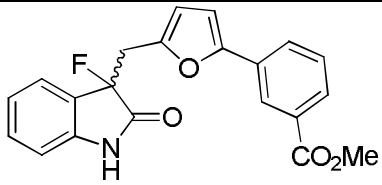
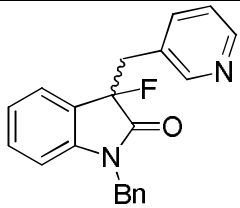
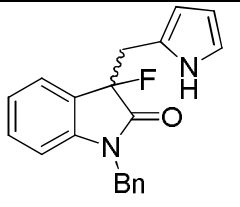
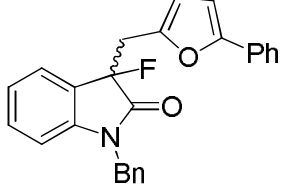
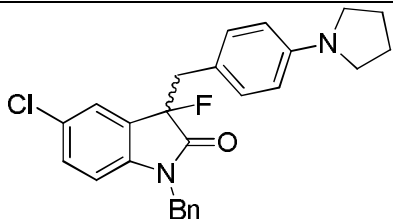
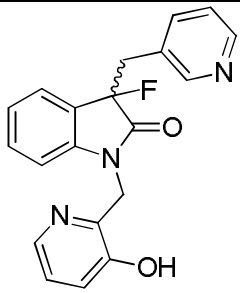
En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, donde R₆ representa hidrógeno o –CH₃.

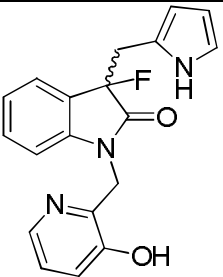
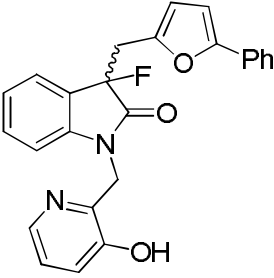
10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, seleccionado de:

Compuesto	Estructura	Nombre
2a		3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;
2b		3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
2c		3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
2d		5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
2e		3-(5-bromofuran-2-il-metil)-2-oxoindol;

2f		3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
2g		3-(5-((2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo;
3a		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;
3b		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
3c		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
3d		(<i>R</i> , <i>S</i>)-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
3e		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
3f		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-cloro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;

3g		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-cloro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
3h		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-(5-((3-fluoro-2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo;
4a		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;
4b		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
4c		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
4d		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
4e		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-1-((3-hidroxi-piridin-2-il)metil)-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;

4f		(R, S)-3-fluoro-1-((3-hidroxi piridin-2-il)metil)-3-(pirrol-2-il)metil-2-oxoindol; y
4g		(R, S)-3-((5-fenilfuran-2-il)metil)-3-fluoro-1-((3-hidroxi piridin-2-il)metil)-2-oxoindol.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, seleccionado de:

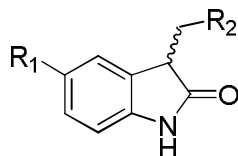
- (R,S)-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (3b);
- 5 - (R,S)-1-bencil-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (4b);
- (R,S)-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol (3d); y
- (R,S)-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (3c).

10 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente o de una composición farmacéutica tal y como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la enzima AMPK, preferiblemente donde la enfermedad se selecciona de enfermedad autoinmune, inflamatoria, cardiovascular, síndrome metabólico, neurológica y cáncer, más preferiblemente donde la enfermedad se selecciona de diabetes de tipo 1 y 2, obesidad, inflamación, 20 dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia, hipertriglicerimideia, resistencia a la insulina, epilepsia, ictus, enfermedades de Krabbe/Twitcher, alzhéimer, parkinson, huntington y cáncer, aún más preferiblemente donde la enfermedad es cáncer; y todavía más preferiblemente donde la enfermedad es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de útero y gliomas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que comprende:

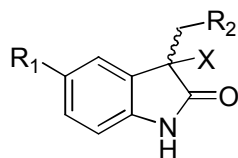
a) halogenar un compuesto de fórmula (VI):



VI

donde R₁ y R₂ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula (I); o

b) alquilar un compuesto de fórmula (I, R₃=H).



I, R₃ = H

donde R₁ y R₂ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula (I).

A lo largo de la invención, el término C₁₋₄ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

El término "halógeno" se refiere como grupo o parte de un grupo a flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos "Cy₁" y "Cy₂" independientemente se refieren a un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S. Ejemplos incluyen, entre otros, furanilo, tiofenilo y pirrol.

Cuando en las definiciones usadas a lo largo de la presente descripción para grupos cíclicos los ejemplos especificados se refieren a un radical de un anillo en términos generales, por ejemplo furanilo, tiofenilo o pirrol, se incluyen todas las posiciones de unión posibles. Así, por ejemplo, en las definiciones de Cy₁ y Cy₂ el término furanilo incluye 2-furanilo, 3-furanilo, 4-furanilo y 5-furanilo; tiofenilo incluye 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 4-tiofenilo y 5-tiofenilo; y pirrol incluye 2-pirrol, 3-pirrol, 4-pirrol y 5-pirrol.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

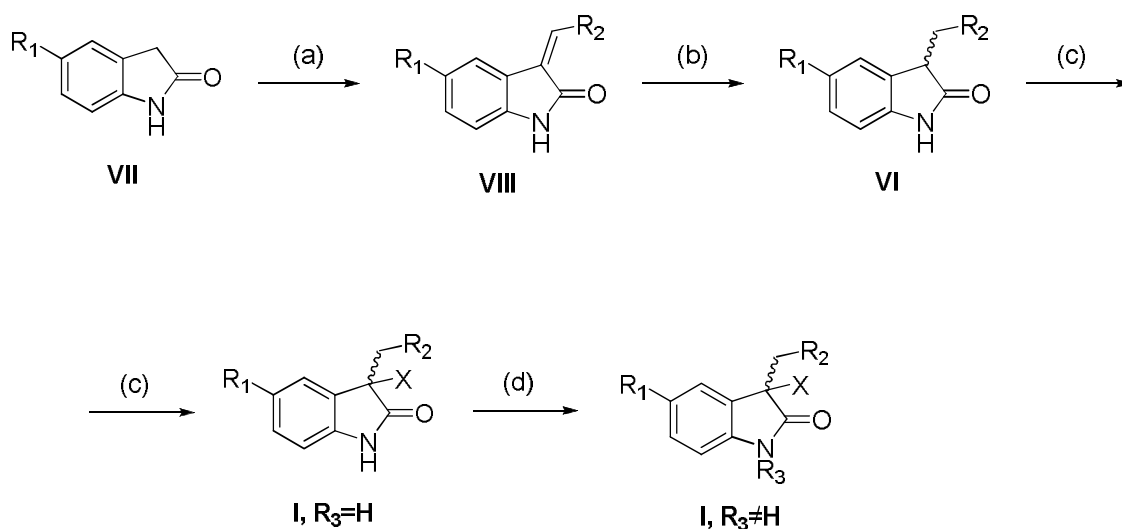
La expresión "opcionalmente sustituido por un grupo" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por 1 sustituyente situado sobre cualquier posición disponible.

Cuando en una definición de un sustituyente aparecen dos o más grupos con la misma numeración (por ejemplo $-NR_6R_6$ y $-NR_6COR_6$), esto no significa que tengan que ser idénticos. Cada uno de ellos se selecciona independientemente de la lista de posibles significados dada para dicho grupo, y por tanto pueden ser iguales o diferentes.

A lo largo de la presente descripción, el término "tratamiento" se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

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.

Los compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo el siguiente esquema 1:



Esquema 1

donde en el esquema 1, R_1 R_2 R_3 y X tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)

5

En la etapa (a) del esquema 1, tiene lugar la condensación de un derivado de 2-oxoindol de fórmula (VII) con el correspondiente aldehído para obtener un compuesto de fórmula (VIII).

10

En la etapa (b) del esquema 1, se produce la reducción del doble de un compuesto de fórmula (VIII) para dar lugar a un compuesto de fórmula (VI).

En la etapa (c) del esquema 1 tiene lugar la halogenación en posición C-3 del anillo de oxoindol para dar lugar a un compuesto de fórmula (I) donde R_3 representa H, es decir, para dar lugar a un compuesto de fórmula (I, $R_3=H$).

15

En la etapa (d) del esquema 1, se lleva a cabo la alquilación del nitrógeno heterocíclico de un compuesto de fórmula (I, $R_3=H$) para obtener un compuesto de fórmula I donde R_3 es distinto de H, es decir, un compuesto de fórmula (I, $R_3 \neq H$).

20

Algunos compuestos de fórmula (I) se pueden obtener alternativamente mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula (VI) y el reactivo correspondiente (etapa (c) del esquema 1) para dar lugar a un compuesto de fórmula (I, $R_3=H$).

25

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.

No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (I) con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula (I) por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula (I) quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo todas sus formas polimórficas ("polimorfos"), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

15

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula (I). Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

20

25

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás

30

ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal, y tópica.

10 Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes
15 como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así
20 conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con
25 medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros
30 excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol,
35 polietilenglicoles (macrogoles) y propilénglicol. Dichas composiciones pueden también

contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la
 5 administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones
 estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilén glicol, polietilén glicol o
 aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes,
 como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser
 esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como
 10 composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio
 inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias
 primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de
 fabricación.

