

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/013115 A1

(43) Fecha de publicación internacional
23 de enero de 2014 (23.01.2014) **WIPO | PCT**

- (51) **Clasificación Internacional de Patentes:**
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4192* (2006.01)
- (21) **Número de la solicitud internacional:** PCT/ES2013/070487
- (22) **Fecha de presentación internacional:** 8 de julio de 2013 (08.07.2013)
- (25) **Idioma de presentación:** español
- (26) **Idioma de publicación:** español
- (30) **Datos relativos a la prioridad:** P201231137 19 de julio de 2012 (19.07.2012) ES
- (71) **Solicitantes:** **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE** [ES/ES]; Avenida del Saler, 16, E-46012 Valencia (ES).
- (72) **Inventores:** **MESSEGUER PEYPOCH, Ángel**; Instituto de Química Avanzada de Catalunya (IQAC), Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **ALFONSO RODRÍGUEZ, Ignacio**; Instituto de Química Avanzada de Catalunya (IQAC), Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **CORREDOR SÁNCHEZ, Miriam**; Instituto de Química Avanzada de Catalunya (IQAC), Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **PÉREZ PAYA, Enrique**; Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), Jaime Roig, 11, E-46010 Valencia (ES). **ORZAEZ CALATAYUD, Mar**; Fundación de la
- Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe, Avenida del Saler, 16, E-46012 Valencia (ES).
- (74) **Mandatario:** **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).
- (81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:**
— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) **Title:** BETA-LACTAM APAF-1-INHIBITOR COMPOUNDS

(54) **Título :** COMPUESTOS BETA-LACTÁMICOS INHIBIDORES DE APAF1

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds for the prevention and/or treatment of disorders caused by apoptotic cell death or for the prevention of degenerative processes caused by apoptotic cell death, by means of the inhibition of apoptotic peptidase activating factor 1 (APAF1).

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a compuestos para la prevención y/o tratamiento de trastornos causados por muerte celular por apoptosis o para la prevención de procesos degenerativos causados por la muerte celular por apoptosis, a través de la inhibición del factor de activación de la peptidasa apoptótica 1 (APAF1, Apoptotic Peptidase Activating Factor 1).



WO 2014/013115 A1

COMPUESTOS BETA-LACTÁMICOS INHIBIDORES DE APAF1.

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a compuestos para la prevención y/o tratamiento de trastornos causados por muerte celular programada o apoptosis a través de la inhibición del factor de activación de la peptidasa apoptótica 1 (APAF1).

10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La apoptosis, o muerte celular programada, es un fenómeno fisiológico complejo implicado en el mantenimiento de la homeostasis celular. La apoptosis está regulada por múltiples mecanismos celulares de control y muchas patologías tienen su base en una disfunción de la apoptosis. Así, un exceso de apoptosis conduce a procesos de necrosis tisular (p.e. muerte de cardiomiocitos en los casos de infarto de miocardio), mientras que una apoptosis excesivamente inhibida conlleva la supervivencia celular ilimitada (p.e. procesos neoplásicos). Los componentes celulares que regulan la apoptosis se encuentran en un constante equilibrio dinámico en una célula sana y su regulación depende tanto de estímulos celulares internos (por ejemplo, inducción de la replicación del DNA cuando la célula entra en división celular) como externos (por ejemplo, hormonas y factores de crecimiento). En algunas condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, anoxia en células de órganos que deben ser transplantados, tratamiento con sustancias tóxicas) la apoptosis está incrementada y las células mueren en exceso, imposibilitando la funcionalidad del tejido afectado y comprometiendo en algunos casos su supervivencia.

35

Los mecanismos moleculares de inducción de la apoptosis inducen una cascada de señalización que activa una familia de cisteína aspartil proteasas denominadas caspasas,

conocidas también como efectores de la apoptosis. Para que éstas puedan activarse es necesaria la formación de un complejo molecular denominado apoptosoma. El apoptosoma es un complejo multiproteico holoenzimático formado por el factor de activación de la proteasa apoptótica 1 (APAF1, Apoptotic Peptidase Activating Factor 1) activado por citocromo-c, dATP y la procaspasa-9. Se ha demostrado que la inhibición de APAF1 inhibe la formación del complejo apoptosoma y que ello provoca una inhibición de la apoptosis (medida a través de la activación de caspasas). En ensayos celulares en los que se ha inducido apoptosis mediante compuestos químicos o por hipoxia, se ha observado un incremento de la supervivencia de las células cuando éstas han sido previamente tratadas con inhibidores de apoptosis.

Se han descrito numerosos procesos patológicos en los que está implicada la apoptosis como pueden ser el daño cerebral producido tras una isquemia cerebral, traumatismos, daño en médula espinal, meningitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, esclerosis múltiple, afecciones relacionadas con priones, infarto de miocardio, así como otras formas de enfermedades crónicas o agudas de corazón. También en el proceso de extracción y transplante de un órgano, sus células están sometidas a una situación de hipoxia que puede desembocar en la muerte celular comprometiendo la viabilidad y funcionalidad del órgano. En el mercado existen soluciones de transporte de órganos que exclusivamente aportan entornos tamponados y estériles, pero no contienen moléculas activas que impidan la muerte celular por apoptosis. Por otra parte, una variedad de procesos inflamatorios tienen como consecuencia la mortalidad de células por vía apoptótica y entre el repertorio de soluciones terapéuticas para controlar esta pérdida de células no se encuentran compuestos específicos que actúen directamente como inhibidores de la apoptosis. También se ha constatado que numerosos procesos de

neurodegeneración celular se producen con intervención decisiva de la vía apoptótica, sin que se hayan aplicado hasta el momento soluciones que tengan una acción protectora definida sobre esta vía de muerte celular programada. También se ha relacionado con estados patológicos relacionados con hepatitis alcohólica y otras posibles aplicaciones se pueden relacionar con tratamientos de alopecia.

10 La identificación de inhibidores del proceso de muerte celular por apoptosis puede ser de gran relevancia como alternativas terapéuticas en una amplia variedad de patologías y disfunciones de órganos. Así, se han diseñado inhibidores que actúan a distintos niveles de la cascada
15 apoptótica como son factores de transcripción, quinasas, reguladores de la permeabilización de la membrana mitocondrial e inhibidores de la familia de las caspasas. Sin embargo, dado que la formación del apoptosoma es una etapa clave en el inicio la cascada apoptótica y la
20 consecuente activación de las caspasas, la inhibición de la activación de APAF1 puede tener un mayor impacto sobre la inhibición de la activación de las caspasas y por tanto de la apoptosis.

