

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 815**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09767711 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2303895**

54 Título: **Tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas y métodos para usar las mismas**

30 Prioridad:

**19.06.2008 US 73857 P**

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

**05.03.2015**

73 Titular/es:

**PELLICCIARI, ROBERTO (50.0%)**

**Via Ulisse Rocchi, 60**

**06123 Perugia, IT y**

**MORONI, FLAVIO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PELLICCIARI, ROBERTO;**

**MORONI, FLAVIO y**

**GILBERT, ADAM M.**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 530 815 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas y métodos para usar las mismas

**5 CAMPO**

La presente invención se refiere a tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas que actúan, por ejemplo, como moduladores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

**ANTECEDENTES**

La familia de enzimas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) cataliza la modificación postraduccional de varias proteínas nucleares en respuesta a daño al ADN. La activación de PARP está implicada en la capacidad de las células para reparar el ADN lesionado, aunque también desempeña un papel en la patogenia de diversas enfermedades cardiovasculares e inflamatorias. La familia de enzimas PARP contiene al menos 5 miembros, denominados PARP-1, PARP-2, PARP-3, tanquirasa y VPARP.

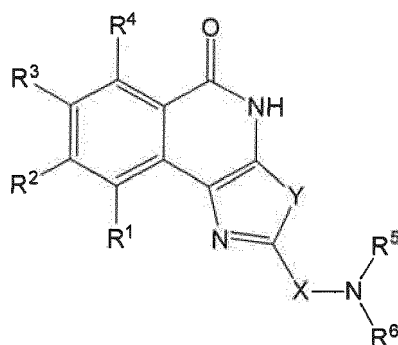
En la técnica se conocen inhibidores de PARP. Por ejemplo, el documento WO02/36599 da a conocer derivados heterocíclicos de tieno[2,3-c]isoquinolin-3-ona y su uso en terapia como inhibidores de PARP. El documento WO2007/14907 da a conocer 1-H-bencimidazol-4-carboxamidas como inhibidores de PARP.

Debido al papel de PARP en la reparación del ADN, y la patogenia de diversas enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, actualmente están desarrollándose clínicamente varios inhibidores de PARP o ya están presentes en ensayos clínicos para el tratamiento de diversas enfermedades y estados, incluyendo cánceres y estados neurológicos y cardiovasculares, crónicos y agudos. (Pharmacological Research Vol.: 52 Número: 1 de julio de 2005 págs.: 109-118). Existe la necesidad de compuestos potentes que puedan inhibir la actividad de PARP. La presente invención aborda ésta y otras necesidades.

**SUMARIO**

La presente invención se refiere a determinadas tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas y a su uso, por ejemplo, en el tratamiento médico. En un aspecto, la invención se refiere a tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas que actúan como moduladores de PARP. Los compuestos pueden usarse como inhibidores de PARP para inhibir, por ejemplo, la muerte celular neuronal en un sujeto. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, para tratar enfermedades y trastornos incluyendo daño debido a isquemia y reperfusión, enfermedades degenerativas, inflamación, incluyendo enfermedad inflamatoria múltiple, enfermedades tumorales, incluyendo cáncer, y disfunción cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio y aterosclerosis.

En determinados aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



Fórmula I

45 en la que:

X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>;

50 Y es O o S;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo, en los que el alquilo, el alqueno y los anillos de los grupos cicloalquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (por ejemplo, de 1 a 3, de 1 a 2 ó 1) seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, NH<sub>2</sub>, mono o dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones, la invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En aún otras realizaciones, la invención se refiere a métodos para tratar un paciente que tiene daño tisular debido a isquemia y/o reperfusión; a métodos para tratar enfermedades asociadas con daño tisular debido a isquemia y/o reperfusión, incluyendo, por ejemplo, accidente cerebrovascular, traumatismo cerebral o medular, episodios epilépticos, daño cerebral debido a paro cardíaco y/o estados que se surgen de situaciones de hipotensión prolongada, paro respiratorio, envenenamiento por monóxido de carbono o cianuro, ahogamiento o hidrocefalia; a métodos para tratar enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración macular e isquemia retiniana; a métodos para tratar enfermedades degenerativas de los músculos, incluyendo, por ejemplo, distrofia muscular; a métodos para tratar enfermedades degenerativas de los huesos, incluyendo, por ejemplo, osteoporosis; a métodos para tratar enfermedades degenerativas del sistema vascular, incluyendo, por ejemplo, aterosclerosis, diabetes y enfermedades del sistema inmunitario presentes durante la senectud; a métodos para tratar enfermedades inflamatorias, incluyendo, por ejemplo, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, síndrome de Guillain-Barré, neuralgias del trigémino y/u otros pares craneales, neuropatías periféricas y otro dolor crónico, osteoartritis, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y otras formas de colitis; y a métodos para el tratamiento de diversas formas de cáncer incluyendo, por ejemplo, leucemia, sarcoma primario o asociado con SIDA, cáncer de mama, tumores sólidos que no responden al tratamiento, neoplasias malignas linfoides, tumores cerebrales y tumores deficientes en p53.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere, entre otros, a tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas y a su uso como moduladores de PARP. Los compuestos pueden usarse para inhibir PARP. Los compuestos también pueden usarse en el tratamiento médico para tratar diversas enfermedades y trastornos, incluyendo los asociados con muerte celular neuronal.

Las siguientes definiciones se proporcionan para el entendimiento completo de los términos usados en el presente documento.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, ya se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada alifática que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye cadenas lineales y ramificadas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general  $-(CH_2)_n-$ , en la que n es de 1 a 10, y a todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos en el mismo. El grupo alquileno puede ser lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen metileno, metileno  $-(CH_2)-$ , etileno  $-(CH_2CH_2)-$ , propileno  $-(CH_2)_3-$ , trimetileno, pentametileno y hexametileno. Los grupos alquileno preferidos tienen desde 1 hasta aproximadamente 3 carbonos.

El término "perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena hidrocarbonada alifática, lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, en la que todos los hidrógenos se reemplazan por flúor, por ejemplo, CF<sub>3</sub>.

El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, alifática que tiene de 2 a 12 átomos de carbono que contiene de 1 a 3 dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, prop-1-enilo, alilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 3,3-dimetilbut-1-enilo o 2-metilvinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenileno” se refiere a un grupo alquileo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenileno a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH=CHCH<sub>2</sub>-). Los grupos alquenileno preferidos tienen desde 2 hasta aproximadamente 3 carbonos.

5 El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, alifática que tiene de 2 a 9 átomos de carbono que contiene de 1 a 3 triples enlaces.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinileno” se refiere a un grupo alquileo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡C-) y 4-pentinilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH-). Los grupos alquinileno preferidos tienen desde 2 hasta aproximadamente 3 carbonos.

15 El término “anillo heterocíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 3 a 12 miembros, y más preferiblemente de 5 a 7 miembros, que contiene átomos de anillo de carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los anillos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, anillos monocíclicos, saturados, de 3 a 12 miembros, tales como piperidina, morfolina, pirrolidina, homopiperidina, aziridina y azetidina.

20 El término “ciano”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -CN.

El término “amino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

25 Los términos “halógeno” o “halo”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse, por ejemplo, durante la fabricación de los compuestos o las composiciones que comprenden los compuestos, o puede producirse la hidratación, por ejemplo, a lo largo del tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. El experto en la técnica entenderá que la expresión “compuesto de fórmula I”, tal como se usa en el presente documento, pretende incluir compuestos de fórmula I solvatados.

35 El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un paciente, es eficaz para tratar al menos parcialmente un estado que está padeciendo o se sospecha que padece el paciente.

40 El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos. Tales excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos.

45 “Sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales que pueden formarse cuando protones ácidos presentes en los compuestos pueden reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con los metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos de amina en el compuesto original con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos incluyendo los ácidos alcanos y arenosulfónicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canforsulfónico, y ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables conocidos de manera similar).

50 Los términos “inhibidor”, “activador” y “modulador”, tal como se usan en relación con la expresión o actividad, se refieren a moléculas inhibidoras, activadoras o moduladoras, respectivamente. Los inhibidores de la presente invención incluyen compuestos o composiciones que inhiben la expresión de PARP o se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la actividad de PARP. Pueden tratarse muestras o ensayos que comprenden PARP con una composición de la presente invención y compararse con muestras control sin una composición de la presente invención. A las muestras control (no tratadas con composiciones de la presente invención) se les puede asignar un valor de actividad relativa del 100%. En determinadas realizaciones, la inhibición de PARP se consigue cuando el valor de actividad en relación con el control es de aproximadamente el 80% o menos.