15 Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente
 como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos
 semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila como polietilén glicoles (macrogol).

Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación
 20 tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía,
 como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles,
 polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o
 disuelto en excipientes adecuados.

25 Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse
 formulado en forma de aerosol de dónde es convenientemente liberado con el empleo
 de propelentes adecuados.

La dosificación y la frecuencia de las dosis variarán en función de la naturaleza y
 30 gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del
 paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de
 administración, entre otros factores. A título de ejemplo, un rango adecuado de
 dosificación oscila entre alrededor de 0,01 mg/Kg y alrededor de 100 mg/Kg por día,
 que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

35

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 y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG 1a y FIG 1b. Variación de la viabilidad celular de células epiteliales de próstata humana normal, PNT2, tratadas con distintas concentraciones de los compuestos durante 24 y 48 horas. Las células PNT2 se incubaron con los diferentes compuestos a las dosis y tiempos indicados tras lo cual se determinó la viabilidad celular mediante MTT. Los resultados están referidos al de las células tratadas con vehículo, tomado como 100% de viabilidad y son medias $\pm$ D.E. de tres experimentos realizados por duplicado.

15

FIG 2a y FIG 2b. Variación de la viabilidad celular de células humanas de cáncer de próstata PC-3 tratadas con distintas concentraciones de los compuestos a 24 y 48 horas. Las células PC-3 se incubaron con los diferentes compuestos a las dosis y tiempos indicados tras lo cual se determinó la viabilidad celular mediante MTT. Los resultados están referidos al de las células tratadas con vehículo, tomado como 100% de viabilidad y son medias $\pm$ D.E. de tres experimentos realizados por duplicado.

20

FIG 3a y FIG 3b. Niveles de fosforilación de AMPK enThr172 (p-AMPK), AMPK total, fosforilación de ACC en Ser79(p-ACC) y ACC total después de su tratamiento con los compuestos objeto de estudio durante 1 h a 25 μ M en células humanas de cáncer de próstata PC-3. Los niveles de β -tubulina se muestran como control de carga. La imagen es representativa de tres experimentos. A la derecha se muestran los valores de los densitometrados de las bandas.

25

FIG 4a y FIG 4b. Niveles de fosforilación de AMPK enThr172 (p-AMPK), AMPK total, fosforilación de ACC en Ser79(p-ACC) y ACC total después de su tratamiento con los compuestos objeto de estudio durante 1 h a 25 μ M, seguidos de 1mM de AICAR durante los últimos 30 minutos en células humanas de cáncer de próstata PC-3. Los niveles de β -tubulina se muestran como control de carga. La imagen es representativa de tres experimentos. A la derecha se muestran los valores de los densitometrados de las bandas.

30

35

FIG 5a y FIG 5b . Variación de la viabilidad celular de células de hepatocarcinoma humano HepG2 a distintas concentraciones de los compuestos y tiempos de incubación indicados. Las células HepG2 se incubaron con los diferentes compuestos a las dosis y tiempos indicados tras lo cual se determinó la viabilidad celular mediante MTT. Los resultados están referidos al de las células tratadas con vehículo, tomado como 100% de viabilidad y son medias $\pm$ D.E. de tres experimentos realizados por duplicado.

FIG 6a y FIG 6b. Niveles de fosforilación de AMPK enThr172 (p-AMPK), AMPK total, fosforilación de ACC en Ser79(p-ACC) y ACC total después de su tratamiento con los compuestos objeto de estudio durante 1 h a 25 μ M en células humanas de Hepatocarcinoma HepG2.

FIG. 6c y FIG 6d. Niveles de fosforilación de AMPK enThr172 (p-AMPK), AMPK total, fosforilación de ACC en Ser79(p-ACC) y ACC total después de su tratamiento con los compuestos objeto de estudio durante 1 h a 25 μ M en células humanas de Hepatocarcinoma HepG2 seguido de 1mM de AICAR durante los últimos 30 minutos.

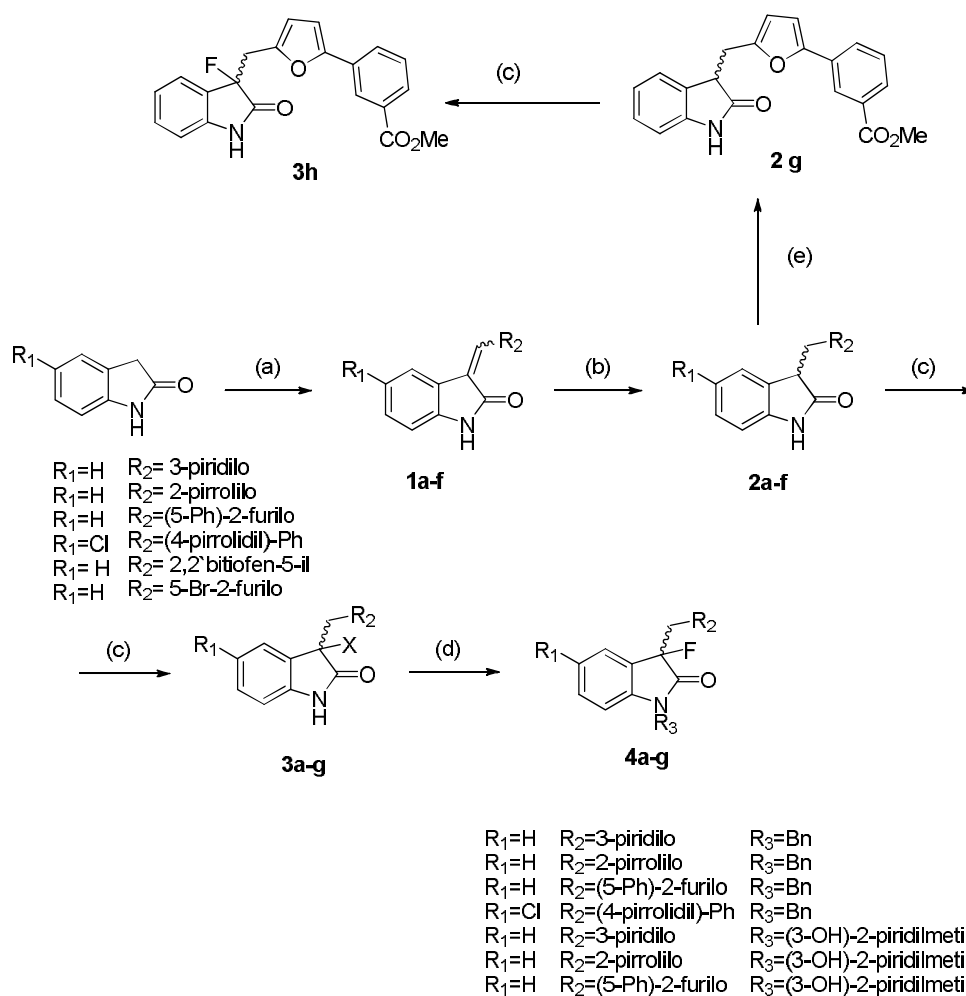
FIG 7a y FIG 7b. Niveles de fosforilación de AMPK enThr172 (p-AMPK), AMPK total, fosforilación de ACC en Ser79(p-ACC) y ACC total después de su tratamiento con los compuestos objeto de estudio durante 1 h a 25 μ M, seguidos de 5 μ M de dorsomorfina en células humanas de Hepatocarcinoma HepG2.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Procedimiento general de síntesis de los compuestos de fórmula general (3) y (4)

Los compuestos **3a-h** y **4a-g** fueron sintetizados de acuerdo con la ruta sintética que se recoge en el siguiente esquema de reacción:



- a) $R_2\text{CHO}$ (1 eq.), pirrolidina (0,1 eq.), MeOH, ref., 8 h, b) NaBH_4 (1,2 eq.), DMF anh., t.a., 2 h c) Selectfluor (1,5 eq.), MeOH, t.a., 48 h, o NCS (1,2 eq.), TEA (0,6 eq.), DCM, t.a., 1 h; d) $R_3\text{Br}$ (1 eq.), NaH (1,1 eq.), DMF anh., t.a., 25 min. 3h e) Ácido 3-metoxicarbonil-fenil borónico (1,63 eq.), Na_2CO_3 (2 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,02 eq.), isopropanol:agua 5:1, m.o., 90 °C, 70 min.

Procedimiento general de síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles (1a-f)

- A una disolución del correspondiente 2-oxoindol (1 eq.) en metanol (25 mg/mL) se añade el correspondiente aldehído (1 eq.). La mezcla se agita a reflujo durante 3h. Una vez terminada la reacción, se deja enfriar el crudo primero hasta temperatura ambiente y después a 0 °C, apareciendo un precipitado que se aísla por filtración a vacío y se lava con varias porciones de metanol a 0 °C.

(E/Z) 3-(piridin-3-il-metilen)-2-oxo-indol (1a)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles, la reacción de 2-oxoindol (621,58 mg, 4,67 mmol) con piridin-3-carboxaldehído (515 mg, 4,67 mmol), da lugar a 490 mg (47 %) de un sólido amarillo. **P.f.** 190 – 192 °C (bibl. 187 – 196 °C). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,32 (s, 1H, NH), 8,04 (s, 1H, H-Ar), 7,57 – 7,46 (m, 2H, H-Ar), 7,30 (s, 1H, H-Ar), 7,27 – 7,18 (m, 2H, H-Ar), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,83 (s, 1H), 6,43 (s, 1H). **HPLC:** *t_R* = 2,30 (99,9%). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 219,4 [M-3H]⁺.