25 Por otra parte, investigaciones recientes destacan el papel que APAF-1 puede tener en otros procesos implicados con la mitocondria, con las rutas de inflamación o con la propia regulación de mecanismos celulares distintos de la apoptosis.

30 Existen indicios en la literatura científica sobre las implicaciones terapéuticas de la inhibición de APAF1. Así, la transducción en un modelo animal de Parkinson de un dominante negativo de APAF1 mediante adenovirus, mostró ser
35 más eficaz que los inhibidores de Caspasa-1 existentes en el mercado. Recientemente la sobreexpresión de la proteína específica inhibidora de APAF1 (specific APAF1 inhibitory

protein - AIP) mostró actividad protectora frente daño cerebral inducido por isquemia (Gao et al Stroke 2010; 41)

Por otra parte, el documento WO2007060524 describe
5 compuestos derivados de [1,4]diazepan-2,5-diona que actúan como inhibidores de la apoptosis, así como a los procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso médico. Mientras que el documento WO2011012746 describe compuestos derivados de 2,5-
10 piperazinediona, capaces de inhibir APAF1, también se describe su uso como principios activos farmacéuticos para la prevención y/o el tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis.

15

Por tanto, actualmente existe la necesidad de obtener nuevos compuestos inhibidores de APAF1 más potentes, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la
20 apoptosis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

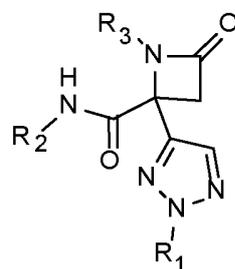
La presente invención se refiere a una nueva familia de
25 compuestos beta-lactámicos de fórmula general (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, a través de la inhibición de APAF1.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una familia de compuestos de fórmula general (I) que poseen actividad como
35 inhibidores de APAF1.

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



(I)

10

y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente entre H, (C1-15 C10)alquilo, (C2-C10)alquenilo, (C0-C3)alquilo-arilo, (C0-C3)alquilo-heteroarilo, (C0-C3)alquilo-cicloalquilo y (C0-C3)alquilo-heterociclo no aromático,

donde los grupos (C1-C10)alquilo, (C2-C10)alquenilo, (C0-20 C3)alquilo-arilo, (C0-C3)alquilo-heteroarilo, (C0-C3)alquilo-cicloalquilo y (C0-C3)alquilo-heterociclo no aromático pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, OR4, OCF3, SH, SR4, N3, NH2, NR4R5, NHCOR4; 25 COOH, COOR4, OCOR4, NO2, CN, COR4, CONR4R5, SO2NH2, NHSO2CH3, arilo, heteroarilo y heterociclo no aromático, donde R4 y R5 se seleccionan independientemente entre hidrogeno, (C1-C5)alquilo, (C2-C5)alquenilo, (C0-30 C3)alquilo-arilo, (C0-C3)alquilo-heteroarilo, (C0-C3)alquilo-cicloalquilo y (C0-C3)alquilo-heterociclo no aromático.

Los términos "(C1-C10)alquilo, (C1-C5)alquilo y (C0-35 C3)alquilo" se refieren, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 5 o de 0 a 3, respectivamente, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo,

etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tercbutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

El término "(C2-C10)alquenilo" se refiere a radicales de
5 cadenas hidrocarbonadas no cíclicas, lineales o
ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o
más enlaces insaturados, y que están unidos al resto de la
molécula por un enlace simple, por ejemplo, vinilo, 1-
propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo o 1,3-butadienilo.
10

El término "cicloalquilo" se refiere, en la presente
invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de
3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado,
y que solo consiste en átomos de carbono e hidrogeno. Son
15 ejemplos de cicloalquilo los siguientes: ciclopropilo,
ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo.

El término "arilo" se refiere en la presente invención a un
sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene
20 átomos de anillo de carbono, que tienen de entre 5 a 10
eslabones. Los arilos preferidos son sistemas de anillo
aromático monocíclicos o bicíclicos. Son ejemplos de arilo,
pero sin limitarse, el fenilo, naftilo, indenilo,
fenantrilo o antracilo, preferiblemente fenilo. El término
25 "(C0-C3)alquilo-arilo" se entiende que comprende: arilo,
(C1-C3)alquilo-arilo, y aún más preferentemente $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -
arilo y $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CH}(\text{arilo})_2$, donde el (C0-C3)alquilo-arilo
está sustituido por un arilo en el grupo alquilo.

30 El término "heterociclo" se refiere, en la presente
invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico
conteniendo de 3 a 10 miembros que puede estar saturado o
parcialmente insaturado (referido como "heterociclo no
aromático" en el ámbito de esta memoria) o puede ser
35 aromático (referido como "heteroarilo" en el ámbito de esta
memoria), y que consiste en átomos de carbono y al menos un
heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en
nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8

miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico o bicíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidilo, azepinilo, indolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo y similares.

Algunos de los compuestos de formula (I) de la presente invención pueden tener uno o más centros estereogénicos. La presente invención abarca todos los posibles estereoisómeros no solo sus mezclas racémicas sino también sus isómeros óptimamente activos. La obtención de un único enantiómero puede conseguirse mediante alguno de los procedimientos comúnmente empleados, por ejemplo, por resolución de la mezcla racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis quirral, resolución enzimática, biotransformación o resolución cromatográfica.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir las sales de adición de ácidos, tales como mesilatos, fumaratos, clorhidratos, citratos, maleatos o tartratos. También pueden formarse sales fisiológicamente aceptables con ácidos inorgánicos como son los ácidos sulfúrico o fosfórico. Asimismo, pueden formarse sales de tipo básico de un metal alcalino, como por ejemplo el sodio, o de un metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de

funciones con carga y de la valencia de los cationes y aniones.

En una realización particular de la invención, R1 es (C1-
5 C3)alquilo-arilo.

En otra realización particular de la invención, R2 es (C1-
C6)alquilo o (C1-C3)alquilo-arilo.