65 Los términos “farmacéuticamente aceptable”, “fisiológicamente tolerable” y variaciones gramaticales de los mismos,

cuando se refieren a composiciones, portadores, diluyentes y reactivos, se usan de manera intercambiable y representan que los materiales pueden administrarse a o en un ser humano sin la producción de efectos fisiológicos indeseables tales como náuseas, mareo, molestias gástricas y similares que habría en un grado que impediría la administración del compuesto.

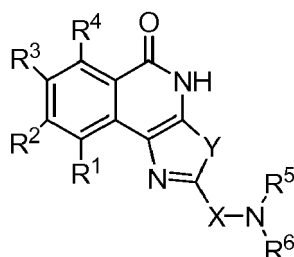
5 Excepto cuando se indique, los términos "sujeto" o "paciente" se usan de manera intercambiable y se refieren a mamíferos tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como animales de experimentación tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales. Por consiguiente, el término "sujeto" o "paciente" tal como se usa en el presente documento significa cualquier paciente o sujeto mamífero al que pueden administrarse los compuestos de la invención. En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, para identificar pacientes objeto para el tratamiento según los métodos de la invención, se emplean métodos de examen aceptados para determinar factores de riesgo asociados con una enfermedad o un estado seleccionado como diana o del que se sospecha o para determinar el estado de una enfermedad o un estado existente en un sujeto. Estos métodos de examen incluyen, por ejemplo, análisis convencionales para determinar factores de riesgo que pueden estar asociados con la enfermedad o el estado seleccionado como diana o del que se sospecha. Estos y otros métodos rutinarios permiten al médico seleccionar pacientes que necesitan la terapia que usa los métodos y las formulaciones de la presente invención.

20 Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal como se usa en el presente documento, se refieren a o bien administrar directamente un compuesto o bien una composición a un paciente.

Los términos "tratar" y "tratando", tal como se usan en el presente documento, se refieren a aliviar, inhibir, prevenir, mejorar y/o mitigar parcial o completamente un estado que se sospecha que padece un paciente.

25 Los términos "padeecer" y "que padece", tal como se usan en el presente documento, se refieren a uno o más estados con que se ha diagnosticado a un paciente o que se sospecha que tiene.

En determinados aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



Fórmula I

en la que:

35 X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>;

Y es O o S;

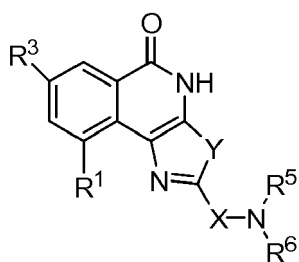
40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo, en los que el alquilo, el alquenilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (por ejemplo, de 1 a 3, de 1 a 2 ó 1) seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, NH<sub>2</sub>, mono o dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

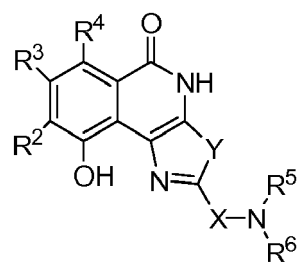
50 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

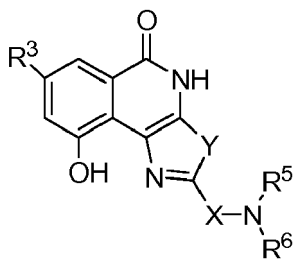
55 Tales ácidos de tiazolil y oxazolil-isoquinolinonas sustituidas incluyen los compuestos de fórmulas II, III y IV:



Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV

5 en las que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se definen en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 R<sup>3</sup> puede ser de manera adecuada hidrógeno o halógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo.

15 De manera adecuada, uno o ambos o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que pueden ser iguales o diferentes.

En determinadas realizaciones, X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

20 Cuando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman un anillo junto con el nitrógeno al que están unidos, el anillo puede ser de manera adecuada piperidina, morfolina, pirrolidina, homopiperidina, aziridina o azetidina.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen aquéllos en los que:

25 X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>;

Y es O o S;

30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;

Y es O o S;

45 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o

5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

15 Y es O;

X es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V o VI incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

30 Y es S;

X es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es O;

X es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

50 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

60 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es S;

65 X es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y es O;

X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y es S;

X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

Y es O;

X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

Y es S;

X es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es O;



X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es S;

X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

25 Y es O o S;

X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. En determinados aspectos, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico, saturado, de 3 a 12 miembros tal como piperidina, morfolina, pirrolidina, homopiperidina, aziridina o azetidina; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

40 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es O o S;

X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>; y

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. En determinados aspectos, el anillo heterocíclico es un anillo monocíclico, saturado, de 3 a 12 miembros, tal como piperidina, morfolina, pirrolidina, homopiperidina, aziridina o azetidina; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

55 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

Y es S; y

60 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV incluyen además aquéllos en los que:

65 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

Y es S; y

5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones a modo de ejemplo, halógeno es flúor.

10 En realizaciones a modo de ejemplo, X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Los compuestos a modo de ejemplo de fórmula 1 incluyen:

2-(((dimetilamino)metil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

15 2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

2-((2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

20 2-(((dimetilamino)metil)-9-hidroxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-hidroxi-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-hidroxi-2-(piperidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

25 9-hidroxi-2-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

2-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

30 9-hidroxi-2-(octahidroquinolin-1(2H)-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

2-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-hidroxi-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;

35 9-hidroxi-2-(((2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona; y

2-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I es una sal de clorhidrato o bromhidrato.

45 Los compuestos de la presente invención incluyen todos los complejos, sales, zwitteriones, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de esta invención también incluyen todos los estereoisómeros, tautómeros y formas polimórficas de los mismos, incluyendo todas las formas cristalinas y amorfas, ya sean puras, sustancialmente puras o mezclas.

50 En algunas realizaciones, pueden usarse compuestos de la presente invención para modular la actividad de PARP. Tales compuestos son de interés para el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados. En determinadas realizaciones, por ejemplo, pueden administrarse a un sujeto para el tratamiento de daño tisular debido a isquemia y reperfusión. Tal daño, con la consiguiente muerte celular apoptótica o necrótica, puede dar lugar a diversas enfermedades neurológicas tales como, por ejemplo, accidente cerebrovascular, traumatismo cerebral o medular, episodios epilépticos, daño cerebral debido a paro cardíaco y/o a situaciones de hipotensión prolongada, paro respiratorio, envenenamiento por monóxido de carbono o cianuro, ahogamiento o hidrocefalia. El ataque cerebral también puede ser de naturaleza tóxica (excitotoxinas y otros productos químicos), iatrogénica (incluyendo quirúrgico) y debido a radiación ionizante. El daño tisular debido a isquemia y reperfusión también puede afectar al miocardio y estar presente en muchas cardiopatías tales como infarto posterior, durante y después de revascularización coronaria quirúrgica, en la reanudación de perfusión en corazones trasplantados y de hecho en cualquier momento cuando por motivos quirúrgicos se realiza un paro cardíaco y se inicia la reperfusión sanguínea.

55 El riñón, el hígado, el intestino y la musculatura esquelética son susceptibles de daño debido a isquemia y reperfusión. Esto puede producirse en choque septicémico, endotóxico, hemorrágico y por compresión. También se produce en hernia estrangulada, estrangulación de asas intestinales y después de una compresión prolongada de articulaciones en pacientes con traumatismos múltiples.

60 En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de enfermedades degenerativas. La inhibición de PARP puede ampliar la capacidad de reproducción de diversas

células y utilizarse para prevenir enfermedades asociadas normalmente con el envejecimiento. Las enfermedades degenerativas a modo de ejemplo incluyen las del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración macular e isquemia retiniana. Otras enfermedades degenerativas incluyen, por ejemplo, el envejecimiento de la piel, enfermedades degenerativas de los músculos (distrofia muscular), los huesos (osteoporosis) y el sistema vascular (aterosclerosis), diabetes y enfermedades del sistema inmunitario presentes durante la senectud.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La activación excesiva de PARP puede ser perjudicial en diversas enfermedades de naturaleza predominantemente inflamatoria, tanto del sistema nervioso central como de órganos periféricos. Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en las siguientes situaciones patológicas: esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, síndrome de Guillain-Barré, neuralgias del trigémino y/u otros pares craneales, neuropatías periféricas y otro dolor crónico, osteoartritis y enfermedades inflamatorias del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y otras formas de colitis).