(E/Z) 3-(pirrol-2-il-metilen)-2-oxo-indol (1b)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles, la reacción de 2-oxoindol (990 mg, 7,44 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (707,4 mg, 7,44 mmol), da lugar a 502 mg (64 %) de un sólido amarillo. **P.f.** 215 – 217 °C (bibl. 215 – 220 °C). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13,18 (s, 1H, NH), 8,07 (s, 1H, NH), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (s, 1H). **HPLC:** *t_R* = 4,74 (99 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 210,9 [M+H]⁺.

(E/Z) 3-(5-fenilfuran-2-il-metiliden)-2-oxo-indol (1c)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles, la reacción de 2-oxoindol (495 mg, 3,72 mmol) y 5-fenil-2-furaldehído (640,34 mg, 3,72 mmol), da lugar a 445 mg (46 %) de un sólido naranja. **P.f.** 230 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H, NH), 8,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-Ar), 7,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-Ar), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H, H-Ar), 7,50 – 7,23 (m, 6H, H-Ar), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-Ar). **HPLC:** *t_R* = 5,32 (99 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 288,0 [M+H]⁺.

(E/Z) 5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-benciliden]-2-oxo-indol (1d)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles, la reacción de 5-cloro-2-oxoindol (300 mg, 1,79 mmol) y 4-(1-pirrolidina)benzaldehído (313,68 mg, 1,79 mmol), da lugar a 366 mg (37 %) de un aceite amarillo. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,14 (s, 1H, NH), 9,64 (s, 2H), 7,72 – 7,52 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 4H, N-CH₂), 1,98 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H, N-CH₂-CH₂). **HPLC:** *t_R* = 3,38 (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 323,0 [M-2H]⁺.

(E, Z)-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metiliden]-2-oxoindol (1e)

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 3-metilen-2-oxoindoles, se partió de 137 mg (1,03 mmol) de 2-oxoindol y de 200 mg (1,03 mmol) de 2-2'-bitiofeno-5-carboxaldehído para dar lugar a 292 mg (92 %) de un sólido naranja. **P. f.**

265 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,70-7,62 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 3,8, 1,1 Hz, 1H), 7,37-7,17 (m, 2H), 7,15-6,97 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). **HPLC**: *t_R* = 5,59 (98%). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 310,2 [M-H]⁺.

5

(*E, Z*)-3-(5-bromofuran-2-il-metiliden)-2-oxoindol (1f)

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para este tipo de compuestos, a una disolución de 1 g (7,52 mmol) de 2-oxoindol se le añaden 1,31 g de 5-bromo-2-furaldehído (7,52 mmol), resultando de la reacción 1,45 g (67 %) de un sólido amarillo.

10 **P. f.** 230 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-Ar), 7,68 (s, 1H, NH), 7,36-7,18 (m, 2H, H-Ar), 7,11 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H, H-Ar), 6,93-6,79 (m, 2H, H-Ar), 6,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, CH). **HPLC**: *t_R* = 4,70 (95%). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 292,2 [M-2H]⁺.

15 **Procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles (2a-f)**

A una disolución del correspondiente 5-amino-3-fenil-1*H*-pirazol (1 eq.) en metanol (10 mg/mL) se añade NaBH₄ (5 eq.) durante 30 min. Finalizada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Una vez terminada la reacción, se añade un volumen de agua aproximadamente igual a la mitad del crudo y la mezcla se extrae tres veces con un volumen igual de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (2:1).

25 **3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (2a)**

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles, se parte de 3-(piridin-3-il-metilen)-2-oxo-indol (250 mg, 1,12 mmol) y NaBH₄ (212 mg, 5,56 mmol), obteniéndose 80 mg (31 %) de un sólido amarillo pálido. **P.f.** 115 – 117 °C (bibl. 139 – 142 °C). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,32 (s, 1H, NH), 8,34 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H-Ar), 8,28 (s, 1H, H-Ar), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-Ar), 7,21 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H, H-Ar), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-Ar), 6,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-Ar), 6,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar), 3,86 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H3), 3,32 – 3,24 (m, 1H, CH₂), 3,07 (dd, *J* = 13,9, 6,7 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: *t_R* = 3,76 (98 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 225,3 [M+H]⁺.

30

3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (2b)

5 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles, se parte de (pirrol-2-il-metilen)-2-oxo-indol (400 mg, 1,90 mmol) y NaBH₄ (366,96 mg, 9,51 mmol), obteniéndose 110 mg de un sólido amarillo (27 %). **P.f.** 173 – 175 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,21 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, NH), 7,30 – 7,03 (m, 4H, H-Ar), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,74 (m, 1H, H-Ar), 6,12 (m, 1H, H-Ar), 5,97 (m, 1H, H3), 3,76 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, CH₂), 3,31 – 3,21 (m, 1H, CH₂). **HPLC**: *t_R* = 3,73 (98 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 213,0 [M+H]⁺.

3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxo-indol (2c)

10 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles, se parte de 3-(5-fenilfuran-2-il-metiliden)-2-oxo-indol (500 mg, 1,74 mmol) y NaBH₄ (335,64 mg, 8,70 mmol), obteniéndose 226 mg (45 %) de un sólido naranja pálido. **P.f.** 201 – 203 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,43 (s, 1H, NH), 7,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH-C-furilo), 7,36 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH-CH-C-furilo), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-Ar), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-Ar), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-Ar), 6,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H-Ar), 6,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-Ar), 6,75 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H-Ar), 6,54 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H3), 3,83 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H, CH₂), 3,10 (dd, *J* = 15,4, 7,4 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: *t_R* = 4,92 (98 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 290,0 [M]⁺.

5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxo-indol (2d)

20 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles, se parte de 5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-benciliden]-2-oxo-indol (150 mg, 0,46 mmol) y NaBH₄ (91 mg, 2,31 mmol), obteniéndose 75 mg (50 %) de un aceite anaranjado. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-Ar), 7,43 – 7,37 (m, 2H, H-Ar), 7,31 – 7,22 (m, 2H, H-Ar), 6,64 – 6,58 (m, 2H, H-Ar), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 9,4, 7,6 Hz, 2H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,48 – 3,21 (m, 2H), 3,09 – 2,94 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,79 – 1,30 (m, 2H). **HPLC**: *t_R* = 3,40 (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 323,2 [M-2H]⁺.

3-(5-bromofuran-2-il-metil)-2-oxoindol (2e)

30 Seguido el procedimiento general para la síntesis de 3-arilmetil-2-oxoindoles, se partió de 500 mg (1,72 mmol) de 3-(5-bromofuran-2-il-metiliden)-2-oxoindol y de 76,6 mg (2,07 mmol) de borohidruro sódico, obteniendo 134 mg (27%) de un sólido blanco. **P.f.** 126 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,22 (s, 1H, NH), 7,29-7,16 (m, 1H, H-Ar), 7,08-6,75 (m, 3H, H-Ar), 6,20 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 6,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 3,77 (dd, *J* = 9,5, 4,7 Hz, 1H, CH), 3,43 (dd, *J* = 15,4, 4,6 Hz, 1H, CH₂), 2,96 (dd, *J*

= 15,3, 9,2 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: t_R = 4,40 (99,5%). **EM** (ES, modo positivo) m/z 292,1 [M]⁺.

3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol (2f)

- 5 Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 3-arilmetil-2-oxoindoles, partiendo de 200 mg (0,65 mmol) de 3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metiliden]-2-oxoindol y de 28,8 mg (0,78 mmol) de NaBH₄ se obtuvieron 54 mg (27%) de un aceite amarillo. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,19 (s, 1H, NH), 7,36-7,11 (m, 3H, H-Ar), 7,11-6,77 (m, 5H, H-Ar), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H-Ar), 3,75 (dd, J = 8,2, 4,6, 1H, CH), 3,57 (dd, 10 J = 14,9, 4,4 Hz, 1H, CH₂), 3,30 (dd, J = 14,9, 8,0 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: t_R = 5,31 (97%). **EM** (ES, modo positivo) m/z 312,0 [M-H]⁺.

Procedimiento para la síntesis de 3-(5-((2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo (2g)

- 15 A una disolución de 50 mg (0,17 mmol) de 3-(5-bromofuran-2-il-metil)-2-oxoindol (1 eq.) en isopropanol (15 mL) en un reactor sellado, se le añaden 4,8 mg (0,02 eq, 0,034 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 36,25 mg (0,34 mmol) de Na₂CO₃, disuelto en 3 mL de agua y 50,1 mg (0,28 mmol) de ácido 3-metoxycarbonil-fenil borónico. La mezcla se agita a 90 °C bajo irradiación de microondas durante 70 min. Una vez terminada la
- 20 reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae tres veces con agua. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice hexano:acetato de etilo (3:1), obteniéndose 38 mg (72%) de un sólido marrón pálido.
- 25 **P. f.** 153 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 (s, 1H, NH), 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1H, H-Ar), 7,80 (dd, J = 8,1 Hz, 2H, H-Ar), 7,40 (td, J = 7,9, 3,6 Hz, 1H, H-Ar), 7,33-7,10 (m, 2H, H-Ar), 7,04-6,82 (m, 2H, H-Ar), 6,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 6,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 3,95 (s, 3H, -OCH₃), 3,88 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H, CH), 3,55 (dd, J = 15,0, 4,5 Hz, 1H, CH₂), 3,09 (dd, J = 15,1, 9,2 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: t_R = 4,78 (97%).
- 30 **EM** (ES, modo positivo) m/z 348,4 [M-H]⁺.

Procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles (3a-d)

- A una disolución del correspondiente 3-(arilmetil)-2-oxoindoles (1 eq.) en metanol (5 mg/mL) enfriada hasta 0 °C, se añade Selectfluor (2 eq.) lentamente. La mezcla se
- 35 agita a 0 °C durante 6 – 7 h. Una vez terminada la reacción, se elimina el disolvente a

presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice hexano:acetato de etilo (1:1).

(R, S)-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (3a)

5 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (100 mg, 0,446 mmol), y Selectfluor (316 mg, 0,892 mmol), obteniéndose 22 mg de un sólido amarillo pálido (20 %). **P.f.** 107 - 110 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H6'), 8,29 (s, 1H, H2'), 7,87 (s, 1H, NH), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H4), 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H7), 3,55 (dd, *J* = 13,7, 10,6 Hz, 1H, CH₂), 3,27 (dd, *J* = 21,1, 13,6 Hz, 1H, CH₂). **HPLC:** *t_R*=1,75 (96 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 241,3 [M-H]⁺.

(R, S)-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (3b)

15 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (100 mg, 0,708 mmol) y Selectfluor (501,28 mg, 1,415 mmol), obteniéndose 20 mg de un sólido amarillo (18 %). **P.f.** 143 – 146 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (s, 1H, NH), 7,59 (dd, *J* = 5,6, 3,4 Hz, 1H, H4), 7,14 (m, 2H, H5+H6), 7,03 (dd, *J* = 5,6, 3,4 Hz, 1H, H7), 6,56 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H, H5'), 6,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H4'), 5,80 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H, H3'), 3,75 (dd, *J* = 25,2, 12,3 Hz, 1H, CH₂), 3,01 (dd, *J* = 25,2, 12,4 Hz, 1H, CH₂). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 4,84 (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 231,8 [M+H]⁺.

(R, S)-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (3c)

25 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-2-oxoindoles, se parte de 3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxo-indol (200 mg, 0,70 mmol) y Selectfluor (489,77 mg, 1,40 mmol), obteniéndose 40 mg (18 %) de un sólido amarillo. **P.f.** 215 – 218 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,85 (dd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,59 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 4H), 7,27 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 25,1, 12,4 Hz, 1H, CH₂), 3,42 (dd, *J* = 25,2, 12,4 Hz, 1H, CH₂). **HPLC:** *t_R* = 2,56 (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 306,8 [M]⁺.

30 *(R, S)-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol (3d)*

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxo-indol (50 mg, 0,15 mmol) y Selectfluor (108,40 mg, 0,30 mmol), obteniéndose 27 mg (53 %) de un aceite rojo. **¹H**

RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H3'), 7,31 – 7,05 (m, 2H, H6+H7), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H4), 6,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H4'), 3,46 (m, 2H, CH₂), 3,32 (t, J = 6,7 Hz, 4H, H7'), 2,03 – 1,92 (m, 4H, H8'). **HPLC**: t_R = 0,55 (99,9%). **EM** (ES, modo positivo) m/z 343,3 [M-H]⁺.

5

Procedimiento general para la síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles 3e y 3 h

A una disolución del correspondiente 3-(arilmetil)-2-oxoindol (1 eq.) en metanol (5 mg/mL), se añade cinconina (1.5 eq.). La mezcla se agita a t.a. durante 30 min. Tras esto, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade Selectfluor (1.5 eq.) lentamente y se agita la mezcla resultante durante 48 h más. Una vez terminada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae tres veces con agua. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice hexano:acetato de etilo (2:1).

15

(*R, S*)-3-fluoro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol (3e)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles se partió de 45 mg (0,15 mmol) de (*R, S*)-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol, de 76,8 mg (0,22 mmol) de *Selectfluor* y de 63,8 mg (0,22 mmol) de cinconina, para dar lugar a 10,4 mg (22%) de un aceite amarillo. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (s, 1H, NH), 7,32 (tt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, H-Ar), 7,17 (m, 2H, H-Ar), 7,10-7,00 (m, 2H, H-Ar), 6,95 (m, 2H, H-Ar), 6,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-Ar), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H-Ar), 3,71 (dd, J = 21,0, 14,5 Hz, 1H, CH₂), 3,48 (dd, J = 21,0, 14,6 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: t_R = 5,18 (99%). **EM** (ES, modo positivo) m/z 330,2 [M-H]⁺.

25

(*R, S*)-3-(5-((3-fluoro-2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo (3h)

Seguido el procedimiento descrito para la síntesis de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, partiendo de 45 mg (0,13 mmol) de 3-(5-((2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo, 68.9 mg (0,19 mmol) de *Selectfluor* y de 57.2 mg (0,19 mmol) de cinconina se obtienen 14 mg (31%) de un sólido blanco. **P. f.** 157 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (t, J = 1,9 Hz, 1H, H-Ar), 7,97-7,80 (m, 2H, H-Ar), 7,67-7,58 (m, 1H, H-Ar), 7,41-7,22 (m, 2H, H-Ar), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-Ar), 6,57 (t, J = 3,6 Hz, 1H, H-Ar), 6,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H-Ar), 3,93 (s, 3H, -OCH₃), 3,68 (dd, J = 18,6, 14,7 Hz, 1H, CH₂), 3,47 (dd, J = 18,6, 14,6 Hz, 1H, CH₂). **HPLC**: t_R = 4,98 (99,9%). **EM** (ES, modo positivo) m/z 366,3 [M-H]⁺.

35

Procedimiento general para la síntesis de 3-(arilmetil)-3-cloro-2-oxoindoles (3 f-g)

A una disolución de 3-(arilmetil)-2-oxoindol (1 eq.) en diclorometano (10 mL) se añade trietilamina (0.6 eq.). La mezcla se enfría a 0 °C y sobre ella se adiciona N-clorosuccinimida (1.2 eq.) disuelta en diclorometano (5 mL) lentamente. La mezcla resultante se agita durante 1h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice hexano:acetato de etilo (3:1).

(R, S)-3-cloro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (3f)

Siguiendo el procedimiento general de síntesis para los 3-(arilmetil)-3-cloro-2-oxoindoles y partiendo de 60 mg (0,21 mmol) de (R, S)-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol, de 33,7 mg de N-clorosuccinimida (0,25 mmol) y de 18 µL (0,13 mmol) de trietilamina se obtienen 50 mg de un sólido marrón pálido. **P. f.** 139-141 °C. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,98 (s, 1H, NH), 7,26 (m, 8H, H-Ar), 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-Ar), 6,28 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 5,99 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H-Ar), 3,76-3,39 (m, 2H, CH₂). **HPLC:** *t_R* = 5,26 (98%). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 324,2 [M-H]⁺.

(R, S)-3-cloro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol (3g)

Seguido el procedimiento general para la síntesis de 3-(arilmetil)-3-cloro-2-oxoindoles, se partió de 30 mg (0,10 mmol) de (R, S)-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol, de 15,44 mg (0,12 mmol) de N-clorosuccinimida y de 9 µL (0,62 mmol) de trietilamina para obtener 16 mg (48%) de un aceite marrón. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,18 (s, 1H, NH), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar), 7,26 (s, 1H, H-Ar), 7,18-7,06 (m, 2H, H-Ar), 6,99-6,89 (m, 2H, H-Ar), 6,87-6,78 (m, 2H, H-Ar), 6,58 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, H-Ar), 4,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH₂), 3,72 (d, 1H, CH₂). **HPLC:** *t_R* = 5,32 (98%). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 346,2 [M-H]⁺.

Procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles (4a-g)

A una disolución del correspondiente 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindol (1 eq) en DMF anhidra (12 mL/g) se añade NaH (1,1 eq. cuando el derivado bromado es bromuro de bencilo y 2,1 eq. cuando es hidrocloreuro de 2-bromometil-3-hidroxipiridina). Tras 10 min. a temperatura ambiente, se añade el derivado bromado correspondiente (1 eq) y

se deja agitar la mezcla el tiempo indicado en cada caso. Finalizada la reacción, se añade aproximadamente la mitad de volumen de una solución saturada de cloruro sódico, manteniendo la mezcla de reacción a 0°C. El precipitado se filtra y se lava con porciones sucesivas de solución satura de cloruro sódico. El crudo obtenido se purifica
 5 por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano: acetato de etilo (1:3).

(R, S)-1-bencil-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (4a)

Seguendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol
 10 (100 mg, 0,425 mmol), NaH (11,25 mg, 0,468 mmol) y bromuro de bencilo (28,08 mg, 0,425 mmol) agitándose durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener 30 mg de un sólido naranja (21 %). **P.f.** 115 - 118 °C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,48 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, H3''), 8,26 (s, 1H, H5''), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H7''), 7,23 – 6,93 (m, 9H, H-Ar), 6,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H7), 4,94 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H1'),
 15 4,60 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H1''), 3,68 – 3,54 (m, 1H, H1''), 3,48 – 3,31 (m, 1H, H1''). **HPLC**: *t_R* = 3,72 (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 333,2 [M-H]⁺.