En otra realización particular de la invención, R3 es (C1-
C3)alquilo-arilo, (C1-C3)alquilo-heteroarilo, CH₂-
10 CH(arilo)₂ o CH₂-CH₂-CH(arilo)₂.

De acuerdo con otro modo de realización preferente
adicional, el compuesto de fórmula (I) tal como se ha
definido anteriormente se selecciona de la lista que
15 consiste en:

N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2*H*-1,2,3-
triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-
carboxamida

20 *N*-Bencil-2-(2-bencil-2*H*-1,2,3-triazo-4-il)-1-(4-
fluorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

2-(2-Bencil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-(tert-butil)-1-(2,4-
diclorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

25 *N*-Bencil-2-(2-bencil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1-(2-
tiofen-2-il)etil)azetidina-2-carboxamida

N-Bencil-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-
30 (4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

N-(Tert-butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-
il)-1-(4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

35 *N*-(Tert-butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-
il)-4-oxo-1-(4-trifluorometoxi)bencil)azetidina-2-
carboxamida

N-Bencil-(2-(2,4-diclorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

5 *N*-(Tert-butil)-1-(3,3-difenilpropil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

10 *N*-(Tert-butil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como principio activo farmacéutico, en particular para uso en la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis donde la condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis se selecciona entre preservación de órganos o células, en particular transplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección o hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington, Parkinson, enfermedad de Kennedy o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias.

35

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento

destinado a la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, en particular una de las condiciones mencionadas anteriormente.

5

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de un individuo u órgano que padece o es susceptible de padecer una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis

10

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más compuestos que sean útiles para la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, tal como preservación de órganos o células, en particular transplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección o hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington, Parkinson, enfermedad de Kennedy o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias.

25

30

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables. Es asimismo objeto de la presente invención, el

35

uso de un compuesto de fórmula general (I) para la preparación de una composición farmacéutica.

Según otra realización preferida, la composición
5 farmacéutica se presenta en una forma adaptada a la administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica o inhalada.

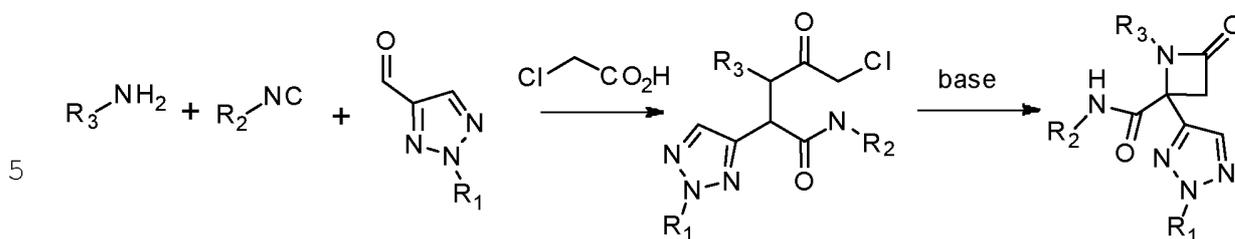
10 Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis mediante su actividad como inhibidores de APAF1.

15

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado a los comúnmente entendidos por una persona experta en el campo de la invención. Métodos y materiales
20 similares o equivalentes a los aquí descritos pueden ser usados en la práctica de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados siguiendo distintos métodos conocidos para cualquier
25 persona experta en el campo de la síntesis orgánica, en particular por los procedimientos generales que se presentan en los esquemas siguientes. Los materiales de partida para los métodos preparativos están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante métodos
30 de la literatura. A menos que se indique lo contrario, los grupos R1, R2 y R3, tienen el significado descrito en la fórmula general (I).

De manera general, los compuestos de fórmula (I) pueden
35 obtenerse a partir de los métodos y esquemas descritos a continuación:



El método general para la obtención de los compuestos (I) comporta una reacción de tipo multicomponente de Ugi entre una amina primaria **2** (R_3-NH_2), un isonitrilo **3** (R_2-NC), un aldehído triazólico **4** y el ácido cloroacético para dar lugar a un aducto intermedio **5** que contiene los tres puntos de diversidad incorporados y que por ciclación en medio básico genera la familia de compuestos deseados **1** (I).

15

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, pasos o estereoisómeros de los compuestos involucrados. 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.

20

EJEMPLOS

25

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los investigadores que pone de manifiesto la efectividad de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención.

30

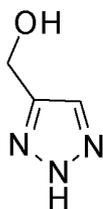
Ejemplos de síntesis química

EJEMPLO 1. Síntesis de los compuestos de fórmula I

35 1. Síntesis de los aldehídos 4.

i) Preparación del 4-hidroximetil-2H-1,2,3-triazol (7)

5



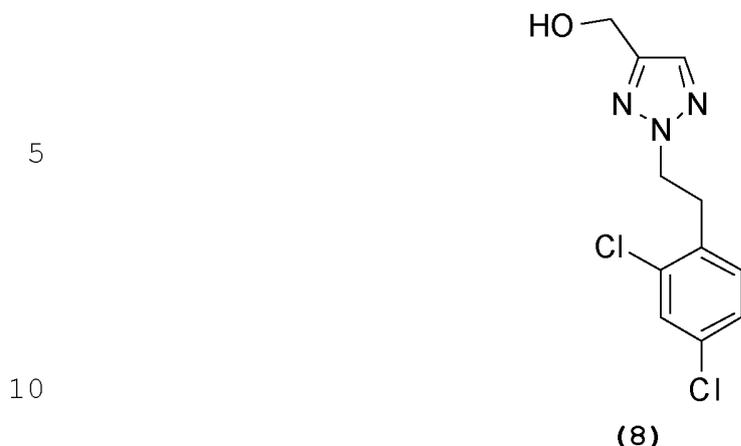
(7)