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de enfermedades tumorales. Los inhibidores de PARP pueden facilitar la muerte de células tumorales inducida por agentes ionizantes o por agentes quimioterápicos y pueden usarse, tanto solos como en combinación con otros tratamientos, en la prevención y en la terapia de diversas formas de cáncer, por ejemplo, leucemia y/o sarcoma, ya sean éstas primarias o asociadas con SIDA, cáncer de mama, tumores sólidos que no responden al tratamiento, neoplasias malignas linfoides, tumores cerebrales y tumores deficientes en p53. Los inhibidores de PARP de la presente invención pueden actuar para potenciar la citotoxicidad de agentes antitumorales. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los inhibidores de PARP actuarán para potenciar la citotoxicidad de inhibidores de topoisomerasas I y II y agentes alquilantes incluyendo, por ejemplo, temozolomida.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de cánceres incluyendo, por ejemplo, cánceres de los órganos reproductores femeninos incluyendo, por ejemplo, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino y cáncer de útero; cáncer de pulmón; cáncer de mama; carcinoma de células renales; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; cánceres del sistema genitourinario incluyendo, por ejemplo, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga y cáncer de uretra; cánceres de cabeza y cuello; cáncer de hígado; cánceres del aparato digestivo incluyendo, por ejemplo, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado o cáncer de colon; cánceres del árbol biliar; cáncer de páncreas; cánceres del aparato reproductor masculino incluyendo, por ejemplo, cáncer de testículo; enfermedad trofoblástica de la gestación; cánceres del sistema endocrino incluyendo, por ejemplo, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, tumores carcinoides, insulinomas y tumores TENP; sarcomas, incluyendo, por ejemplo, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, liposarcoma, leiomioma y rabdomiosarcoma; mesoteliomas; cánceres de piel; melanomas; cánceres del sistema nervioso central; cánceres pediátricos; y cánceres del sistema hematopoyético incluyendo, por ejemplo, todas las formas de leucemia, síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de fracturas óseas así como trastornos óseos, incluyendo osteoporosis, y para el tratamiento de artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, defectos del cartilago, leiomioma, leucemia mieloide aguda, cicatrización de heridas, cáncer de próstata, trastornos inflamatorios autoinmunitarios, tales como oftalmopatía de Graves, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de degeneración retiniana y axotomía.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto para el tratamiento de disfunción cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio y aterosclerosis.

En algunas realizaciones, pueden administrarse compuestos de la presente invención a un sujeto tras una oclusión arterial parcial o completa con el fin de reducir el daño cerebral. Los compuestos pueden administrarse inmediatamente después de la oclusión o incluso con un retardo significativo después de la oclusión arterial. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la administración comenzará de 1 a 10 horas (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 horas) después de la oclusión arterial, preferiblemente de 1 a 4 horas después de la oclusión arterial.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona, por tanto, métodos de tratamiento, prevención, inhibición o alivio de cada una de las enfermedades enumeradas anteriormente en un mamífero, preferiblemente en un ser humano, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que se sospecha que padece una enfermedad de este tipo.

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden mezclas de uno o más compuestos de la presente

invención.

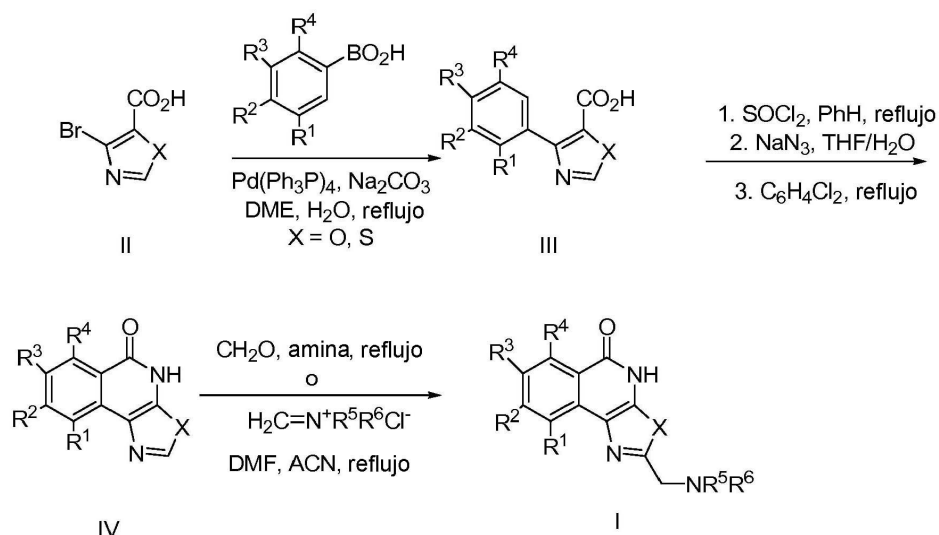
Determinados de los compuestos de la presente invención contienen átomos de carbono estereogénicos u otros elementos quirales y por tanto dan lugar a estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. La invención se refiere en general a todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I, II, III o IV, así como a mezclas de los estereoisómeros. En toda esta solicitud, se pretende que el nombre de un compuesto sin indicación en cuanto a la configuración absoluta de un centro asimétrico abarque los estereoisómeros individuales así como mezclas de estereoisómeros. Se utiliza la referencia a la rotación óptica [(+), (-) y (±)] para distinguir los enantiómeros entre sí y del racemato. Además, en toda esta solicitud, se usan las designaciones R\* y S\* para indicar la estereoquímica relativa, empleando el convenio de Chemical Abstracts que asigna automáticamente R\* al centro asimétrico con numeración más baja.

Un enantiómero puede proporcionarse, en algunas realizaciones de la invención, sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por tanto, la referencia a un enantiómero que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente indica que se aísla o se separa mediante técnicas de separación o se prepara de modo que esté sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", tal como se usa en el presente documento, significa que está presente una proporción significativamente menor del enantiómero correspondiente. En realizaciones preferidas, está presente menos de aproximadamente el 90% en peso del enantiómero correspondiente en relación con el enantiómero deseado, más preferiblemente menos de aproximadamente el 1% en peso. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o enantiómeros preferidos, pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento. Se describen métodos para la preparación de enantiómeros, por ejemplo, en Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Se diseñan los siguientes esquemas de síntesis para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención. Los reactivos usados o bien pueden obtenerse comercialmente o bien pueden prepararse mediante procedimientos convencionales descritos en la bibliografía. Se pretende que el alcance de esta invención cubra todos los isómeros (enantioméricos y diastereoméricos) y todas las mezclas, incluyendo, pero sin limitarse a, mezclas racémicas. Las formas isoméricas de los compuestos de esta invención pueden separarse o resolverse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos de síntesis que son estereoespecíficos o asimétricos.

Tal como se ilustra en el esquema 1, se acopla bromuro de tiazilo o bromuro de oxazolilo (II) con ácido arilborónico en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso en DME para producir III. Se logra la formación de triciclos mediante la conversión del ácido carboxílico en el cloruro de ácido correspondiente usando reactivos tales como SOCl<sub>2</sub> o (CO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la conversión en la acil-azida usando azida de sodio que se somete a la transposición de Curtius para dar el isocianato (IV) correspondiente, seguido por cierre con calentamiento en disolventes apolares de alto punto de ebullición tales como diclorobenceno. Entonces se prepara el compuesto (I) añadiendo la cadena lateral de amina en condiciones de Mannich (amina, CH<sub>2</sub>O, calentamiento).