(R, S)-1-bencil-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (4b)

Seguendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (50
 20 mg, 0,156 mmol), NaH (4,12 mg, 0,172 mmol) y bromuro de bencilo (26,68 mg, 0,156 mmol), agitándose durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener 10 mg de un sólido beige (15 %). **P.f.** 121 – 124 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,80 (m, 1H, H4), 7,38 – 7,11 (m, 9H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H5''), 5,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H4''), 5,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H3''), 5,53 – 5,47 (m, 1H, CH₂-Ph), 5,33 – 5,26
 25 (m, 1H, CH₂-Ph), 3,65 (dd, *J* = 25,2, 12,3 Hz, 1H, CH₂-C-F), 3,42 (dd, *J* = 25,1, 12,4 Hz, 1H, CH₂-C-F). **HPLC**: *t_R* = 3,39 (99,9 %) **EM** (ES, modo positivo) *m/z* 323,1 [M+2H]⁺.

(R, S)-1-bencil-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (4c)

Seguendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (40 mg, 0,13 mmol), NaH (3,43 mg, 0,143 mmol) y bromuro de bencilo (22,26
 30 mg, 0,13 mmol), agitándose durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener 20 mg (39 %) de un sólido amarillo. **P.f.** 170 – 173 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,74 (*J* = 6,4 Hz, 1H, H4), 7,69 – 7,14 (m, 13H), 6,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H4'),

6,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H3'), 6,01 (m, 1H, CH₂-Ph), 5,23 (m, 1H, CH₂-Ph), 3,63 (dd, $J = 25,2, 12,3$ Hz, 1H, CH₂-C-F), 3,45 (dd, $J = 25,1, 12,4$ Hz, 1H, CH₂-C-F). **HPLC**: $t_R = 5,38$ (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) m/z 398,3 [M+H]⁺.

(R, S)-1-bencil-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol (4d)

- 5 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol (50 mg, 0,145 mmol), NaH (3,83 mg, 0,160 mmol) y bromuro de bencilo (24,8 mg, 0,145 mmol), agitándose durante 15 minutos a temperatura ambiente para obtener 30 mg de un aceite naranja (47 %). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H, H6), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H7), 7,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H4), 7,29 - 7,20 (m, 5H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H3''), 5,73 (m, 1H, CH₂-Ph), 5,24 (m, 1H, CH₂-Ph), 3,89 (m, 2H, H6''), 3,70 - 3,56 (m, 3H), 2,98 (m, 1H, CH₂-CF), 2,20 - 2,11 (m, 2H, H7''), 1,73 - 1,61 (m, 2H, H7''). **HPLC**: $t_R = 4,69$ (98 %). **EM** (ES, modo positivo) m/z 432,2 [M-2H]⁺.
- 10

15 *(R, S)-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (4e)*

- Siguiendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol (100 mg, 0,3 mmol), NaH (15,12 mg, 0,63 mmol) e hidrocloreuro de 2-bromometil-3-hidroxipiridina (80,67 mg, 0,3 mmol) agitándose durante 2,5 horas a temperatura ambiente para obtener 4 mg (9 %). **P.f.** 172 - 175 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,40 - 8,33 (m, 2H), 8,30 (d, $J = 4,9$, 1H, H6'), 7,76 (t, $J = 8,1$, 1H, H4''), 7,34 - 7,16 (m, 7H), 5,87 (s, 1H, OH), 5,55 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, CH₂-piridina), 5,29 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, CH₂-piridina), 3,69 (dd, $J = 25,1, 12,5$ Hz, 1H, CH₂-CF), 3,11 (dd, $J = 25,1, 12,5$ Hz, 1H, CH₂-CF). **HPLC**: $t_R = 4,96$ (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) m/z 355,4 [M+5H]⁺.
- 20
- 25

(R, S)-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-3-(pirrol-2-il)metil-2-oxoindol (4f)

- Siguiendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-(arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol (10 mg, 0,043 mmol), NaH (2,3 mg, 0,091 mmol) e hidrocloreuro de 2-bromometil-3-hidroxipiridina (11,53 mg, 0,043 mmol), agitándose durante 2 horas a temperatura ambiente para obtener 3 mg (21 %). **P.f.** 123 °C. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,24 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, H6'), 8,00 (s, 1H, NH), 7,68 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 1H, H4), 7,38 - 7,06 (m, 5H), 6,56 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H, H5''), 6,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H4''), 5,89 - 5,80 (m, 2H), 5,46 (s, 2H, CH₂-piridina), 3,72 (dd, $J = 25,2, 12,3$ Hz, 1H,
- 30

CH₂-CF), 3,43 (dd, $J = 25,2, 12,4$ Hz, 1H, CH₂-CF). **HPLC**: $t_R = 4,95$ (99,9 %). **EM** (ES, modo positivo) m/z 341,3 [M+3H]⁺.

(R, S)-3-((5-fenilfuran-2-il)metil-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-2-oxoindol (4g)

Seguendo el procedimiento general de síntesis de derivados N-sustituídos de 3-
 5 (arilmetil)-3-fluoro-2-oxoindoles, se parte de 3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol (15 mg, 0,049 mmol), NaH (2,59 mg, 0,102 mmol) e hidrocloreuro de 2-bromometil-3-hidroxipiridina (13,17 mg, 0,049 mmol), agitándose durante 2 horas a temperatura ambiente para obtener 6 mg (30 %) de un aceite naranja. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,27 (dd, $J = 5,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 1H),
 10 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, CH₂-piridina), 5,75 (s, 1H, OH), 5,50 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, CH₂-piridina), 3,76 (dd, $J = 25,2, 12,4$ Hz, 1H, CH₂-CF), 3,47 (dd, $J = 25,3, 12,4$ Hz, 1H, CH₂-CF). **HPLC**: $t_R = 3,88$ (95 %). **EM** (ES, modo positivo) m/z 412,1 [M-2H]⁺.

Ejemplo 2

Líneas celulares

Las células PNT2 (Sigma, St Louis, MO, USA), PC-3 (ATCC CRL-1435) y HepG2 (ATCC, HB-8065) fueron crecidas de manera rutinaria en frascos de cultivo con RPMI
 20 1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) (Gibco BRL; Escocia, Reino Unido) en presencia de 1% de solución de antibiótico (penicilina G 100 UI/ml, sulfato de estreptomicina 100 μ g/ml y anfotericina B 0,25 μ g/ml de Invitrogen; Paisley, UK) y se mantuvieron a 37°C en un ambiente húmedo y con un 5% de CO₂.

Determinación de la viabilidad celular.

25 Después de la incubación con los compuestos 3b, 4b, 3c y 3d a dosis comprendidas entre 1 y 100 μ M durante 24 y 48 horas, se añadieron 100 μ L de MTT (Bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazol) durante 1 h, y el precipitado formado se solubilizó con 200-500 μ L isopropanol. Posteriormente se midió la absorbancia a 570 nm con un espectrofotómetro de placas (ELX 800 Bio-Tek Instruments, INC).

30 Los resultados obtenidos indican que los compuestos 4b y 3c inhiben la viabilidad de las células de próstata y de HCC (Figuras 1a, 1b, 2a, 2b, 5a y 5b), siendo el compuesto 3cel más potente y eficaz, especialmente frente a las células tumorales. Se calcula una IC₅₀ para el compuesto 3c en las células tumorales de próstata PC-3 de 12 μ M (Figura 2a y 2b).

Ejemplo 3**Inmunodetección de proteínas**

Para la obtención de proteínas, se levantaron las células de la placa con tampón de
 5 homogeneización (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, triton X100, Na_3VO_4 1 mM, β -glicerofosfato
 10 mM, NaF 5 mM, leupeptina 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, aprotinina 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, PMSF 0,1 mM) mediante
 raspado en hielo. Posteriormente, las muestras se dejaron a 4°C durante 15 min.
 Inmediatamente después se centrifugaron a 12000 g durante 10 min a 4°C, recogiendo
 el sobrenadante. Las muestras (20 μg de proteínas) se sometieron a electroforesis en
 10 geles de acrilamida/bisacrilamida en condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE) al
 10% o 15 %, utilizando un tampón de electroforesis compuesto por Tris 25 mM, pH
 8,3, Glicina 0,2 M y SDS 0,1%. Se utilizaron marcadores de bajo peso molecular de
 Lonza Group Ltd (Basilea, Suiza), detectando posteriormente la proteína de interés
 mediante Western blot, El análisis densitométrico de las bandas obtenidas en las
 15 placas fotográficas se realizó con el programa Scion Image (Scion Corporation,
 Maryland, USA). Los anticuerpos primarios p-AMPK α 1-thr172, p-ACC-ser79 AMPK,
 ACC y β -tubulina fueron obtenidos de Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA).
 Como anticuerpos secundarios se han utilizado los siguientes anticuerpos conjugados
 con peroxidasa: IgG anti-mouse de Sigma (St. Louis, USA), IgG anti-rabbit de Cell
 20 Signaling (Cell Signaling Technology, MA, USA).

Se incuban las células PC-3 con los diferentes compuestos a una dosis de 25 μM
 durante 1h, y se determinan los niveles de las proteínas fosforiladas y totales. Se
 comprueba que los compuestos 4b y 3d producen inhibición de la fosforilación de
 25 AMPK y de uno de sus sustratos más típicos, ACC (Figura 3a y 3b). Sin embargo, con
 el compuesto 3c se produce un notable aumento de la fosforilación de AMPK que se
 corresponde con un aumento de ACC (Figura 3a). Esto indica que in vivo el
 compuesto 3c se comporta como activador de AMPK en células de próstata.
 Curiosamente esto se correlaciona con una mayor eficacia en el efecto
 30 antiproliferativo.