Una mezcla de formaldehído al 37% en agua (3.8 mL, 50 mmol), ácido acético glacial (428 μ L, 7.5 mmol), y 1,4-dioxano (3.8 mL) se agitó durante 15 min a 20 $^{\circ}$ C. La mezcla se trató con azida sódica (488 mg, 7.5 mmol), seguido de la adición de alcohol propargílico (292 μ L, 5.0 mmol). En este punto el pH de la mezcla de reacción fue de 6.5. Tras agitar durante 10 min se añadió ascorbato sódico (176 mg, 1.0 mmol, 20mol %) y una solución de sulfato de cobre (II) (45 mg, 0.25 mmol, 5mol %) en 204 μ L de agua. La nueva mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 20 $^{\circ}$ C, se diluyó con agua (15 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). La fracción acuosa se concentró al vacío y el residuo se trató directamente con 20 mL de NaOH 2 M, agitando 20 horas a 20 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2M y se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color azul que se extrajo con metanol. El residuo obtenido tras la eliminación del disolvente correspondió con el alcohol triazólico deseado, que se utilizó sin ninguna purificación ulterior

1 H-RMN (MeOD, 500 MHz): δ (ppm) 7.74 (s, 1H, H1), 4.71 (s, 2H, H2).

30

ii) Obtención de 2-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroximetil-2H-1,2,3-triazol (8)

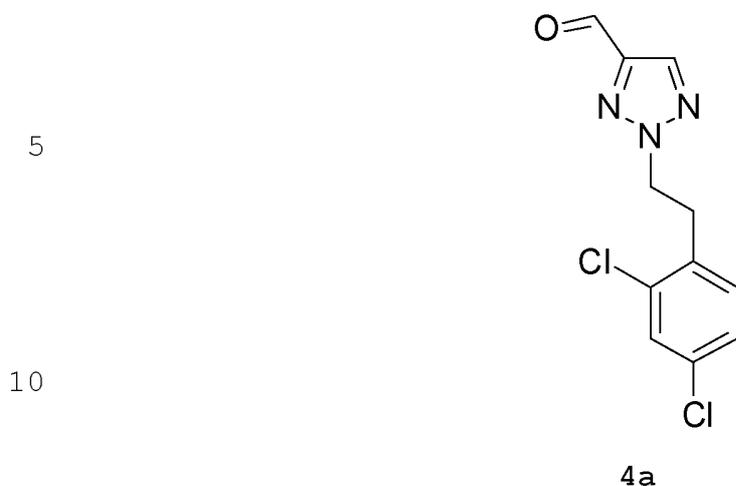


El triazol **7** (2 mmol), disuelto en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF), se calentó a 60 °C y se trató con una solución de tosilato de *O*-(2,4-diclorofenetilo) (863 mg, 2.5 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) y carbonato sódico (212 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 60 °C. El crudo de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y la solución se lava con agua (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 15 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido tras la evaporación del disolvente orgánico rindió una mezcla de compuestos. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre silicagel eluyendo con una mezcla hexano/acetato para obtener 112 mg (0.41 mmol, 21%) del producto **8**.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 7.56 (s, 1H, H3), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H8), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H10), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H11), 4.75 (s, 2H, H1), 4.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H4), 3.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H5), 2.2 (s, 1H, OH). HRMS para C₁₁H₁₁Cl₂N₃O: Calculado: 272.0357 (M+H)⁺; encontrado: 272.0350.

35

iii) Obtención de 2-(2,4-diclorofenetil)-4-formil-2*H*-1,2,3-triazol (**4a**)



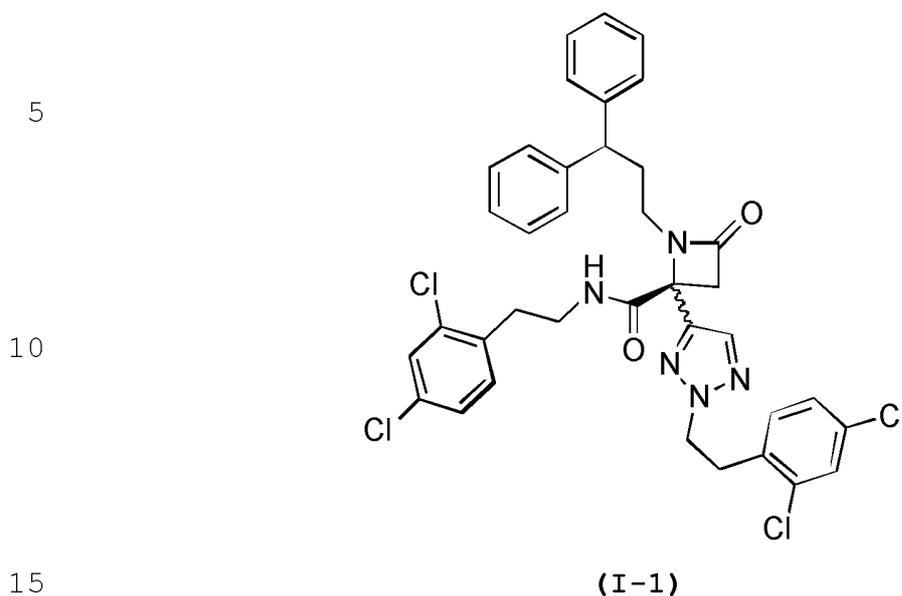
Una solución del triazol **8** (112.4 mg, 0.4 mmol) y ácido 2-
15 iodoxibenzoico (173.5 mg, 0.6 mmol) en acetato de etilo (4 mL) se agitó durante 4 horas a reflujo. El crudo de reacción se enfrió obteniendo un sólido que se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico al 5% (2 x 10 mL) y con una solución
20 saturada de cloruro sódico (2 x 10 mL). La fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida para rendir el aldehído deseado **4a** como un sólido de color amarillo pálido (94 mg, 0.35 mmol, 85%).

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 10.09 (s, 1H, H1), 8.07 (s, 1H, H3), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H8), 7.14 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, H10), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H11), 4.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H4), 3.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H5). HRMS para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: Calculada: 270.0201 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; encontrada: 270.0203.