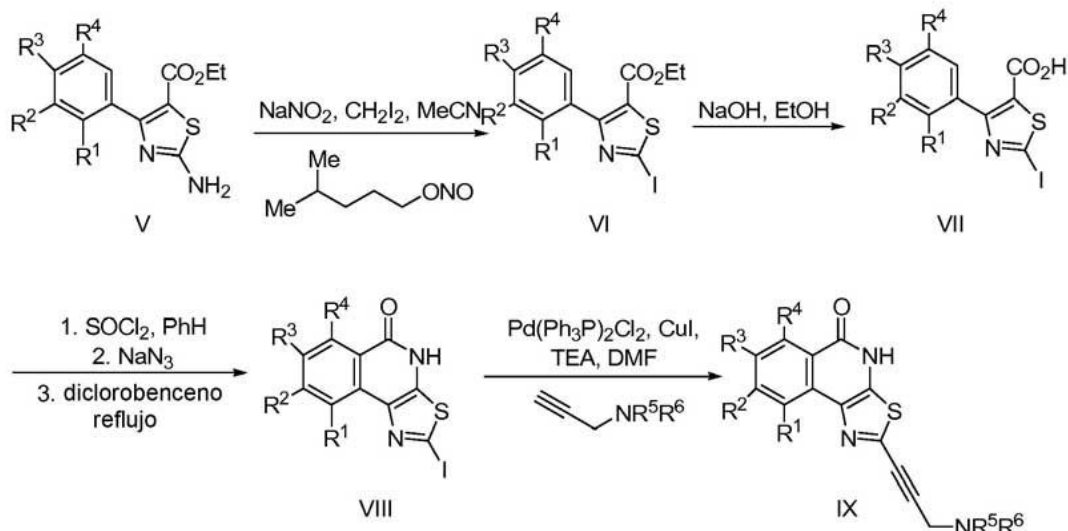
**Esquema 1**



45

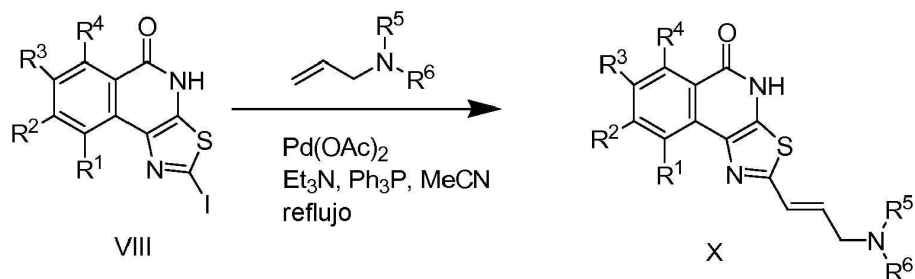
5 Puede prepararse el compuesto de tiazol-alquino (IX) según el esquema 2. Se preparó el aminotiazol (V) según Yamaguchi K. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 957-960. El tratamiento con  $\text{NaNO}_2$ , nitrito de *i*-amilo,  $\text{CH}_2\text{I}_2$  en acetonitrilo produce el yoduro (VI) correspondiente. La hidrólisis del éster usando condiciones tales como NaOH en EtOH produce el ácido de tiazol (VII). La conversión en el cloruro de ácido con  $\text{SOCl}_2$ , la formación de la acilazida con  $\text{NaN}_3$  y la transposición de Curtius/cierre de anillo en diclorobenceno a reflujo produce VIII. El acoplamiento cruzado de Sonogashira usando  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ , CuI y 1-dimetilamino-2-propino produce el tiazol-alquino deseado (IX). Se preparan análogos de alqueno (X) según el esquema 3 combinando compuestos de yodo (VIII) con alilaminas usando condiciones de Heck/Pd catalítico.

### Esquema 2



10

### Esquema 3



15 En determinadas realizaciones, la invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se preparan según procedimientos de formulación farmacéutica generales, tales como, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores que son compatibles con los demás componentes en la formulación y son biológicamente aceptables.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos o materiales de encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el principio activo finamente dividido. En comprimidos, el principio activo está mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta para dar la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferiblemente hasta el 99% del principio activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

30

Pueden usarse portadores líquidos en la preparación de disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El principio activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o un aceite o una grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como, por ejemplo, solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u reguladores osmóticos. Los ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene particularmente aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa, preferiblemente disolución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihidroxilados, por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuete fraccionados). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleaginoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones en forma líquida estéril para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

Pueden administrarse composiciones farmacéuticas líquidas que son disoluciones o suspensiones estériles mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. También pueden administrarse disoluciones estériles por vía intravenosa. Las composiciones para la administración oral pueden estar en forma o bien líquida o bien sólida.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía rectal o por vía vaginal en forma de un supositorio convencional. Para la administración mediante insuflación o inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de la presente invención pueden formularse para dar una disolución acuosa o parcialmente acuosa, que luego puede utilizarse en forma de un aerosol. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía transdérmica a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte con respecto al compuesto activo, no es tóxico para la piel y permite el suministro del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El portador puede adoptar cualquiera de varias formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y las pomadas pueden ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas del tipo o bien de aceite en agua o bien de agua en aceite. También pueden ser adecuadas pastas que se componen de polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrófilo que contienen el principio activo. Pueden usarse una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el principio activo en el torrente sanguíneo tales como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el principio activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el principio activo. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En tal forma, la composición puede subdividirse en una dosis unitaria que contiene cantidades apropiadas del principio activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos en paquetes, viales, ampollas, jeringas precargadas o sobres que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, la propia cápsula o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquier composición de este tipo en forma de envase.

La cantidad proporcionada a un paciente variará dependiendo de lo que esté administrándose, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, y el estado del paciente, el modo de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, pueden proporcionarse compuestos de fórmula I a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". La dosificación que va a usarse en el tratamiento de un caso específico debe determinarse subjetivamente por el médico encargado. Las variables implicadas incluyen el estado específico y la estatura, la edad y el patrón de respuesta del paciente. Los compuestos pueden administrarse por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral o por vía tópica a la piel y la mucosa. La dosis diaria habitual depende del compuesto, el método de tratamiento y el estado tratado específicos. La dosis diaria habitual depende del compuesto, el método de tratamiento y el estado tratado específicos. La dosis diaria habitual es, por ejemplo, de desde 0,01 - 1000 mg/kg para la aplicación oral, preferiblemente de 0,5 - 500 mg/kg, o bien en una dosis individual o bien en dosis subdivididas, por ejemplo desde una hasta tres veces al día y de desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg para la aplicación parenteral, preferiblemente de 0,5 - 50 mg/kg, desde una hasta tres veces al día.

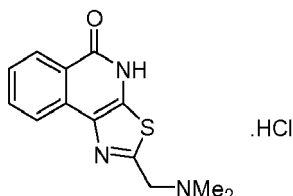
## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no debe considerarse que limitan el alcance de la invención. Los reactivos usados o bien pueden obtenerse comercialmente o bien pueden prepararse mediante procedimientos convencionales descritos en la bibliografía. Se pretende que el alcance de esta invención cubra todos los isómeros (enantioméricos y diastereoméricos) y todas las mezclas, incluyendo, pero sin limitarse a, mezclas racémicas. Las formas isoméricas de los compuestos de esta invención pueden separarse o resolverse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos de síntesis que son

estereoespecíficos o asimétricos.

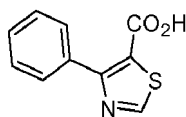
### Ejemplo 1

#### 5 Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



#### 10 Etapa 1

Ácido 4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico



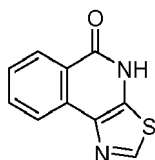
15 Se disolvió 4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, preparado según un procedimiento conocido (Yamaguchi K. *et al.* Biorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9 (7), 957-960) (0,28 g, 1,2 mmol), con etanol al 96% (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio (0,4 g) y se agitó a reflujo durante 16 horas. Se acidificó la disolución con disolución de HCl 3 N, y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Se recogieron las fases orgánicas, se secaron (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a vacío obteniendo así 33 (rendimiento del 72%) como un sólido puro, p.f.: 204-205°C.

20 p.f.: 204-205°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200 MHz): δ 7,38-7,42 (m, 3H, Ph), 7,67-7,73 (m, 2H, Ph), 8,28 (s, 1H, H-Tz).