En presencia del activador de AMPK AICAR, este efecto se mantiene y la fosforilación
 de AMPK y de ACC está incluso por encima de la producida por el AICAR solo (Figura
 4a y 4b). Los compuestos 4b y 3d se siguen comportando como inhibidores incluso en
 35 presencia de AICAR (Figura 4a y 4b).

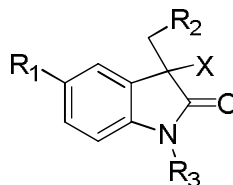
En cambio, en las células de carcinoma hepatocelular, todos los compuestos se comportan como inhibidores tanto en ausencia como en presencia de AICAR (Figura 6a, 6b, 6c y 6d).

- 5 El efecto inhibidor de AMPK de los compuestos 4b, 3c y 3d, en células de carcinoma hepatocelular se suma al del inhibidor de AMPK, dorsomorfina. En las células HepG2 tratadas con estos compuestos y con dorsomorfina se observa una inhibición de la fosforilación de AMPK y de la de ACC superior a la producida por dorsomorfina sola (Figura 7a y 7b).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

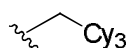
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X representa hidrógeno o halógeno;

R₁ representa hidrógeno o halógeno;

R₂ representa fenilo o Cy₁, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo R₄, y donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R₄ o por un grupo R₅;

R₃ representa hidrógeno o un grupo de fórmula (II):



(II);

R₄ representa Cy₂;

R₅ representa hidrógeno, fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos -NR₆R₆, -NR₆COR₆ o -CO₂R₆;

cada R₆ independientemente representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

Cy₁ representa heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

Cy₂ representa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o aromático, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

Cy₃ representa fenilo o piridilo, donde Cy₃ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₇; y

cada R₇ independientemente representa halógeno o -OR₆.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde X representa halógeno.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde X representa F o Cl.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X representa F.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R_1 representa halógeno.

5 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_1 representa F o Cl.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R_4 .

10

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_2 representa Cy_1 opcionalmente sustituido por un grupo R_5 .

15

9. El compuesto según la reivindicación 8, donde Cy_1 representa un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S opcionalmente sustituido por un grupo R_5 .

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-NR_6R_6$, $-NR_6COR_6$ o $-CO_2R_6$.

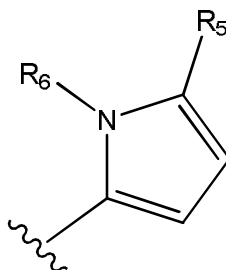
20

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R_5 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-CO_2R_6$.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R_5 representa fenilo.

25

13. El compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde Cy_1 se selecciona de un compuestos de fórmula (III):

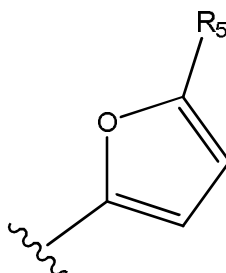


(III)

30

donde R_5 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

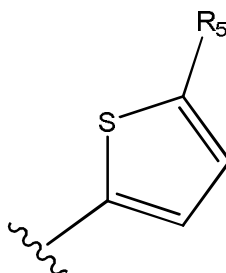
14. El compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde Cy_1 se selecciona de un compuestos de fórmula (IV):



(IV)

- 5 donde R_5 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

15. El compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde Cy_1 se selecciona de un compuestos de fórmula (V):



(V)

- 10 donde R_5 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

- 15 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R_3 representa H.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R_3 representa un grupo de fórmula (II).

20

18. El compuesto según la reivindicación 17, donde Cy_3 representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_7 .

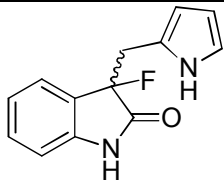
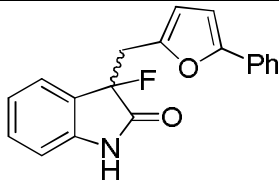
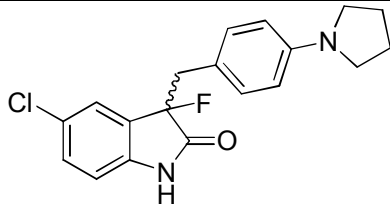
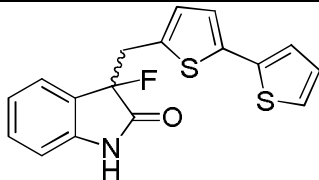
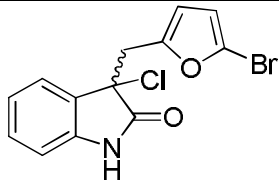
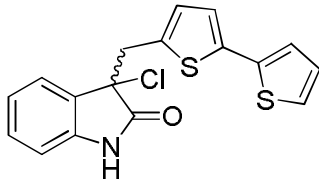
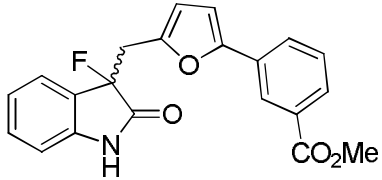
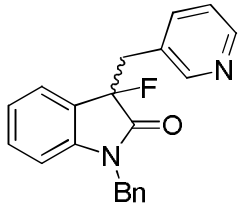
19. El compuesto según la reivindicación 18, donde R_7 representa $-OR_6$.

25

20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde R_6 representa hidrógeno o $-CH_3$.

21. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

Compuesto	Estructura	Nombre
2a		3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;
2b		3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
2c		3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
2d		5-cloro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
2e		3-(5-bromofuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
2f		3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
2g		3-(5-((2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo;
3a		(R, S)-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;

3b		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
3c		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
3d		(<i>R</i> , <i>S</i>)-5-cloro-3-fluro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
3e		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
3f		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-cloro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
3g		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-cloro-3-[(2, 2'-bitiofen)-5-il-metil]-2-oxoindol;
3h		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-(5-((3-fluoro-2-oxoindolin-3-il)metil)furan-2-il)benzoato de metilo;
4a		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;

4b		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(pirrol-2-il-metil)-2-oxoindol;
4c		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-3-fluoro-3-(5-fenilfuran-2-il-metil)-2-oxoindol;
4d		(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-bencil-5-cloro-3-fluoro-3-[(4-pirrolidin-1-il)-bencil]-2-oxoindol;
4e		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-3-(piridin-3-il-metil)-2-oxoindol;
4f		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-3-(pirrol-2-il)metil-2-oxoindol; y
4g		(<i>R</i> , <i>S</i>)-3-((5-fenilfuran-2-il)metil)-3-fluoro-1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)-2-oxoindol.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

23. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o de una composición farmacéutica según la reivindicación 22, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la enzima AMPK.
24. El uso según la reivindicación 23, donde la enfermedad se selecciona de autoinmune, inflamatoria, cardiovascular, síndrome metabólico, neurológica y cáncer.
25. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24, donde la enfermedad se selecciona de diabetes de tipo 1 y 2, obesidad, inflamación, dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, epilepsia, ictus, enfermedades de Krabbe/Twitcher, alzhéimer, parkinson, huntington y cáncer.
26. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, donde la enfermedad es cáncer.
27. El uso según la reivindicación 26, donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de útero y gliomas.

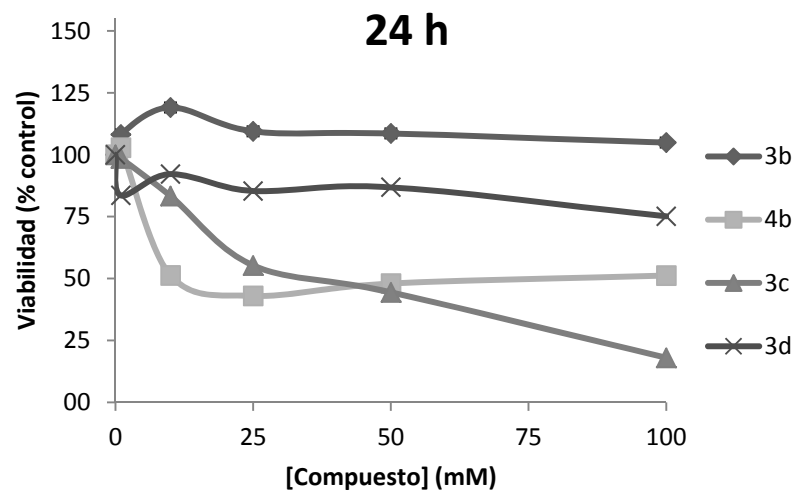


Fig. 1a

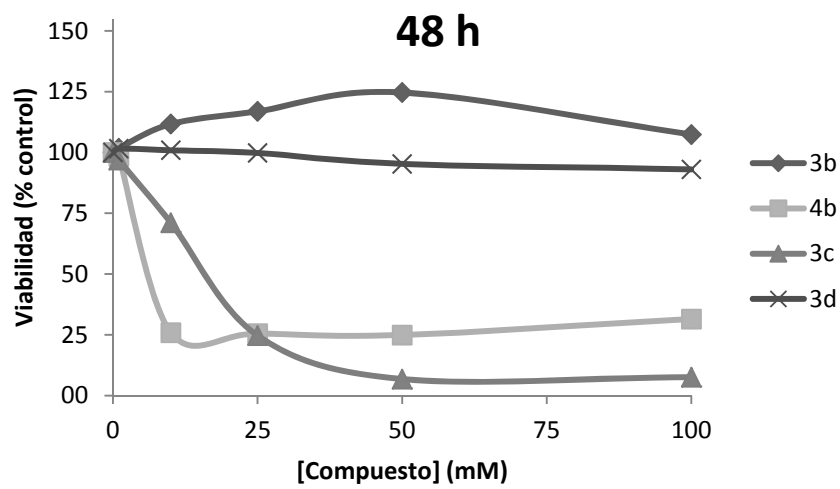


Fig. 1b

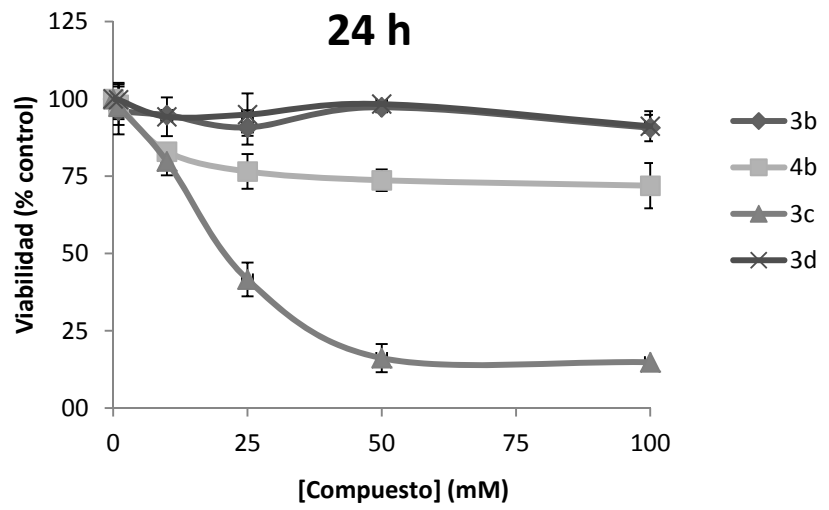


Fig. 2a

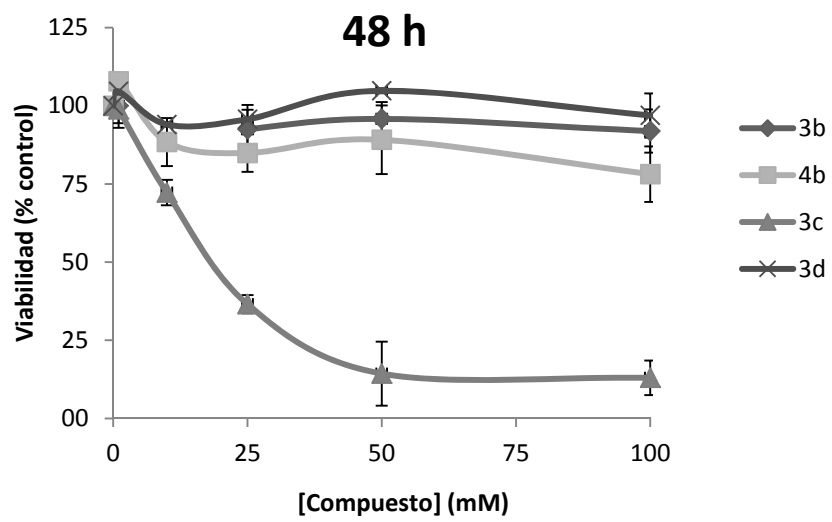


Fig. 2b

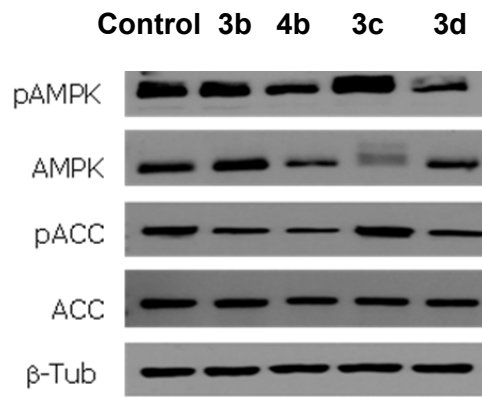


Fig. 3a

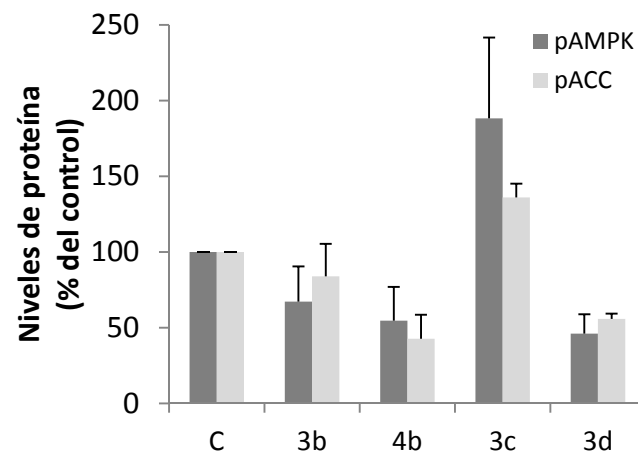


Fig. 3b

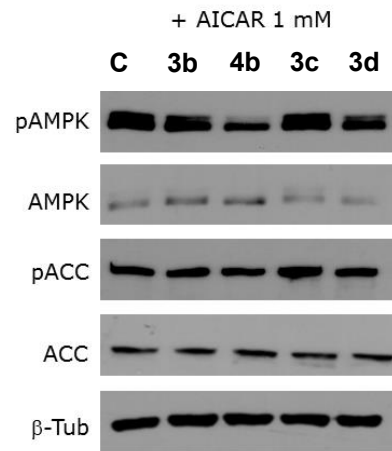


Fig. 4a

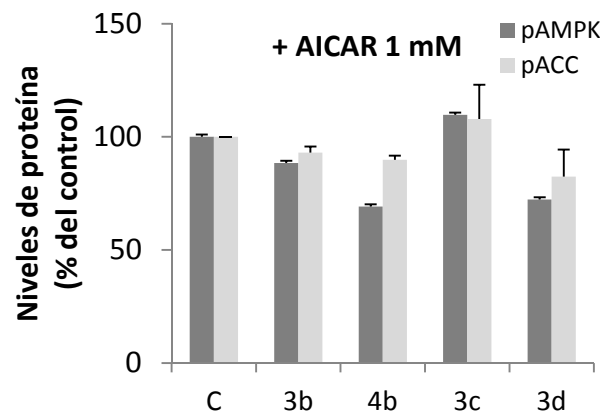


Fig. 4b

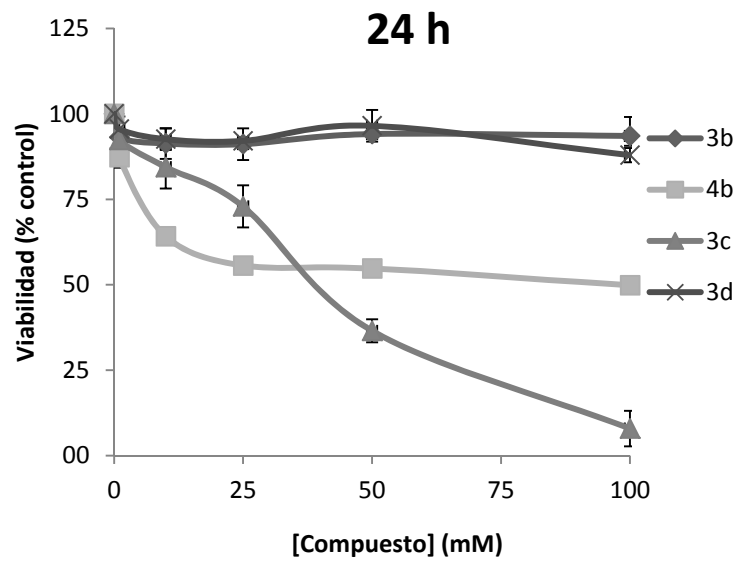


Fig. 5a

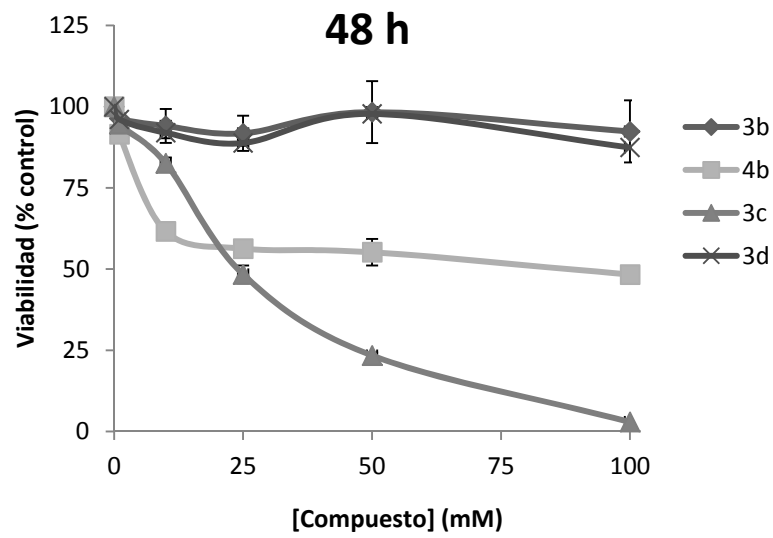


Fig. 5b

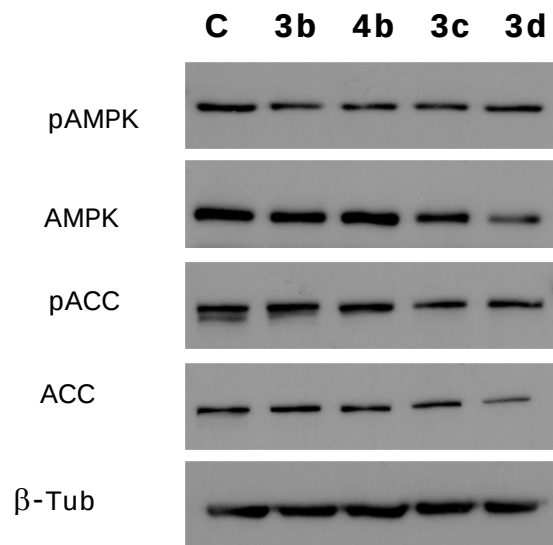


Fig. 6a

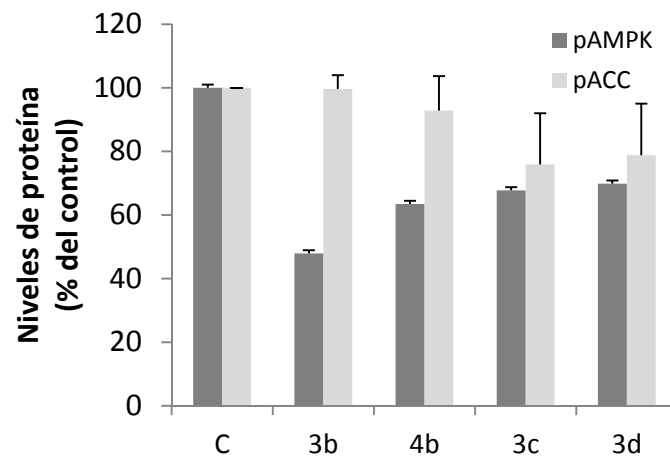


Fig 6b

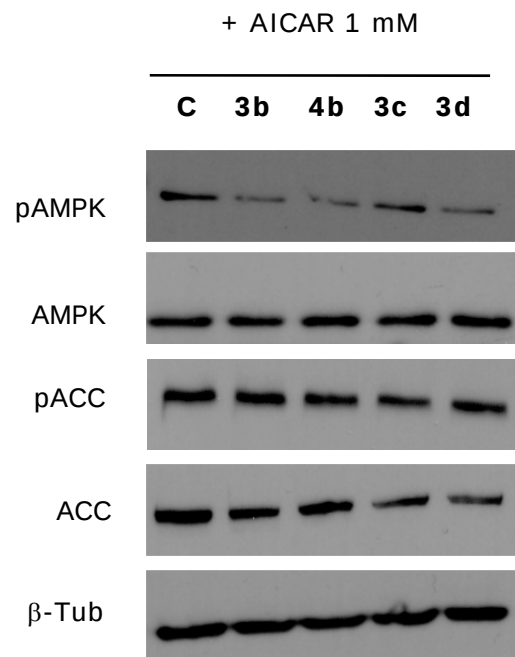


Fig. 6c

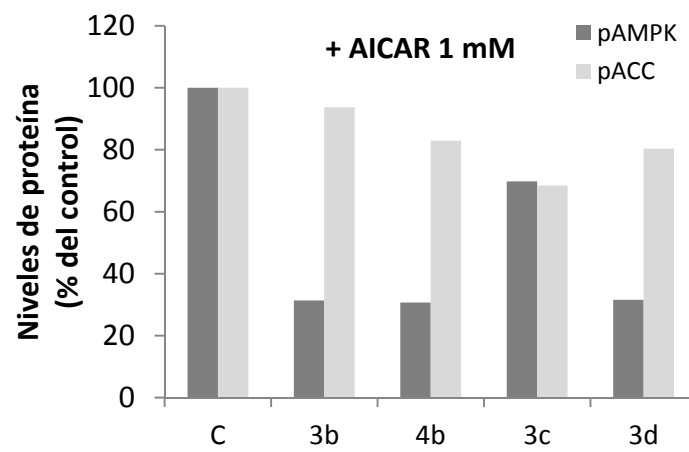


Fig 6d

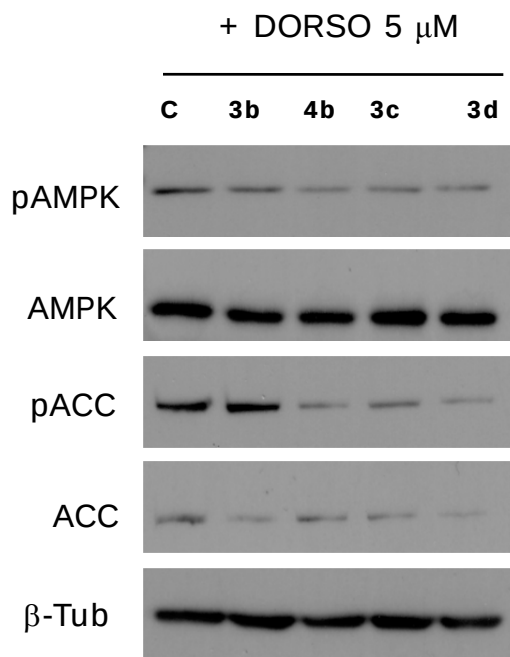


Fig. 7a

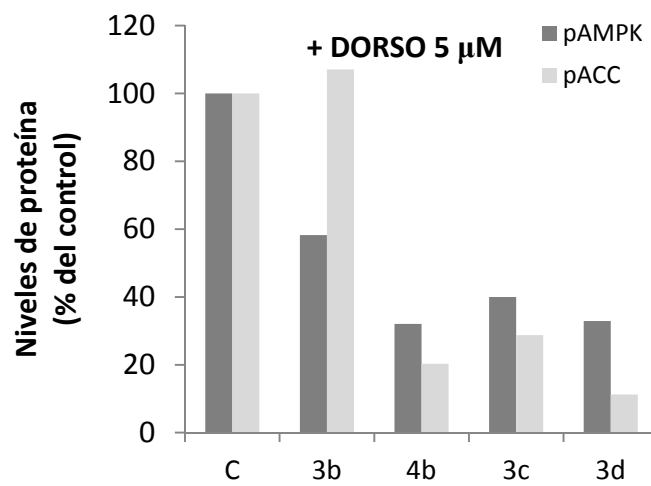


Fig 7b



- ②① N.º solicitud: 201630826
②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.06.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D209/34** (2006.01)
A61K31/404 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Base de datos REGISTRY en Chemical Abstracts. Compuestos con RN 1402737-34-1, 1402737-33-0, 1398681-70-3, 1398681-69-0, 3515-47-7, 1402737-32-9	1-21
A	WO 2015/091937 A1 (SANOFI) 25/06/2015, resumen, reivindicaciones	1-27
A	WO 2011/069298 A1 (HOFFMANN-LAROCHE) 16/06/2011, resumen, reivindicaciones	1-27
A	K Laderoute et al. SU11248 (SUNITINIB) DIRECTLY INHIBITS THE ACTIVITY OF MAMMALIAN 5'-AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE (AMPK). 2010, Vol. 10, Páginas 68-76	1-27

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.09.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.09.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 22-27	SI
	Reivindicaciones 1-21	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 22-27	SI
	Reivindicaciones 1-21	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Base de datos REGISTRY en Chemical Abstracts. Compuestos con RN 1402737-34-1, 1402737-33-0, 1398681-70-3, 1398681-69-0, 3515-47-7, 1402737-32-9	2012
D02	WO 2015/091937 A1 (SANOFI)	25.06.2015
D03	WO 2011/069298 A1 (HOFFMANN-LAROCHE)	16.06.2011
D04	K Laderoute et al. SU11248 (SUNITINIB) DIRECTLY INHIBITS THE ACTIVITY OF MAMMALIAN 5?-AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE (AMPK). Vol. 10, Páginas 68-76	2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere (reivindicaciones 1-20) a los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, en la reivindicación 21 se concretan las estructuras de varios de estos compuestos, la reivindicación 22 a la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y las reivindicaciones 23-27 a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la enzima AMPK.

El documento D1 divulga varios compuestos de Chemical Abstracts cuyas fórmulas estarían incluidas en la fórmula general (I) por lo que afecta a la novedad de las reivindicaciones 1-21 de la solicitud ya que están divulgados con anterioridad.

Los documentos D2, D3 y D4 divulgan estructuras derivadas de 2-oxoindol, en D2 el indol está sustituido en la posición 3 por doble enlace y en D3 por un ciclopropilo, y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con AMPK, estos documentos no afectan a la novedad y actividad inventiva de las reivindicaciones 22-27 de la solicitud puesto que son estructuras distintas de la fórmula (I) y no es posible deducir de manera evidente del estado de la técnica que los compuestos de la solicitud sean capaces de actuar como inhibidores de la kinasa AMPK siendo necesario disponer de los correspondientes resultados experimentales para comprobarlo.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-21 carecen de novedad y las reivindicaciones 22-27 son nuevas e inventivas según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.