2. Obtención de los compuestos de fórmula I

35 **Ejemplo 1.1. N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-1)**



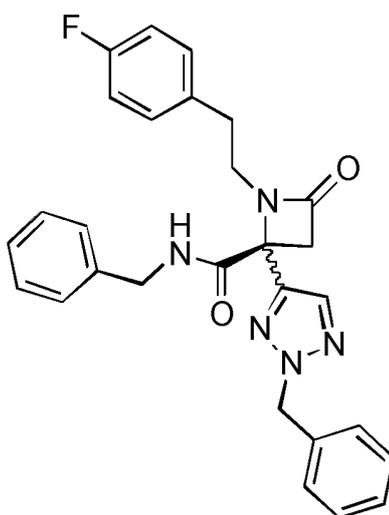
Una solución del triazol aldehídico **4a** (94 mg, 0.35 mmol) en metanol (0.1 mL) se trató con 3,3-difenilpropilamina (66 μ L, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó 6 horas a 20 °C (control por ^1H -RMN). A continuación se añadió una solución de isocianuro de 2,4-diclorofenetilo (69 mg, 0.35 mmol) en 0.1 mL de metanol y una solución de ácido cloroacético (33 mg, 0.35 mmol) en 0.1 mL de metanol, y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató, sin ninguna purificación intermedia, con una solución de hidróxido potásico (20 mg, 0.35 mmol) en 2 mL de metanol, agitando la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con mezclas de hexano:acetato de etilo, para obtener el compuesto **I-1** (48 mg, 0.07 mmol, 19%) en forma de sólido incoloro.

35 ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 6H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 6.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 4.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H₃), 3.54 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H). HRMS para C₃₇H₃₄Cl₄N₅O₂: Calculada: 720.1467 (M+H)⁺; encontrada: 720.1453.

Aplicando el mismo procedimiento general, se pueden obtener los siguientes análogos sustituyendo las correspondientes aminas, isocianato y triazol.

Ejemplo 1.2. N-Bencil-2-(2-bencil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-fluorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-2)



(I-2)

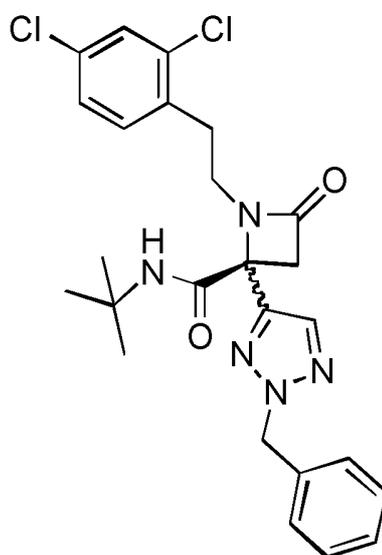
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.59 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 8H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H, NH), 5.54 (s, 2H), 4.42 (dd, $J = 14.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 14.8, 6$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (m, 1H). HRMS para C₂₈H₂₇FN₅O₂: Calculada: 484.2149 (M+H)⁺; encontrada: 484.2122.

Ejemplo 1.3. 2-(2-Bencil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(tert-butil)-1-(2,4-diclorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-3)

5

10

15



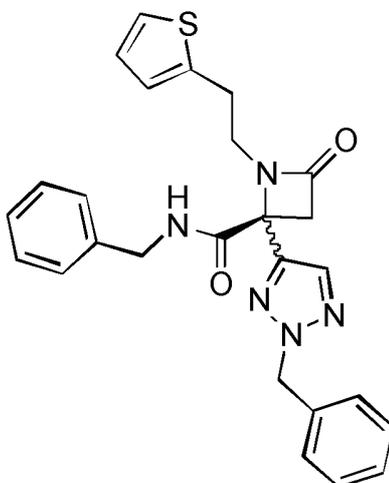
(I-3)

¹H-RMN : (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H, NH), 5.55 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.28 (s, 9H). HRMS para C₂₅H₂₈Cl₂N₅O₂: Calculada: 500.162 (M+H)⁺; encontrada: 500.1600.

Ejemplo 1.4. *N*-Bencil-6-(2-bencil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1-(2-tiofen-2-il)etil)azetidina-2-carboxamida (I-4)

30

35



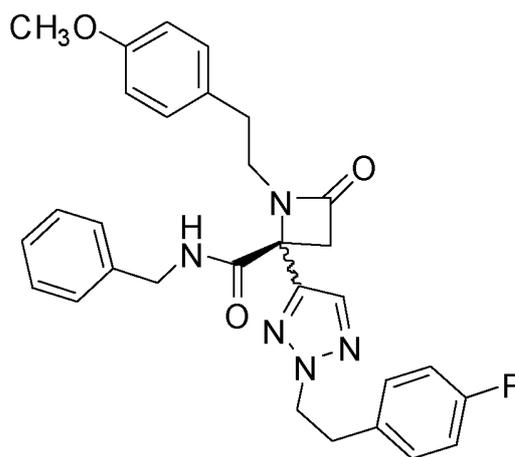
(I-4)

^1H -RMN: (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.60 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, $J = 5$, 1 Hz),, 6.8 (dd, $J = 5$, 3.4 Hz), 6.79 (dd, $J = 3.4$, 1 Hz, 5 1H), 6.75 (t, $J = 6$ Hz, 1H, NH), 5.54 (s, 1H), 4.44 (dd, $J = 14.8$, 6 Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 14.8$, 6 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 1H). HRMS para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: Calculada: 472.1807 (M+H) $^+$; encontrada: 472.1794.

10

Ejemplo 1.5. N-Bencil-2-(2-(4-fluorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-5)

15

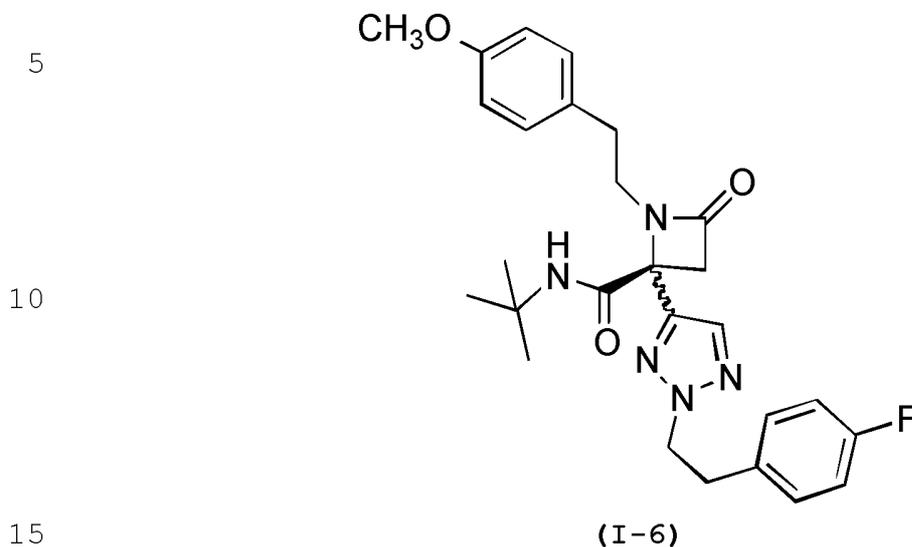


25

(I-5)