#### 25 Etapa 2

1,3-Tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



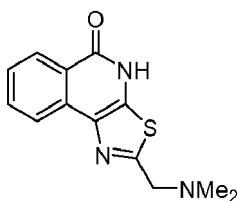
30 Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a una suspensión de ácido 4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (300 mg, 1,46 mmol) en 10 ml de benceno seco y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se eliminaron el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida; se llevó el residuo usando 10 ml de THF seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadió rápidamente azida de sodio (1,5 mmol) disuelta en la mínima cantidad de agua y se agitó la disolución resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de verterlo en 100 ml de hielo picado/H<sub>2</sub>O y de extracción con dietil éter (4 x 100 ml), se secaron las fases orgánicas recogidas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó suavemente el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo en 10 ml de o-diclorobenceno, y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 5-10 horas. Entonces se enfrió la mezcla, y se sometió directamente a cromatografía ultrarrápida, la elución con diclorometano/metanol (99/1) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 20%.

40 p.f. > 200°C.

<sup>1</sup>H-RMN: (DMSO, 400 MHz) δ: 7,58 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-Ph), 7,85 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-Ph), 8,24 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-Ph); 8,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H-Ph), 8,91 (s, H, H-Tz) 12,39 (s, H, NH).

#### 45 Etapa 3

Clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-8-metoxitieno[2,3-c]isoquinolin-5(4H)-ona



Se disolvió 1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (55 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de dimetilformamida seca (1 ml) y acetonitrilo seco (2 ml) y se trató con cloruro de N,N-dimetil(metilen)amonio (1 mmol) preparado según un procedimiento conocido (Kinast G. *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1976, 15 (4), 239-240; Bohme H. *et al.* Chem. Ber. 1960, 93, 1305). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche, y se filtró el precipitado resultante y se lavó con dietil éter seco dando el compuesto del título. Rendimiento: 55%.

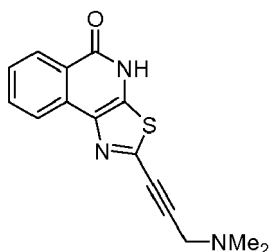
p.f. > 200°C.

<sup>1</sup>H-RMN: (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 2,39 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1H, H-Ph), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H, H-Ph), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-Ph), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-Tz);

<sup>13</sup>C-RMN: (CD<sub>3</sub>OD, 100,6 MHz) δ: 45,19, 60,62, 122,25, 123,72, 126,73, 133,10, 133,32, 135,91, 161,92, 162,75.

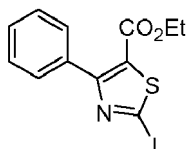
## Ejemplo 2

2-[3-(Dimetilamino)prop-1-en-1-il][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



### Etapa 1

2-Yodo-4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



Se disolvió 2-amino-4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (6,1 g, 25 mmol), preparado según un procedimiento conocido (Yamaguchi K. *et al.* Biorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9 (7), 957-960), en MeCN (240 ml) y se trató con CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (7 ml, 150 mmol), nitrito de isoamilo (12 ml, 112,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron los disolventes a alto vacío y se sometió la mezcla a cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) dando el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 57%.

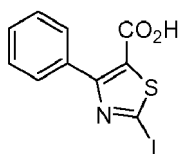
p.f.: 104-106°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,38 (t, J = 7,10 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,37 (q, J = 7,13 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,50-7,55 (m, 3H, Ph), 7,80-7,86 (m, 2H, Ph).

### Etapa 2

Ácido 2-yodo-4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico





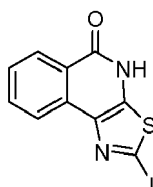
5 Se disolvió 2-yodo-4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 13,9 mmol) en etanol al 96% (30 ml), se trató con hidróxido de sodio sólido (1,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se acidificó la disolución con disolución de HCl 3 N, y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron dando el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: rendimiento del 92%.

p.f.: 194-196°C.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,41-7,48 (m, 3H, Ph), 7,97-8,01 (m, 2H, Ph).

### Etapa 3

15 2-Yodo-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



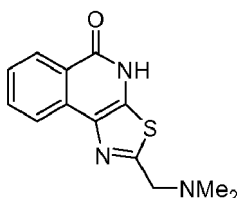
20 Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a una suspensión de ácido 2-yodo-4-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (2,2 g, 6,6 mmol) en 30 ml de benceno seco y se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se eliminaron el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, se llevó el residuo usando 20 ml de THF seco, se enfrió hasta 0°C y se añadió rápidamente NaN<sub>3</sub> (10 mmol) disuelto en la mínima cantidad de agua. Después de agitar durante h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de hielo picado/agua, se extrajo con dietil éter (5 x 100 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, se evaporó suavemente el filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo en 20 ml de o-diclorobenceno y se sometió a reflujo durante 5 horas. Entonces se enfrió la mezcla, y se sometió directamente a cromatografía sobre gel de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con diclorometano/metanol (99/1), produciendo el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: rendimiento del 23%.

30 p.f.: > 250°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200 MHz) δ 7,69 (t, J = 7,81 Hz, 1H, H-Ph), 7,96 (t, J = 7,90 Hz, 1H, H-Ph), 8,21 (d, J = 8,20 Hz, 1H, Ph), 8,34 (d, J = 7,81 Hz, 1H, Ph), 12,38 (s, 1H, CONH).

### Etapa 4

35 2-[3-(Dimetilamino)prop-1-in-1-il]-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (5)



40 Se agitaron 2-yodo-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,1 g, 0,3 mmol), DMF (10 ml), 1-dimetilamino-2-propino (0,25 g, 3,05 mmol), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (10 mg), CuI (1 mg) y trietilamina (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió la mezcla a cromatografía sobre gel de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con diclorometano/metanol (98/2), produciendo el compuesto del título. Rendimiento: rendimiento del 68%.

45 p.f.: 216-221°C desc.

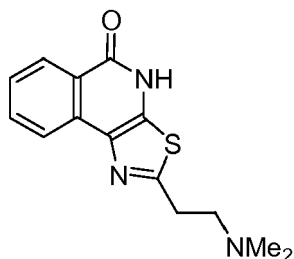
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2,65 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7,60 (t, J = 7,58 Hz, 1H, H-Ph), 7,86 (t, J = 7,23 Hz, 1H, H-Ph), 8,19-8,26 (m, 2H, H-Ph), 12,36 (s, 1H, CONH).

$^{13}\text{C}$ -RMN: (DMSO, 100,6 MHz)  $\delta$ : 45,65, 49,50, 80,13, 94,02, 124,26, 125,93, 129,27, 129,75, 134,00, 134,24, 135,37, 138,86, 139,64, 162,81.

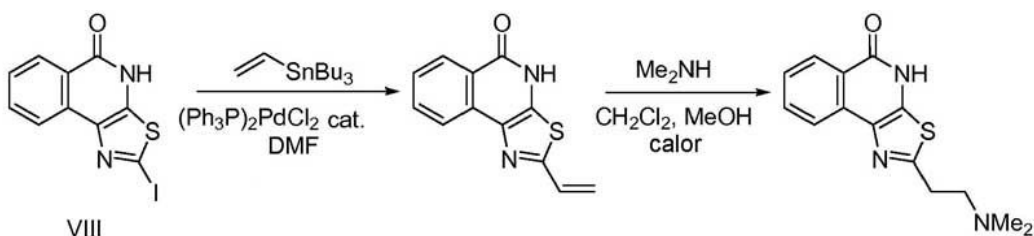
### Ejemplo 3

5

#### 2-(2-(Dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

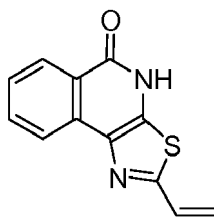


10 Se preparó 2-(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona a partir del producto intermedio VIII en el esquema 2.



15 Etapa 1

#### 2-Vinil-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

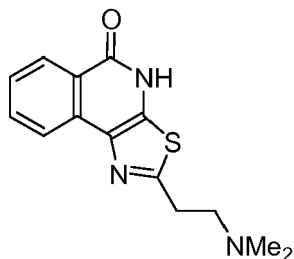


20 Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,005 g, 0,007 mmol) a una disolución de 2-yodo-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (0,115 g, 0,35 mmol) y DMF (5 ml) a 23°C. Después de 30 minutos, se añadió tributilvinilestannano (0,11 ml, 0,37 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 45°C. Se evaporaron todos los componentes volátiles, y se purificó el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 99/1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (un rendimiento cuantitativo).  
 25 p.f. 235-239°C (desc.);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO)  $\delta$  5,55 (d, 1H, CHH,  $J = 11$  Hz), 5,95 (d, 1H, CHH,  $J = 17$  Hz), 6,85-7,00 (m, 1H, CH), 7,47-7,54 (m, 1H, Ar), 7,74-7,82 (m, 1H, Ar), 8,09-8,20 (m, 2H, Ar), 12,43 (sa, 1H, NH).