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm): 7.62 (s, 1H, H8), 7.31 (m, 2H, H19), 7.29(m, 1H, H20), 7.14 (m, 2H, H18), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H10), 7.03 (m, 2H, H14), 6.9 (m, 2H, H15), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H11), 6.34 (m, 1H, NH), 4.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H5), 4.36 (dd, $J = 14.9$, 6.4 Hz, 1H, H7), 4.13 (dd, $J = 14.9$, 5.7 Hz, 1H, H7), 3.71 (s, 3H, Me), 3.41 (m, 1H, H4), 3.32 (s, 2H, H2), 3.20 (t, 2H, H6), 3.06 (m, 35 1H, H4), 2.99 (m, 1H, H3), 2.79 (m, 1H, H3). HRMS para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$: Calculada: 528.2411 (M+H) $^+$; encontrada: 528.2410.

Ejemplo 1.6. *N*-(Tert-butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-6)

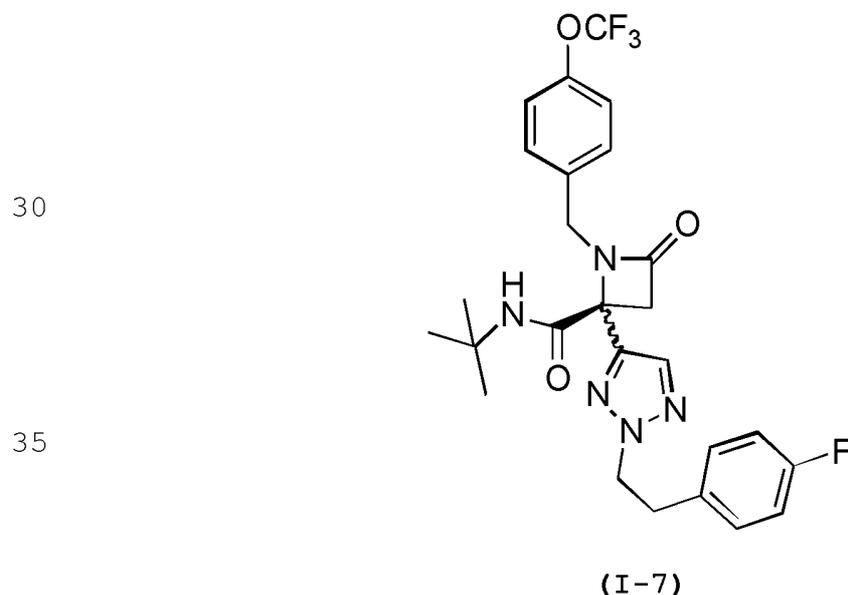


$^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm): 7.55 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.91 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H, NH), 4.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.34 (q, $J = 14.5$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 (m, 2H). HRMS para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_3$: Calculada: 494.2567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; encontrada: 494.2561.

20

Ejemplo 1.7. *N*-(Tert-butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1-(4-trifluorometoxi)bencil)azetidina-2-carboxamida (I-7)

25



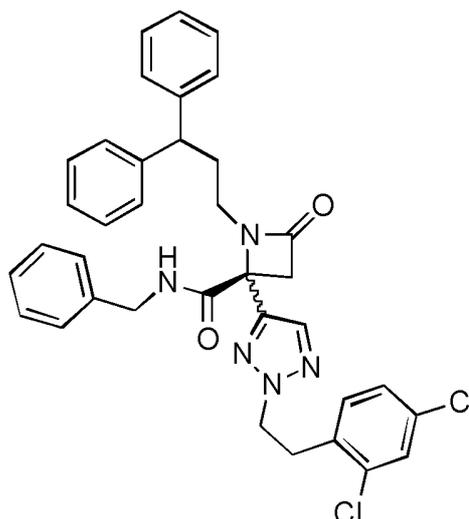
^1H -RMN: (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.60 (s, 1H, H7), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.8 (s, 1H, NH), 4.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.08 (s, 9H). HRMS para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: Calculada: 534.2128 (M+H) $^+$; encontrada: 534.2111.

10

Ejemplo 1.8. N-Bencil-(2-(2,4-diclorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-8)

15

20



25

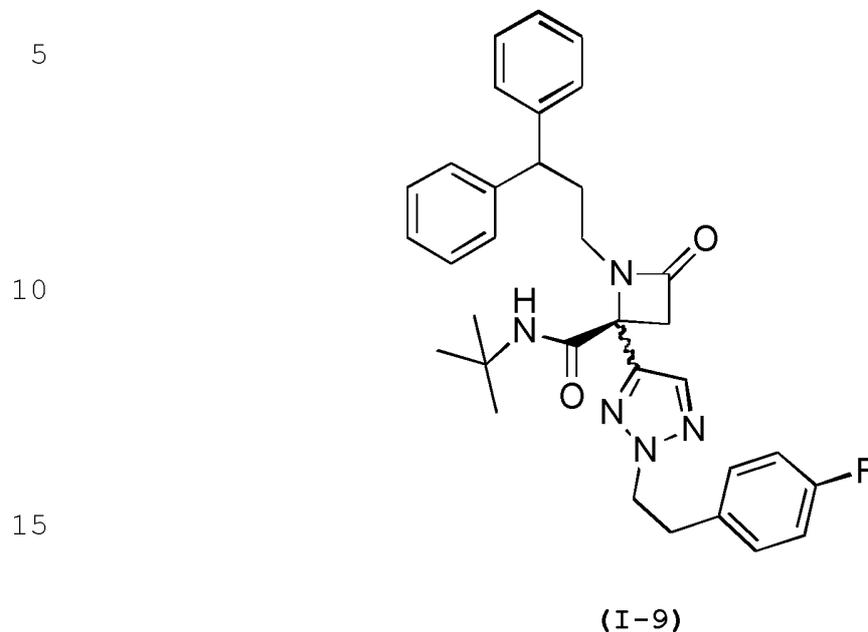
(I-8)

^1H -RMN: (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 6H), 7.01 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.58 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.33 (m, 2H). HRMS para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: Calculada: 638.209 (M+H) $^+$; encontrada: 638.2071.

30

35

Ejemplo 1.9. *N*-(Tert-butil)-1-(3,3-difenilpropil)-2-(2(4-fluorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-9)



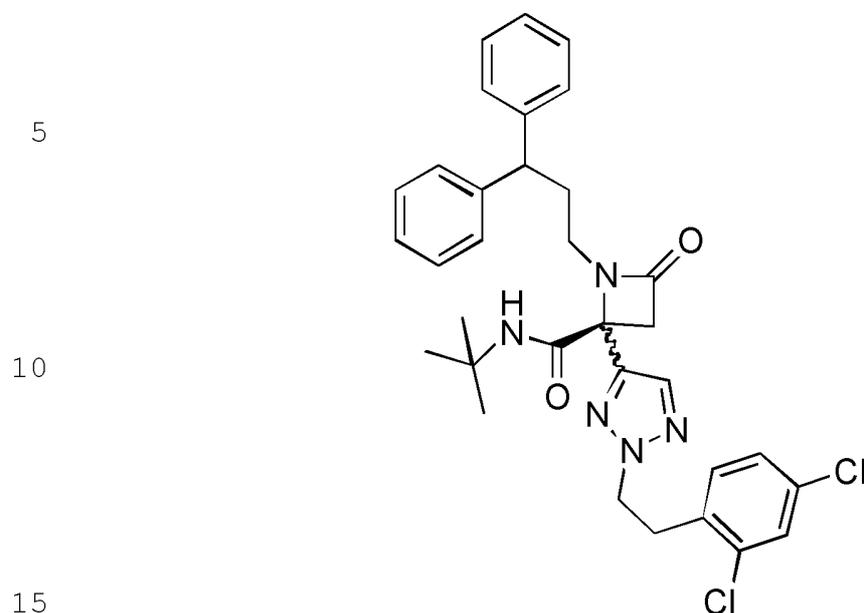
$^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 6H), 7.02 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 8.5$ Hz), 6.37 (s, 1H, NH), 4.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)..HRMS para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_2$: Calculada: 554.2931 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; encontrada: 554.2910.

20

25

Ejemplo 1.10. *N*-(Tert-butil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (I-10)

30



(I-10)

¹H-RMN: (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 6H), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H, NH), 4.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). HRMS para C₃₃H₃₆Cl₂N₅O₂: Calculada: 604.2246 (M+H)⁺; encontrada: 604.2298.

EJEMPLO 2. Ejemplos farmacológicos

30 **Ejemplo 2.1. Ensayo *in vitro* de inhibición de la formación del apoptosoma: reconstitución del apoptosoma a partir de proteínas recombinantes.**

35 Se incubó Apaf-1 producido de forma recombinante en células de insecto (rApaf-1) en presencia (a una concentración 10μM) o ausencia (como control) de los compuestos a evaluar en el tampón de ensayo (20 mM Hepes-KOH pH 7,5, 10 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,1 mM PMSF)

durante 15 minutos a 30 °C. La concentración final de rApaf-1 fue de 40 nM. A continuación se añadieron dATP/Mg (Sigma) y citocromo c purificado de caballo (Sigma) alcanzando concentraciones finales de 100 µM y 0,1 µM, 5 respectivamente. Se incubó durante 60 minutos a 30 °C y a continuación se añadió procaspasa-9 recombinante producida en E. coli (rprocaspasa-9, concentración final 0,1 µM) y se incubó durante 10 minutos a 30 °C antes de añadir el sustrato fluorogénico de caspasa-9 Ac-LEDH-afc 10 (concentración final 50 µM). El volumen total de ensayo fueron 200 µL. La actividad caspasa se monitorizó de forma continua mediante la liberación de afc a 37 °C en una Wallac 1420 Workstation ($\lambda_{exc} = 390 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 510 \text{ nm}$).

15 En la tabla siguiente se indican los valores de actividad de algunos compuestos descritos en los ejemplos expresados como porcentaje de inhibición de APAF1 (Tabla I).

Tabla I

| Ejemplo | % Inhibición APAF1 | Dsvt |
|---------|--------------------|------|
| I.1 | 43.4 | 9.0 |
| I.2 | 27.4 | 27.3 |
| I.3 | 18.3 | 11.4 |
| I.4 | 10.8 | 10.5 |
| I.5 | 10.7 | 10.3 |
| I.6 | 12.8 | 9.6 |
| I.7 | 9.8 | 8.6 |
| I.8 | 65.3 | 11.3 |
| I.9 | 19.5 | 12.9 |
| I.10 | 44.8 | 6.0 |

20

Ejemplo 2.2. Ensayo *in vitro* de inhibición de la formación del apoptosoma: reconstitución del apoptosoma en extractos celulares mediante adición de APAF1 recombinante

25

La reconstitución del apoptosoma en extractos celulares de llevó a cabo utilizando extractos citosólicos (S100) de

células HEK 293 a los que previamente se les había eliminado Apaf-1 endógeno. Para ello, extractos citosólicos de 2×10^8 células fueron fraccionados mediante cromatografía de intercambio iónico en una columna Mono Q 5 (Amersham Pharmacia Biotech). La fracción no retenida en la columna (FT) contiene caspasa-3, caspasa-9 y citocromo c, de manera que la adición exógena de Apaf-1 recombinante y dATP permite la reconstitución del apoptosoma.

Los compuestos ($10\mu\text{M}$) se preincubaron en un volumen final de $100\ \mu\text{L}$ durante 30 minutos a 30°C en presencia de Apaf-1 recombinante ($40\ \text{nM}$). Se adicionó el extracto citosólico de HEK 293 ($10\mu\text{g}$) y dATP (100nM) y tras 30 minutos de incubación a 37°C se adicionó el sustrato fluorogénico de caspasa-3 (afc-DEVD). La actividad caspasa se monitorizó de forma continua mediante el seguimiento de la liberación de afc a 37°C en una Wallac 1420 Workstation ($\lambda_{\text{exc}} = 390\ \text{nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 510\ \text{nm}$) (Tabla 2).