#### Etapa 2

30

#### 2-(2-Dimetilamino-etil)-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (3)

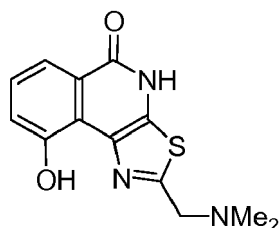


35 A una suspensión de 2-vinil-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (0,05 g, 0,22 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (6 ml; 1/1)

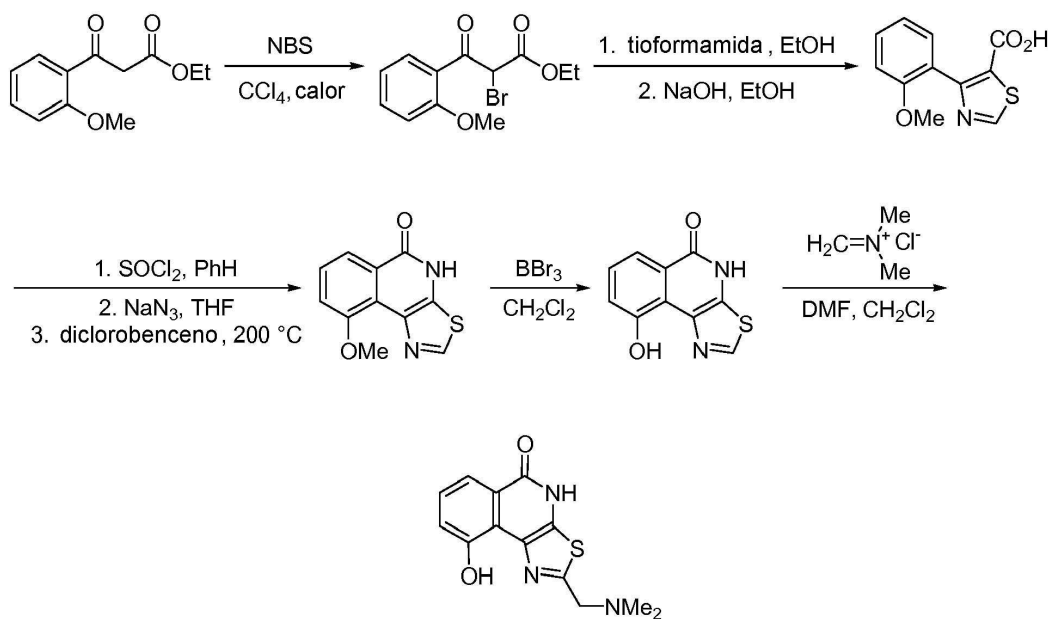
se le añadió dimetilamina (0,33 ml de disolución 2 M en THF, 0,66 mmol). Después de agitar a 65°C durante 48 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 90/10). La recristalización en metanol/dietil éter produjo 0,038 g (un rendimiento del 63%) del compuesto del título como un sólido blanco. p.f. 236-240°C (desc.); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,85 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,52-3,56 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,56-7,59 (m, 1H, Ar), 7,84-7,87 (m, 1H, Ar), 8,19-8,26 (m, 2H, Ar), 12,37 (sa, NH); <sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, DMSO) δ 29,71, 44,26, 56,79, 124,03, 125,74, 128,69, 129,79, 133,45, 134,44, 135,15, 158,51, 162,72.

#### Ejemplo 4

##### 2-((Dimetilamino)metil)-9-hidroxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

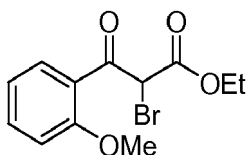


Se preparó 2-((dimetilamino)metil)-9-hidroxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona tal como se muestra a continuación.



#### Etapa 1

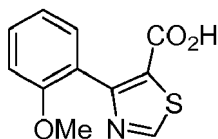
Éster etílico del ácido 2-bromo-3-(2-metoxifenil)-3-oxo-propiónico



A una disolución de éster etílico del ácido 3-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico (5,3 g, 23,9 mmol; preparado tal como se notifica en J. Org. Chem. 2001, 66, 6323-6332) en tetracloruro de carbono (50 ml) se le añadió en porciones N-bromosuccinimida (5,1 g, 28,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar durante 4 horas. Se añadió agua, se extrajo la mezcla resultante con CHCl<sub>3</sub>, y se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida produciendo el compuesto del título como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25 (q, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 6,4), 5,82 (s, 1H, CHBr), 6,97-7,11 (m, 2H, Ar), 7,51-7,60 (m, 1H, Ar), 7,90-7,95 (m, 1H, Ar).

#### Etapa 2

## Ácido 4-(2-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico

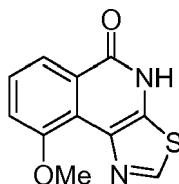


5 A una disolución a 0°C de tioformamida (preparada según Eur. J. Med. Chem. 2004, 39, 867-872) (0,70 g, 11,5 mmol) en EtOH absoluto (1 ml) se le añadió una disolución de éster etílico del ácido 2-bromo-3-(2-metoxifenil)-3-oxo-propiónico (2,4 g, 7,97 mmol) en etanol abs. (9 ml) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de extinción con agua y extracción con cloroformo, se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de SiO<sub>2</sub> (éter de petróleo/acetato de etilo, 60/40) dio el éster etílico del ácido 4-(2-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Al éster etílico del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico en bruto (0,88 g) en etanol al 95% (20 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,67 g, 16,75 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de acidificación con HCl 3 N y concentración a vacío, se llevó el residuo restante a agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,77 g, 3,28 mmol, un rendimiento del 41%). p.f.: 170-172°C; <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) δ 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,99-7,12 (m, 2H, Ar), 7,35-7,46 (m, 2H, Ar), 9,26 (s, 1H, 2-CH).

Etapa 3

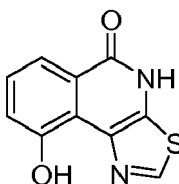
## 9-Metoxi-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona



25 30 A una suspensión de ácido 4-(2-metoxifenil)-tiazol-5-carboxílico (0,56 g, 2,38 mmol) y benceno (10 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,42 g, 3,57 mmol), y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 5 h. Se evaporaron todos los componentes volátiles, y se llevó el aceite amarillo resultante a THF seco (10 ml), se enfrió hasta 0°C, y se añadió disolución de azida de sodio (0,186 g, 2,86 mmol) en agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de extinguir con agua, se extrajo la mezcla con dietil éter, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó cuidadosamente a presión reducida (la temperatura del agua del rotavapor se mantuvo por debajo de 25°C). Se disolvió el sólido resultante en 1,2-diclorobenceno (10 ml) y se calentó a 200°C durante 5 h. Después de enfriar la evaporación de todos los componentes volátiles, se purificó el material resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 94/6) produciendo el compuesto del título (0,120 g, 0,51 mmol, un rendimiento del 22%) como un sólido; p.f.: 220-222°C (desc.); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) δ 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,36-7,62 (m, 2H, Ar), 7,87 (d, 1H, Ar), 8,86 (s, 1H, 2-CH), 12,58 (s, 1H, NH).

Etapa 4

## 9-Hidroxi-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

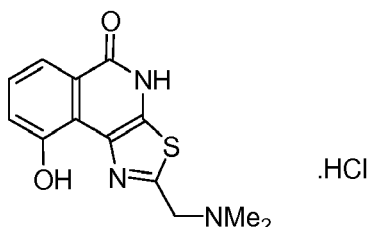


45 A una suspensión de 9-metoxi-4H-1,3-tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (0,048 g, 0,21 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadió tribromuro de boro (1,05 ml de disol. 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,05 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción, se añadió metanol (2 ml), se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y entonces se evaporó. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de SiO<sub>2</sub> produciendo el compuesto del título (0,042 g, un rendimiento del 90%) como un sólido. p.f. > 250°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,28 (d, 1H, Ar), 7,47 (t, 1H, Ar), 7,75 (d, 1H, Ar), 9,06 (s, 1H, 2-CH), 10,36 (s, 1H, OH), 12,41 (s, 1H, NH).

#### 5 Etapa 5

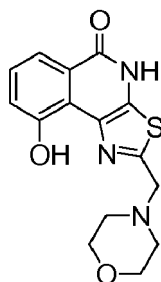
Clorhidrato de 2-dimetilaminometil-9-hidroxi-4*H*-1,3-tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5-ona



10 A una disolución de 9-hidroxi-4*H*-1,3-tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5-ona en DMF/acetonitrilo (3 ml, 1:2) se le añadió cloruro de dimetil-metilen-amonio (0,043 g, 0,46 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla resultante bajo Ar durante 42 horas. Después de enfriamiento y concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> dando el compuesto del título (0,008 g, un rendimiento del 13%) como un sólido. p.f. > 250°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,36 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7,24 (d, 1H, Ar), 7,44 (t, 1H, Ar), 7,74 (d, 1H, Ar), 10,23 (s, 1H, OH), 12,30 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, DMSO) δ 46,83, 61,38, 119,94, 120,56, 121,00, 126,83, 129,95, 131,75, 137,39, 154,41, 162,54.

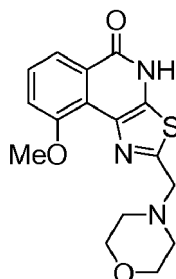
#### 20 **Ejemplo 5**

9-Hidroxi-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



#### 25 Etapa 1

9-Metoxi-2-(morfolinmetil)tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



30 Se añadió lentamente morfolina (950 μl, 0,011 mmol) a una disolución de 9-metoxitiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona en 2,6 ml de formaldehído acuoso al 37% y se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante durante 7 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF hasta que se consumió todo el material de partida. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se separaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo el compuesto del título como un sólido de color pálido. EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 332 (M+H).

#### 35 Etapa 2

40 9-Hidroxi-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona

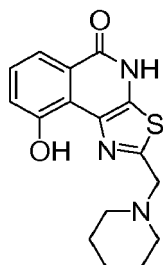


5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4, usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 318 (M+H).

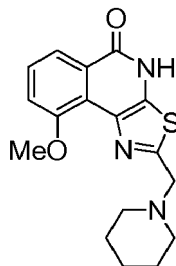
### 10 Ejemplo 6

9-Hidroxi-2-(piperidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



### 15 Etapa 1

9-Metoxi-2-(piperidin-1-ilmetil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

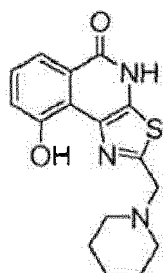


20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó piperidina en lugar de morfolina.

25 EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 330 (M+H).

### Etapa 2

9-Hidroxi-2-(piperidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



30

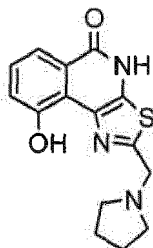
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 2 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 316 (M+H).

5

**Ejemplo 7**

9-Hidroxi-2-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

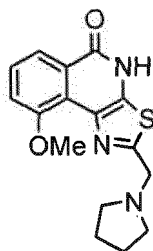


10

Etapa 1

9-Metoxi-2-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

15



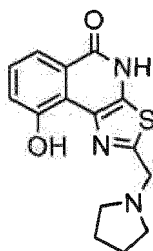
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó pirrolidina en lugar de morfolina.

20

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 316 (M+H).

Etapa 2

25 9-Hidroxi-2-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



30

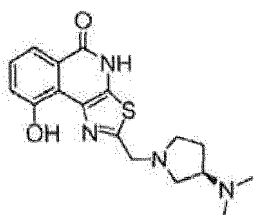
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 302 (M+H).

**Ejemplo 8**

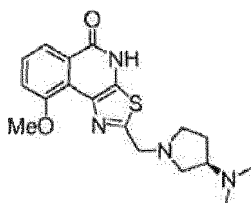
35

2-[[[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



Etapa 1

5 (R)-2-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-9-metoxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

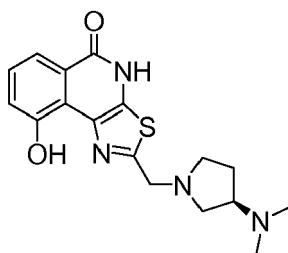


10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de morfolina.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 359 (M+H).

Etapa 2

15 2-(((3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

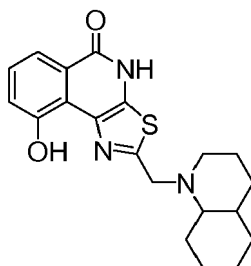


20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 345 (M+H).

**Ejemplo 9**

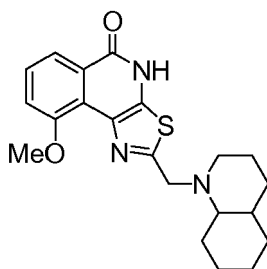
9-Hidroxi-2-((octahidroquinolin-1(2H)-il)metil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



30 Etapa 1

9-Metoxi-2-((octahidroquinolin-1(2H)-il)metil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona





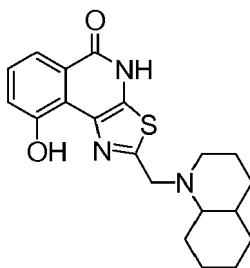
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó decahidroquinolina en lugar de morfolina.

5

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 384 (M+H).

Etapas 2

10 9-Hidroxi-2-(octahidroquinolin-1(2*H*)-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

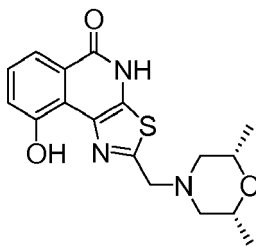
15

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 370 (M+H).

**Ejemplo 10**

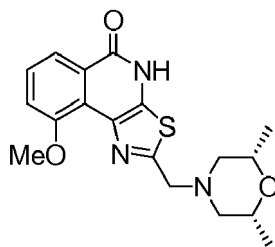
20

2-(((2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



25 Etapas 1

2-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)metil)-9-metoxitiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



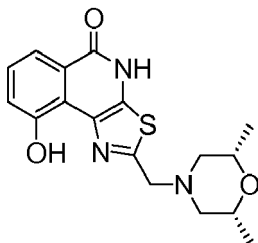
30

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina en lugar de morfolina.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 360 (M+H).

Etapa 2

5 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]metil]-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



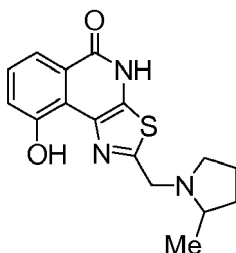
10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 346 (M+H).

**Ejemplo 11**

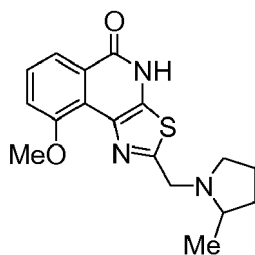
15

9-Hidroxi-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil][1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



20 Etapa 1

9-Metoxi-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



25

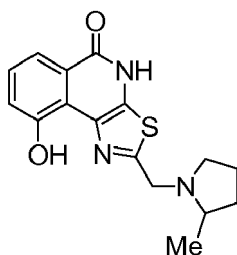
Se preparó el compuesto del título según el ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó dibencilamina en lugar de morfolina.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 330 (M+H).

30

Etapa 2

9-Hidroxi-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil][1,3]tiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-ona



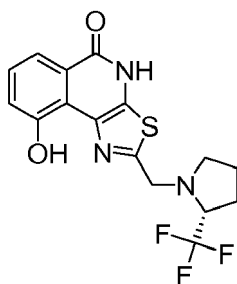
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

5

EM (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  316 (M+H).

### Ejemplo 12

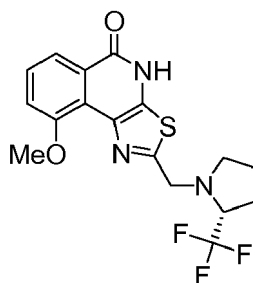
10 9-Hidroxi-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



#### Etapa 1

15

(*R*)-9-metoxi-2-((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

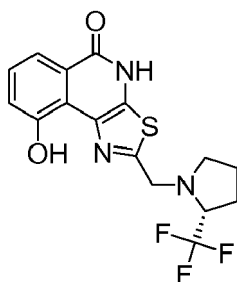


20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó (*R*)-2-(trifluorometil)pirrolidina en lugar de morfolina.

EM (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  384 (M+H).

#### Etapa 2

9-Hidroxi-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona



30

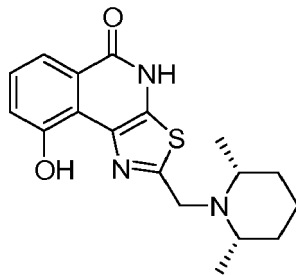
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 370 (M+H).

5

### Ejemplo 13

2-(((2R,6S)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

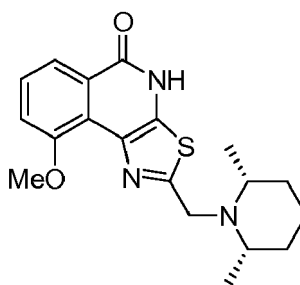


10

#### Etapa 1

2-(((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-1-il)metil)-9-metoxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

15



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 5, etapa 1 anterior excepto porque se usó (2S,6R)-2,6-dimetilpiperidina en lugar de morfolina.

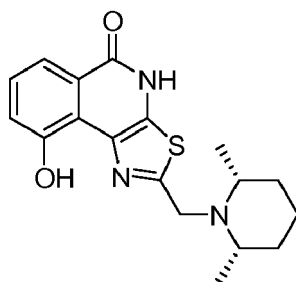
20

EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 358 (M+H).

#### Etapa 2

2-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

25



30

Se preparó el compuesto del título según el ejemplo 4, etapa 4 usando el producto de la etapa 1 anterior como material de partida.

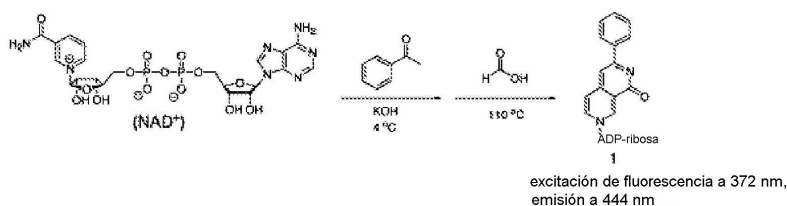
EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* 344 (M+H).

### Ejemplo 14

35

Evaluación funcional de la actividad enzimática de PARP-1 humana

## ES 2 530 815 T3



5 **Materiales y reactivos:** hrPARP-1 (recombinante humana, Trevigen), ADN activado (Sigma), 6(5H)-fenantridinona (PND), (Sigma), NAD<sup>+</sup> (Calbiochem), tampón de ensayo de PARP-1 (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, pH 8,0), acetofenona al 20% en EtOH, KOH 2 M, ácido fórmico al 88%, horno a 110°C, lector de placas Flexstation.

10 **Procedimiento:** Se prepararon placas de compuesto realizando una serie de diluciones 1:3 para cada compuesto sometido a prueba, 10 etapas de cada uno a 20 µl en DMSO partiendo de una concentración de 5 mM. Se añadió NAD<sup>+</sup> (39 µl de una disolución 6,4 µM) a cada pocillo de una placa de ensayo de fluorescencia de fondo plano de 96 pocillos. Se añadió el compuesto de prueba (1 µl) a cada pocillo. Para iniciar la reacción, se añadieron 10 µl de PARP (contenía 5 U de PARP y ADN activado 75 µg/ml) con 1 U de hrPARP-1, ADN activado 15 µg/ml y 5 µM de NAD<sup>+</sup> finales. La mayor concentración usada para los compuestos de prueba fue de 100 µM. Se incubaron las placas a temperatura ambiente en un agitador. Después de 20 min, se añadieron 20 µl de KOH 2 M y 20 µl de acetofenona al 20%. Se incubó la placa 10 min a 4°C, y se añadieron 90 µl de ácido fórmico al 88%. Después de  
15 incubación en un horno a 110°C durante 5 min, se enfrió la placa hasta temperatura ambiente y se leyó en un lector de placas Flexstation (excitación a 360 nm, emisión a 445 nm).

20 **Análisis de resultados:** Se usó el software de análisis de datos LSW para generar las CI<sub>50</sub> de PARP-1. En la tabla 1 se presentan los resultados.

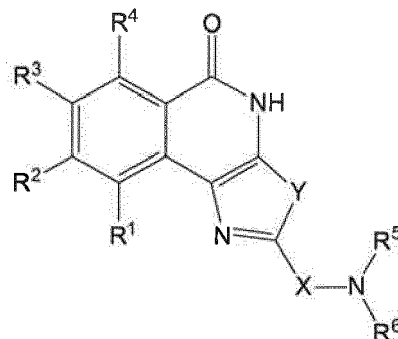
Tabla 1

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)
1	378
2	414
3	358
4	99
5	18,3
6	1366
7	111
8	223
9	2448
10	3088
11	747
12	3505
13	1500

25 Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de realizaciones específicas de intervalos en los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

Fórmula I

en la que:

10 X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>;

Y es O o S;

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo, en los que el alquilo, el alquenilo y los anillos de los grupos cicloalquilo, fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, NH<sub>2</sub>, mono o dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Compuesto que tiene la fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>;

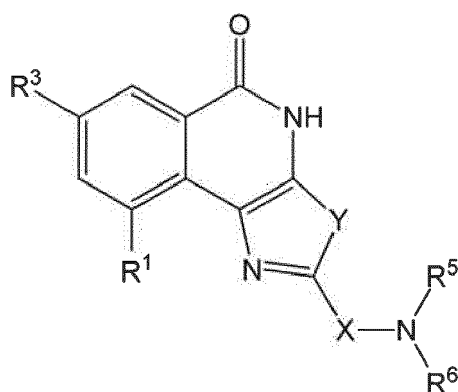
Y es O o S;

35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN o perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

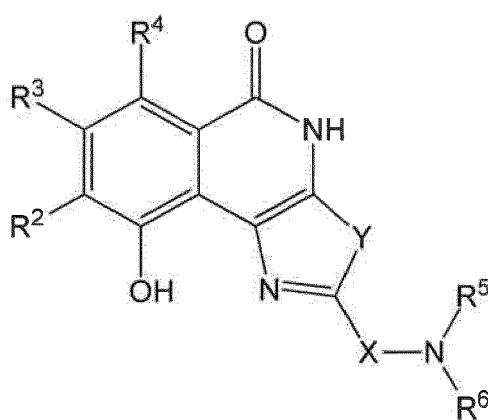
40 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo o bencilo o

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la fórmula II o III:



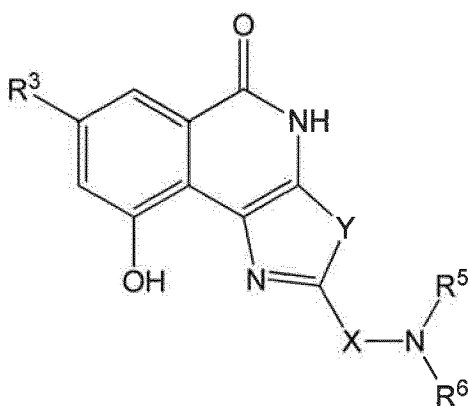
Fórmula II o



Fórmula III,

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la fórmula IV:



Fórmula IV

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>3</sup> es halógeno o hidrógeno.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es O.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es S.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 5 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado que comprende opcionalmente desde uno hasta tres heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N, O o S, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono, preferiblemente piperidina, morfolina, pirrolidina, homopiperidina, aziridina o azetidina.
- 10 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que X es alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
- 15 Y es S u O;  
X es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y  
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20 13. Compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 2-[[dimetilamino]metil[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
25 2-[(2-(dimetilamino)etil)tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
2-(((dimetilamino)metil)-9-hidroxitiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-(piperidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
35 {{{(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-(octahidroquinolin-1-(2H)-ilmetil)[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
40 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil]-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-[(2-etilpirrolidin-1-il)metil][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
9-hidroxi-2-[[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metil][1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona; o  
45 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]metil]-9-hidroxi[1,3]tiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona;  
o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz farmacéuticamente aceptable de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 15. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento de daño debido a isquemia y reperusión, el tratamiento de una enfermedad degenerativa, el tratamiento de inflamación o el tratamiento de cánceres en un sujeto.