Tabla 2

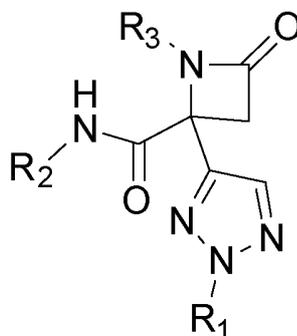
| Ejemplo | % Inhibición APAF1 | Dsvt |
|---------|--------------------|------|
| I.1 | 64.0 | 18.3 |
| I.2 | 35.5 | 28.0 |
| I.3 | 36.3 | 14.7 |
| I.4 | 15.4 | 14.5 |
| I.5 | 26.2 | 24.6 |
| I.6 | 3.3 | 0.9 |
| I.7 | 18.1 | 0.3 |
| I.8 | 21.9 | 10.2 |
| I.9 | 48.8 | 43.5 |
| I.10 | 62.8 | 15.5 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5

10



(I)

15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente entre H, (C1-
C10)alquilo, (C2-C10)alquenido, (C0-C3)alquilo-arilo, (C0-
C3)alquilo-heteroarilo, (C0-C3)alquilo-cicloalquilo y (C0-
20 C3)alquilo-heterociclo no aromático,

donde los grupos (C1-C10)alquilo, (C2-C10)alquenido, (C0-
C3)alquilo-arilo, (C0-C3)alquilo-heteroarilo, (C0-
C3)alquilo-cicloalquilo y (C0-C3)alquilo-heterociclo no
25 aromático pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o
varios sustituyentes seleccionados independientemente entre
halógeno, OH, OR4, OCF3, SH, SR4, N3, NH2, NR4R5, NHCOR4;
COOH, COOR4, OCOR4, NO2, CN, COR4, CONR4R5, SO2NH2,
NHSO2CH3, arilo, heteroarilo y heterociclo no aromático,
30 donde R4 y R5 se seleccionan independientemente entre
hidrogeno, (C1-C5)alquilo, (C2-C5)alquenido, (C0-C3)alquilo-
arilo, (C0-C3)alquilo-heteroarilo, (C0-C3)alquilo-
cicloalquilo y (C0-C3)alquilo-heterociclo no aromático.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R1 es (C1-
C3)alquilo-arilo.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R2 es (C1-C6)alquilo o (C1-C3)alquilo-arilo.
- 5 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R3 es (C1-C3)alquilo-arilo, (C1-C3)alquilo-heteroarilo, CH₂-CH(arilo)₂ o CH₂-CH₂-CH(arilo)₂.
- 10 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en: N-(2,4-diclorofenetil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-
- 15 difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-bencil-2-(2-bencil-2H-1,2,3-triazo-4-il)-1-(4-fluorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, 2-(2-bencil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(tert-butil)-1-(2,4-diclorofenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-bencil-2-(2-bencil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-
- 20 oxo-1-(2-tiofen-2-il)etil)azetidina-2-carboxamida, N-bencil-2-(2-(4-fluorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-(tert-butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-metoxifenetil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-(tert-
- 25 butil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-oxo-1-(4-trifluorometoxi)bencil)azetidina-2-carboxamida, N-bencil-(2-(2,4-diclorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-(tert-butil)-1-(3,3-difenilpropil)-2-(2-(4-fluorofenetil)-2H-
- 30 1,2,3-triazol-4-il)-4-oxoazetidina-2-carboxamida, N-(tert-butil)-2-(2-(2,4-diclorofenetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(3,3-difenilpropil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 35 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como principio activo farmacéutico.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis.

8. El compuesto según la reivindicación 7, donde la condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis se selecciona entre preservación de órganos o células, en particular transplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección por el virus de la hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington, Parkinson, enfermedad de Kennedy o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias.

9. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis.

10. Uso según la reivindicación 9 donde la condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis se selecciona entre preservación de órganos o células, en particular transplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad

mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección o hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto
5 cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington,
10 Parkinson, enfermedad de Kennedy o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias.

15

11. Uso de un compuesto de fórmula general 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en una de las reivindicaciones 1 a 8, en la preparación de una composición farmacéutica.

20

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula general 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en una de las
25 reivindicaciones 1 a 8.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque dicha composición farmacéutica se presenta en una forma adaptada a una administración
30 seleccionada de entre el siguiente grupo que comprende: administración parenteral, oral, sublingual, nasal, intratecal, bronquial, linfática, rectal, transdérmica e inhalada

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/04 (2006.01)*A61K31/4192* (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2011/012746 A2 (LABORATORIOS SALVAT SA) 03-02-2011, the whole document | 1-13 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|---|---|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. | |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means. | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "&" document member of the same patent family |

Date of the actual completion of the international search
08/10/2013Date of mailing of the international search report
(17.10.2013)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04Authorized officer
M. Fernández Fernández

Telephone No. 91 3495489

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070487

Information on patent family members

| Patent document cited in the search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO2011012746 A2 | 03.02.2011 | MX2012001339 A US2012122868 A1 KR20120052354 A JP2013500314 A EP2460798 A2 EP2460798 A4 EA201270215 A1 CN102574818 A CA2769408 A1 AU2010277505 A1 | 07.03.2012 17.05.2012 23.05.2012 07.01.2013 06.06.2012 27.02.2013 30.11.2012 11.07.2012 03.02.2011 08.03.2012 |
| ----- | | | |

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2013/070487

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4192 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes | Relevante para las reivindicaciones nº |
|------------|---|--|
| A | WO 2011/012746 A2 (LABORATORIOS SALVAT SA) 03-02-2011, todo el documento | 1-13 |

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
08/10/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
17 Octubre 2013 (17.10.2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado

M. Fernández Fernández

Nº de teléfono 91 3495489

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070487

| Documento de patente citado en el informe de búsqueda | Fecha de Publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de Publicación |
|---|----------------------|--|--|
| WO2011012746 A2 | 03.02.2011 | MX2012001339 A US2012122868 A1 KR20120052354 A JP2013500314 A EP2460798 A2 EP2460798 A4 EA201270215 A1 CN102574818 A CA2769408 A1 AU2010277505 A1 | 07.03.2012 17.05.2012 23.05.2012 07.01.2013 06.06.2012 27.02.2013 30.11.2012 11.07.2012 03.02.2011 08.03.2012 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |