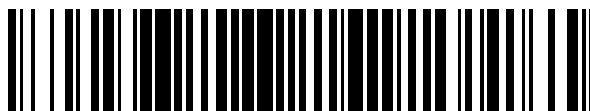


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 028**

51 Int. Cl.:
A61K 31/403 (2006.01) **C07D 209/94** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) **C07D 491/10** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06709609 .9**
96 Fecha de presentación: **02.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1848426**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Compuestos tricíclicos citoprotectores**

30 Prioridad:
03.02.2005 GB 0502267

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
HUNTER-FLEMING LIMITED (100.0%)
REGUS HOUSE, 1 FRIARY, TEMPLE QUAY
BRISTOL BS1 6EA, GB

72 Inventor/es:
WÜLFERT, ERNST;
KHALAF, ABEDAWN IBRAHIM;
MACKAY, SIMON PAUL;
JOHNSTON, BLAIR FRASER y
SUCKLING, COLIN JAMES

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 028 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

Compuestos tricíclicos citoprotectores.

La presente invención se refiere a la protección contra el daño causado por estrés isquémico de órganos periféricos los cuales se seleccionan de cualquier tejido funcional en el cuerpo excepto el cerebro y la médula espinal, tales como el corazón o los riñones, usando los compuestos bicíclicos neuroprotectores que se definen en las reivindicaciones.

En tejidos afectados por estados bajos en oxígeno, tales como la hipoxia y la isquemia prolongadas, que pueden o no estar asociados con hipoglicemia, se encuentra daño neuronal en diversos grados. La isquemia típicamente ocurre como resultado de un suceso agudo, por ejemplo ataque al corazón, apoplejía o lesión traumática en la cabeza. Durante el ataque al corazón, el daño incurrido está sustancialmente limitado a los tejidos del corazón, y se han desarrollado ciertos tratamientos. En la apoplejía o la lesión traumática en la cabeza, el daño neuronal procede de los efectos de la isquemia a más largo plazo sobre el cerebro. La gravedad de la isquemia depende de la naturaleza de la apoplejía o lesión, pero, invariablemente, hay daño cerebral. El documento WO99/31049 aborda los efectos de la isquemia sobre el cerebro tal como ocurre con pacientes de apoplejía o como resultado de una lesión en la cabeza, y describe ciertos agentes neuroprotectores y su uso en el tratamiento del daño neuronal causado por sucesos isquémicos agudos tales como apoplejía y lesión en la cabeza.

En contraste con el daño neuronal que ocurre como resultado de sucesos isquémicos agudos tales como ataque al corazón, la apoplejía o una lesión en la cabeza, las causas subyacentes de las enfermedades o afecciones neurodegenerativas crónicas, tales como la Enfermedad de Alzheimer (AD), Enfermedad de Parkinson (PD), Corea de Huntington (HC), Esclerosis Múltiple (MS) y Esclerosis Amiotrófica Lateral (ALS), son complejas y parecen ser multifactoriales. En cada caso, la muerte de células neuronales necróticas y apoptóticas puede proceder de uno o más mecanismos que incluyen el compromiso metabólico, la excitotoxicidad y el estrés oxidante. Varios estudios señalan hacia el estrés oxidante como un factor causante principal en una variedad de enfermedades neurodegenerativas crónicas que incluyen AD, PD y ALS (por ejemplo, véanse: Sayre et al., (2001), Curr. Med. Chem, 8(7), 721-38; Bains et al., (1997), Brain Res. Rev., 25, 335-358; Alexi et al. (2000), Progress in Neurobiol., 60, 409-470).

El estrés oxidante se produce cuando se interrumpe el equilibrio normal entre sucesos oxidantes y mecanismos de defensa antioxidantes, ya por la pérdida de agentes reductores y/o antioxidantes, ya por concentraciones acrecentadas de especies oxidantes. El estrés oxidante ha sido atribuido a las acciones de radicales libres muy tóxicos, que incluyen especies reactivas tipo óxidos (ROS) tales como el anión superóxido (*O₂⁻) y el radical hidroxilo (*OH), y especies reactivas derivadas de nitrógeno (RNS) derivadas de la reacción de óxido nítrico (NO) con los iones superóxido o peróxido, tales como peroxinitrito (*ONOO⁻).

La muerte celular excitotóxica es causada por la activación excesiva de receptores del glutamato y agonistas glutamatérgicos tales como NMDA y otros aminoácidos excitantes (EAAs). Varios estudios también sugieren que el estrés oxidante puede actuar como un mediador en la muerte de células neuronales excitotóxicamente inducida. Por ejemplo, se ha mostrado tanto para NMDA como kainato (un agonista de receptores no NMDA) que la activación de los receptores EAA aumenta el daño de los radicales libres a los lípidos, y que este daño puede prevenirse mediante un tratamiento simultáneo con antioxidantes.

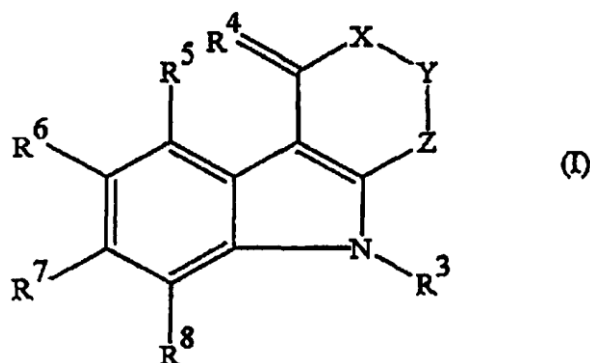
El compromiso metabólico puede ser causado por apoplejía, asfisia, hipoglucemia y ciertos venenos que interfieren con la respiración mitocondrial. La disfunción mitocondrial y la disminución resultante del ATP y la pérdida de la capacidad tamponante del calcio intracelular pueden provocar un aumento en la producción de radicales libres reactivos derivados de oxígeno y nitrógeno, la cual conduce al estrés oxidante.

Así, no solo se entiende que el estrés oxidante por radicales libres es un factor primario de la muerte de células neuronales en varias enfermedades neurodegenerativas crónicas, sino que también puede mediar los estímulos excitotóxicos y el compromiso metabólico. Además, también puede ocurrir la interacción inversa, ya que el estrés oxidante por radicales libres puede iniciar rutas excitotóxicas y provocar el deterioro metabólico.

Los documentos EP-A-0 310 179 y US-A-5 451 600 describen el uso de tetrahidrocarbazoles para el tratamiento o prevención de enfermedades isquémicas cardíacas, renales o hepáticas.

Los presentes inventores han encontrado ahora que ciertos compuestos tricíclicos pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones neurodegenerativas crónicas y agudas y para la prevención o tratamiento del daño causado por estrés isquémico de órganos periféricos, tales como el corazón o los riñones.

Así, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la protección contra el daño isquémico a tejidos de órganos periféricos. Los compuestos usados tienen la fórmula (I):



en la cual:

- X representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ o, cuando R^6 no representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula $>SO_2$;
- 5 Y representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$;
- Z representa un grupo de fórmula $>C=O$, un grupo de fórmula $>CH_2$ o un enlace directo;
- R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o un grupo hidroxi; o
- R^1 y R^2 juntos representan un grupo oxo, un grupo etilenodioxi o un grupo hidroxiimino;
- 10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado;
- R^4 representa dos átomos de hidrógeno, o un grupo oxo o hidroxiimino;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un átomo de halógeno;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un grupo carboxi;
- 15 R^7 y R^8 son los mismos o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un átomo de halógeno;

y sales cuando el compuesto contiene un grupo carboxi.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) son nuevos compuestos per se.

- 20 En los compuestos de la presente invención, Z puede ser un enlace directo, en cuyo caso forma parte de un anillo de 5 miembros condensado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene nitrógeno, o puede ser un grupo de fórmula $>CH_2$ o $>C=O$, en cuyo caso forma parte de un anillo de 6 miembros.

- 25 Cuando R^3 , R^5 , R^7 o R^8 representan un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono éste puede ser preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, de los cuales los grupos metilo, etilo, propilo, butilo y hexilo son los preferidos, siendo los grupos metilo y etilo más preferidos y siendo el grupo metilo el más preferido.

- 30 Cuando R^5 , R^7 o R^8 representan un átomo de halógeno, éste puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, de los cuales los átomos de flúor o cloro son los preferidos.

- 35 Cuando R^6 representa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono éste puede ser preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 1-metilpentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi, de los cuales los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y hexiloxi son preferidos, siendo los grupos metoxi y etoxi los más preferidos, y siendo el grupo metoxi el más preferido.

De los compuestos de la presente invención, los presentes inventores prefieren particularmente aquellos en los cuales:

5 X representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, o R^1 y R^2 juntos representan un grupo oxo o un grupo etilenodioxo;

Y representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo;

10 R^5 representa un átomo de hidrógeno;

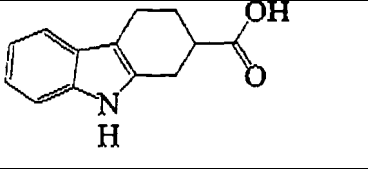
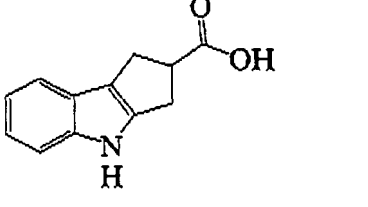
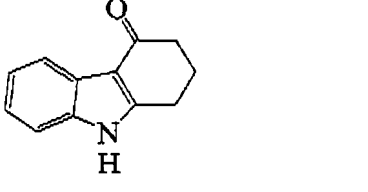
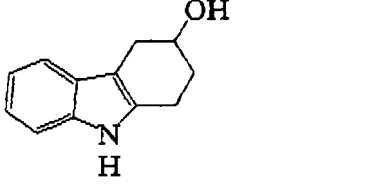
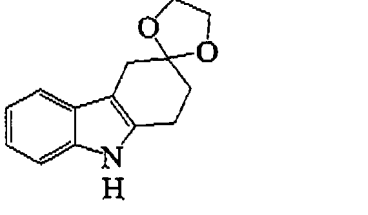
R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_4 o un grupo carboxilo; y R^7 y R^8 son los mismos o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4 ;

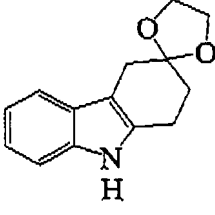
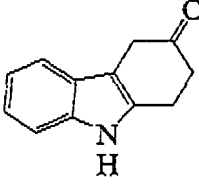
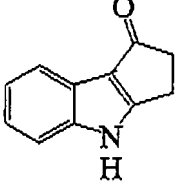
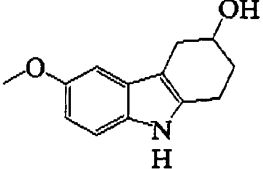
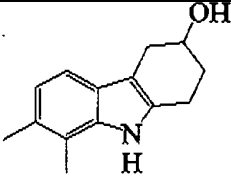
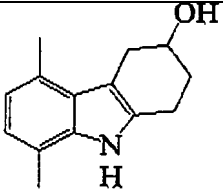
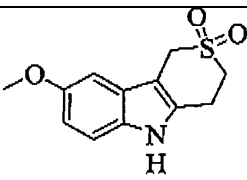
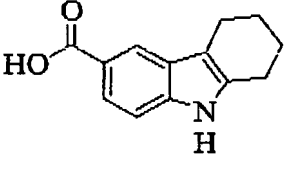
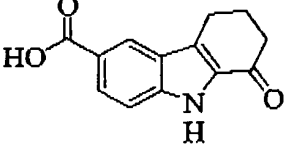
y sus sales.

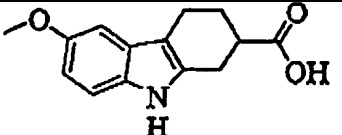
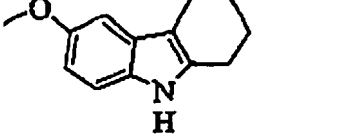
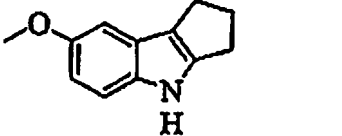
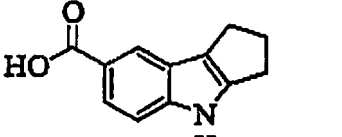
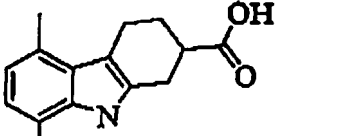
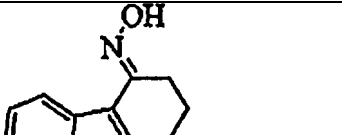
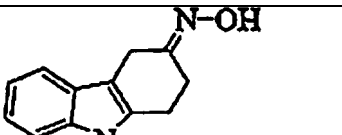
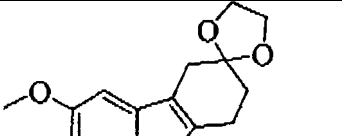
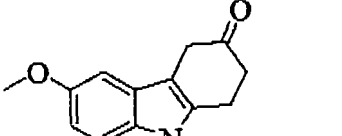
Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención se dan en la siguiente tabla 1:

15

Tabla 1

1	
2	
3	
4	
6	

6	
7	
8	
9	
10*	
11*	
12*	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19*	
20	
21	
22	
23	

En la tabla 1 anterior, aquellos compuestos marcados con un asterisco son per se nuevos compuestos y también forman una parte de la presente invención. Los compuestos más preferidos de la presente invención son aquellos compuestos numerados 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 y 23 en la tabla anterior.

5 Cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi, por ejemplo cuando R¹ o R⁶ representan un grupo carboxi, los compuestos de la invención pueden formar ésteres, los cuales pueden prepararse mediante técnicas de esterificación convencionales. No hay ninguna restricción acerca de la naturaleza del éster, siempre que cuando el compuesto resultante se use médicamente, el compuesto sea farmacéuticamente aceptable, que no sea menos activo, o inaceptablemente menos activo, ni más tóxico, o inaceptablemente más tóxico, que el compuesto original. Sin embargo, cuando el compuesto se utilice para usos no médicos, por ejemplo como intermedio en la preparación de otros compuestos, incluso esta restricción no aplica, y entonces no hay ninguna restricción acerca de la naturaleza de los ésteres que pueden formarse.

Ejemplos de grupos éster incluyen:

15 grupos alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, tales como los ejemplificados en relación con R³, R⁵, R⁷ o R⁸ y los grupos alquilo superiores que son bien conocidos en la técnica, tales como los grupos dodecilo, tridecilo, pentadecilo, octadecilo, nonadecilo e icosilo;

grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;

20 grupos aralquilo, en los cuales la parte alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono y la parte arilo es un grupo aromático carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido o no; ejemplos de tales grupos aralquilo incluyen los grupos bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo, 2-(2-naftil)etilo, benzhidrilo (es decir, difenilmetilo), trifenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 4-bromobencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-metoxibencilo y piperonilo;

25 grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos vinilo, alilo, 2-metilalilo, 1-propenilo e isopropenilo;

grupos alquilo halogenados que tienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, tales como los grupos 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo (por ejemplo 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo o 2-yodoetilo), 2,2-dibromoetilo y 2,2,2-tribromoetilo;

30 grupos sililalquilo sustituidos, por ejemplo los grupos 2-tri(C₁-C₄)alquilsililetilo, especialmente un grupo 2-trimetilsililetilo;

grupos fenilo sustituidos y no sustituidos, por ejemplo los grupos fenilo, tolilo y benzamidofenilo;

grupos fenacilo sustituidos y no sustituidos, por ejemplo el grupo fenacilo en sí mismos o el grupo p-bromofenacilo;

35 grupos terpenilo cíclicos y acíclicos, por ejemplo los grupos geranilo, nerilo, linalilo, fitilo, mentilo (especialmente m- y p-mentilo), tujilo, carilo, pinanilo, bornilo, norcarilo, norpinanilo, norbornilo, mentenilo, canfenilo y norbornenilo;

40 grupos alcoximetilo, en los cuales la parte alcoxi tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono y pueden estar sustituidos por un único grupo alcoxi no sustituido, tales como los grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y metoxietoximetilo;

45 grupos aciloxialquilo alifáticos, en los cuales el grupo acilo es preferiblemente un grupo alcanilo y es más preferiblemente un grupo alcanilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y la parte alquilo tiene de 1 a 6, y preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono tales como los grupos acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-isobutiriloxietilo, 1-pivaloiloxipropilo, 2-metil-1-pivaloiloxipropilo, 2-pivaloiloxipropilo, 1-isobutiriloxietilo, 1-isobutiriloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-acetoxi-2-metilpropilo, 1-propioniloxietilo, 1-propioniloxipropilo, 2-acetoxipropilo y 1-butiriloxietilo;

50 grupos aciloxialquilo alifáticos cicloalquilo sustituidos, en los cuales el grupo acilo es preferiblemente un grupo alcanilo y es más preferiblemente un grupo alcanilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, el sustituyente cicloalquilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y la parte alquilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, tales como los grupos ciclohexilacetoximetilo, 1-(ciclohexilacetoxi)etilo, 1-(ciclohexilacetoxi)propilo, 2-metil-1-(ciclohexilacetoxi)propilo, ciclopentilacetoximetilo, 1-(ciclopentilacetoxi)etilo, 1-(ciclopentilacetoxi)propilo y 2-metil-1-(ciclopentilacetoxi)propilo;

- 5 grupos alcoxicarboniloxialquilo, especialmente grupos 1-(alcoxicarboniloxi)etilo, tales como los grupos 1-metoxicarboniloxietilo, 1-etoxicarboniloxietilo, 1-propoxicarboniloxietilo, 1-isopropoxicarboniloxietilo, 1-butoxicarboniloxietilo, 1-isobutoxicarboniloxietilo, 1-sec-butoxicarboniloxietilo, 1-t-butoxicarboniloxietilo, 1-(1-etilpropoxi-carboniloxi)etilo y 1-(1,1-dipropilbutoxicarboniloxi)etilo, y otros grupos alcoxicarbonilalquilo, en los cuales tanto los grupos alcoxi como los grupos alquilo tienen de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, tales como los grupos 2-metil-1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 2-(isopropoxicarboniloxi)propilo, isopropoxicarboniloximetilo, t-butoxicarboniloximetilo, metoxicarboniloximetilo y etoxicarboniloximetilo;
- 10 grupos cicloalquilcarboniloxialquilo y cicloalquilocarboniloxialquilo, por ejemplo los grupos 1-metilciclohexilcarboniloximetilo, 1-metilciclohexiloxycarboniloximetilo, ciclopentiloxycarboniloximetilo, ciclopentilcarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxycarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentilcarboniloxi)etilo, 1-(cicloheptiloxycarboniloxi)etilo, 1-(cicloheptilcarboniloxi)etilo, 1-metilciclopentilcarboniloximetilo, 1-metilciclopentiloxycarboniloximetilo, 2-metil-1-(1-metilciclohexilcarboniloxi)propilo, 1-(1-metilciclohexilcarboniloxi)propilo, 2-(1-metilciclohexilcarboniloxi)propilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)propilo, 2-(ciclohexilcarboniloxi)propilo, 2-metil-1-(1-metilciclopentilcarboniloxi)propilo, 1-(1-metilciclopentilcarboniloxi)propilo, 2-(1-metilciclopentilcarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentilcarboniloxi)propilo, 2-(ciclopentilcarboniloxi)propilo, 1-(1-metilciclopentilcarboniloxi)etilo, 1-(1-metilciclopentilcarboniloxi)propilo, adamantiloxycarboniloximetilo, adamantilcarboniloximetilo, 1-adamantiloxycarboniloxietilo y 1-adamantilcarboniloxietilo;
- 20 grupos cicloalquilalcoxicarboniloxialquilo, por ejemplo los grupos ciclopropilmetoxicarboniloximetilo, ciclobutilmetoxicarboniloximetilo, ciclopentilmetoxicarboniloximetilo, ciclohexilmetoxicarboniloximetilo, 1-(ciclopropilmetoxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclobutilmetoxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentilmetoxicarboniloxi)etilo y 1-(ciclohexilmetoxicarboniloxi)etilo;
- 25 grupos terpenilcarboniloxialquilo y terpeniloxycarboniloxialquilo, por ejemplo los grupos 1-(mentiloxycarboniloxi)etilo, 1-(mentilcarboniloxi)etilo, mentiloxycarboniloximetilo, mentilcarboniloximetilo, 1-(3-pinaniloxycarboniloxi)etilo, 1-(3-pinanilcarboniloxi)etilo, 3-pinaniloxycarboniloximetilo y 3-pinanilcarboniloximetilo;
- 30 grupos 5-alquil- ó 5-fenil-(2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)alquilo, por ejemplo los grupos (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-t-butil-2-oxo-1,3-di-oxolen-4-il)metilo y 1-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)etilo; y
- otros grupos, especialmente grupos que son fácilmente eliminados in vivo tales como los grupos ftalidilo, indanilo y 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzodioxolen-4-ilo.

35 Asimismo, si los compuestos de la presente invención contienen un grupo carboxi, pueden convertirse en sales con una base por métodos convencionales. No hay ninguna restricción particular acerca de la naturaleza de tales sales, siempre que cuando los compuestos se usen médicamente, los compuestos sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, cuando el compuesto se utilice para usos no médicos, por ejemplo como intermedio en la preparación de otros compuestos, incluso esta restricción no aplica, y no hay ninguna restricción acerca de la naturaleza de las sales que pueden formarse. Ejemplos de tales sales incluyen: sales con un metal alcalino, tal como sodio, potasio o litio; sales con un metal alcalino-térreo, tal como bario o calcio; sales con otro metal, tal como magnesio o aluminio; sales de amonio; sales con bases orgánicas, tal como una sal con metilamina, dimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina o dicitlohexilamina; y sales con un aminoácido básico, tal como lisina o arginina. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden convertirse en sales con ácidos por métodos convencionales. No hay ninguna restricción particular acerca de la naturaleza de tales sales, siempre que cuando los compuestos se usen médicamente, los compuestos sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, cuando el compuesto se utilice para usos no médicos, por ejemplo como intermedio en la preparación de otros compuestos, incluso esta restricción no aplica, y no hay ninguna restricción acerca de la naturaleza de las sales que pueden formarse. Ejemplos de tales sales incluyen: sales con ácidos minerales, especialmente ácidos halohídricos (tales como ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o ácido clorhídrico), ácido nítrico, ácido perclórico, ácido carbónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; sales con ácidos alquilo inferior-sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido etanosulfónico; sales con ácidos arilsulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; sales con ácidos orgánicos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido glucónico o ácido cítrico; y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los compuestos usados en la presente invención son conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a los usados para preparar los compuestos conocidos.

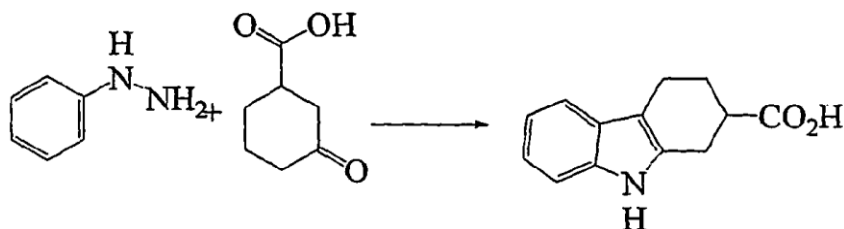
Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto usarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones neurodegenerativas crónicas y agudas o para la protección contra el daño isquémico a tejidos de órganos periféricos, y, para estos fines, pueden formularse como preparaciones farmacéuticas convencionales, como es bien conocido en la técnica. Así, los compuestos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, pulverizaciones u otras formas bien conocidas, o parenteralmente, por ejemplo por inyecciones, pulverizaciones, gotas para los ojos, emplastos adhesivos o supositorios, etc.

Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse por medios convencionales y pueden contener compuestos auxiliares conocidos de un tipo comúnmente usado en este campo, por ejemplo vehículos, agentes ligantes, agentes desintegradores, lubricantes, agentes estabilizantes, agentes correctores, etc., dependiendo del uso pretendido y de la forma de preparación. La dosis dependerá de la afección, la edad y del peso corporal del paciente así como de la naturaleza y de la gravedad del trastorno a tratar, pero en el caso de administración oral a un paciente humano adulto, los presentes inventores normalmente sugerirían una dosis total diaria de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal (más preferiblemente de 0,05 a 20 mg/kg peso corporal), que puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas, por ejemplo de una a tres veces por día.

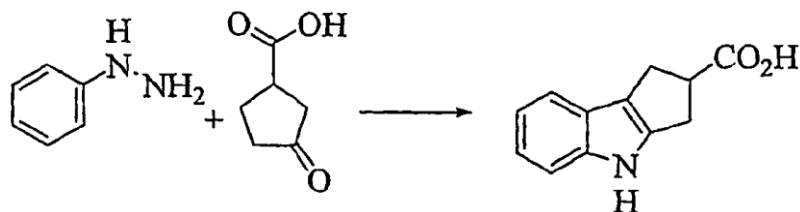
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, de los cuales los ejemplos 1-23 ilustran la preparación de los compuestos, mientras que el ejemplo 24 ilustra sus propiedades terapéuticas. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaciones: br, ancho; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; exch, intercambiable; DCM, diclorometano; DMF, *N,N*-dimetilformamida; HREIMS, espectroscopía de masas por impacto electrónico de alta resolución; HRFABMS, espectroscopía de masas por bombardeo atómico rápido de alta resolución; LRESMS, espectroscopía de masas por electropulverización de baja resolución; NMM, *N*-metilmorfolina; Pd/C, paladio sobre carbono; p.f., punto de fusión; TFA, ácido trifluoroacético, THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina; SFM, medio exento de suero; MEM, Medio Esencial Mínimo con sal de Earle; DMSO, dimetilsulfóxido. Los HREIMS y HRFABMS se obtuvieron con un espectrómetro de masas Jeol® JMS-AX505HA. Los LRESMS se obtuvieron con un equipo Fisons® VG Platform Benchtop LC-MS. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker® AMX 400, Los espectros IR se registraron en discos de KBr y los líquidos como películas usando un equipo Nicolet® Impact 400D. La cromatografía en columna se realizó con una columna de gel de sílice Prolabo® (malla 200-400). Los números de los compuestos se dan en los ejemplos y los asignados a los compuestos en la tabla 1 precedente.

EJEMPLO 1

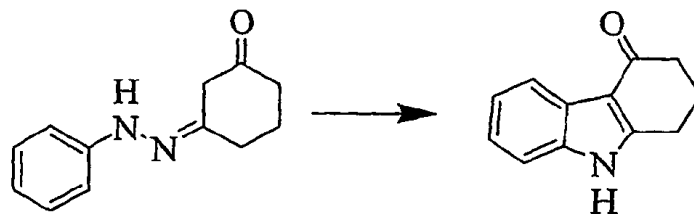
Ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxílico [compuesto No. 1]



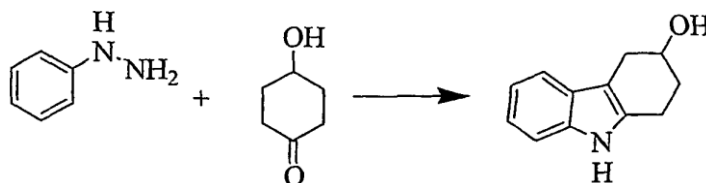
Se disolvió ácido 3-oxociclohexanocarboxílico (200 mg, 1,407 mmol) en ácido acético (3 mL), disolución a la cual se añadió una disolución de fenilhidrazina (160 mg, 1,480 mmol) en ácido acético (2 mL) a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con salmuera. Las capas orgánicas se recogieron y secaron (Na_2SO_4), y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo/*n*-hexano para dar un sólido microcristalino marrón claro (191 mg, 63%), p.f. 235-238°C [c.f. Asselin, A. A., et al, J. Med. Chem., 1976, 19, 787-792, p.f. 239-241°C; Allen, et al, J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 239-241, p.f. 233-235°C]. IR (KBr): 3416, 3048, 2923, 2844, 1689, 1465, 1444, 1415, 1288, 1264, 1226, 935, 740 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,27 (1H, s), 10,66 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,98 (1H, dt, $J = 1,2$ Hz y $J = 6,8$ Hz), 6,91 (1H, dt, $J = 1,2$ Hz y $J = 6,8$ Hz), 2,89-2,62 (5H, m), 2,17 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m).

EJEMPLO 2**Ácido 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-2-carboxílico [compuesto No. 2]:**

5 Se disolvió ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (200 mg, 1,561 mmol) en ácido acético (3 mL) disolución a la cual se
 10 añadió fenilhidrazina (180 mg, 1,665 mmol) en ácido acético (2 mL) a temperatura ambiente, con agitación. La
 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se
 diluyó con acetato de etilo y se extrajo con salmuera. Las capas orgánicas se recogieron y secaron (Na₂SO₄), y el
 disolvente se separó a presión reducida para dar una masa negra, la cual se aplicó a una columna de cromatografía
 15 de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano 1/1 para eluir el producto. Se recogieron las fracciones que contenían
 el material requerido (R_F = 0,50) y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto se recrystalizó en
 acetato de etilo/hexano para dar un sólido microcristalino marrón claro (48 mg, 15%), p.f. 215-217°C [c.f. Lacoume,
 B.; Milcent, G. y Olivier, A., Tetrahedron, 1972, 28, 667-674. p.f.215°C]. IR (KBr): 3362, 3028, 2910, 2859, 1691,
 1438, 1411, 1323, 1277, 1238, 741 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,27 (1H, s), 10,81 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz),
 7,27 (1H, d, J = 7, 6 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 1,2 Hz y J = 6,8 Hz), 6,92 (1H, dt, J = 1,2 Hz y J = 6,8 Hz), 3,76-3,68 (1H,
 m), 3,09-3,03 (3H, m), 2,95 (1H, m).

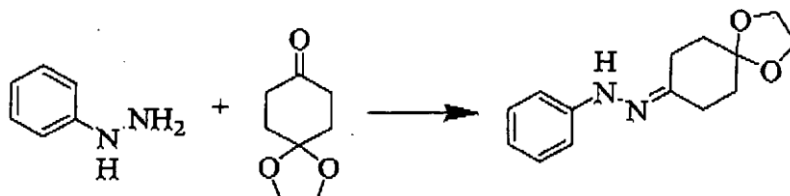
EJEMPLO 3**1,2,3,9-Tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona [compuesto No. 3]**

20 Se disolvió (1*E*)-1,3-ciclohexanodiona 1-(fenilhidrazona) (2,031 g, 10,045 mmol) en TFA (10 mL) a temperatura
 ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, después de lo cual se dejó a
 temperatura ambiente toda la noche. La disolución de color oscuro resultante se vertió lentamente sobre agua con
 hielo, con agitación. El material semisólido se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), y el disolvente se
 25 separó a presión reducida, para dar un sólido amarillo pálido el cual, tras recrystalización en metanol, dio 1,004 g. El
 licor madre se concentró y se aplicó a una columna de cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo/n-
 hexano (1/1) R_F = 0,15, para dar una cantidad adicional del producto como un sólido blanco (80 mg) después de
 recrystalizar en metanol. El peso total del producto obtenido fue 1,084 g, 58%, p.f. 226-228°C [Clemon, G.R. y Felton,
 D.G.I, J. Chem. Soc., 1951, 700-702, p.f. 223°C]. IR (KBr): 3144, 2937, 1622, 1581, 1468, 1406, 1250, 1175, 1140,
 751 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,83 (1H, br); 7,95 (1H, dd, J = 2,3 Hz & J = 6,7 Hz); 7,39 (1H, dd, J = 1,3 Hz & J =
 6,3 Hz); 7,18-7,11 (2H, m); 2,96 (2H, t, J = 6,1 Hz); 2,42 (2H, t, J = 6,1 Hz); 2,12 (2H, q, J = 6,4 Hz).

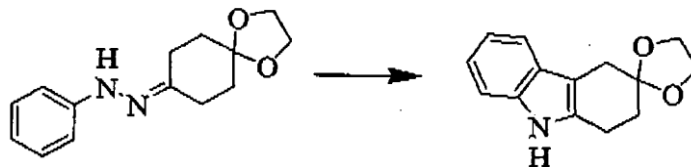
EJEMPLO 4**2,3,4,9-Tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ol [compuesto No. 4]:**

35 A una disolución de 4-hidroxyciclohexanona (0,970 g, 8.220 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió gota a gota
 fenilhidrazina (1,216 g, 11,249 mmol), con agitación, a temperatura ambiente. El material comenzó a cristalizar casi
 inmediatamente y se añadieron ácido acético (5 mL) y etanol (5 mL) adicionales. La mezcla de reacción se calentó
 entonces a reflujo durante 3 horas. La disolución roja oscura resultante se concentró a presión reducida hasta
 aproximadamente 6 mL y luego se diluyó con una cantidad suficiente de agua para producir turbidez. El enfriamiento

y rascado indujo la cristalización. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua. La cristalización en metanol/agua seguida por recristalización en acetato de etilo/n-hexano dio el producto requerido como un sólido marrón (670 mg, 44%), p.f. 148-150°C [Gardner, P.D.; Haynes, G.R. y Brandon, R.L., J. Org. Chem., 1957, 22, 1206-1210, p.f. 148,5-149,5°C], $R_F = 0,32$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1). IR (KBr): 3384, 2920, 2843, 1620, 1453, 1367, 1324, 1054, 1004, 744, 637 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 7,81 (1H, br); 7,52 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 7,34 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 7,19 (1H, t, $J = 6,3$ Hz); 7,16 (1H, t, $J = 6,3$ Hz); 4,33 (1H, m); 3,18 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz & $J = 15,2$ Hz); 2,98-2,74 (3H, m); 2,22-2,04 (2H, m); 1,77 (1H, br).

EJEMPLO 6**(a) 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ona fenilhidrazina**

Se disolvió fenilhidrazina (1,098 g, 10,155 mmol) en tolueno (20 mL), disolución a la cual se añadió 1,4-dioxaspiro [4.5]decan-8-ona (1,586 g, 10,155 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 30 minutos, después de lo cual el disolvente se separó a presión reducida, para dar el producto como un aceite naranja (2,370 g, 95%), el cual al se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

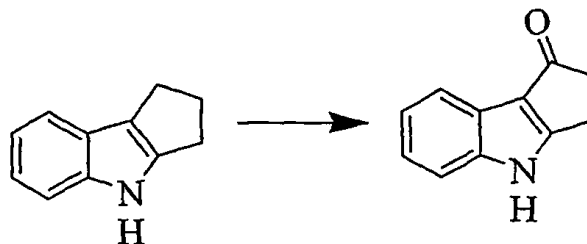
(b) 1,2,4,9-Tetrahydro-espiro[carbazol-3,2'-[1,3-dioxolano] [compuesto No. 6]

Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona fenilhidrazina [2,360 g, 9,581 mmol, preparado en la etapa (a)] en etilenglicol (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 4 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, después de lo cual se vertió sobre agua a 0°C, se extrajo con diclorometano (50 mL) y se secó (MgSO_4). El producto se obtuvo como un sólido rosa, el cual se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para dar un sólido blanco (1,030 g, 47%), $R_F = 0,75$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1), p.f. 146-148°C [Urrutia, A. y Rodríguez, J.G., Tetrahedron, 1999, 55, 11095-11108, p.f. 146-148°C]. IR (KBr): 3405, 2975, 2897, 1620, 1587, 1463, 1436, 1373, 1296, 1152, 1097, 1054, 1019, 945, 739 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 7,75 (1H, br); 7,43 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,28 (1H, d, $J = 7,5$); 7,12 (1H, dt, $J = 6,0$ Hz & 1,3 Hz); 7,07 (1H, dt, $J = 6,0$ Hz & 1,3 Hz); 4,11-4,03 (4H, m); 2,98 (2H, s); 2,95 (2H, t, $J = 6,5$ Hz); 2,09 (2H, t, $J = 6,5$ Hz).

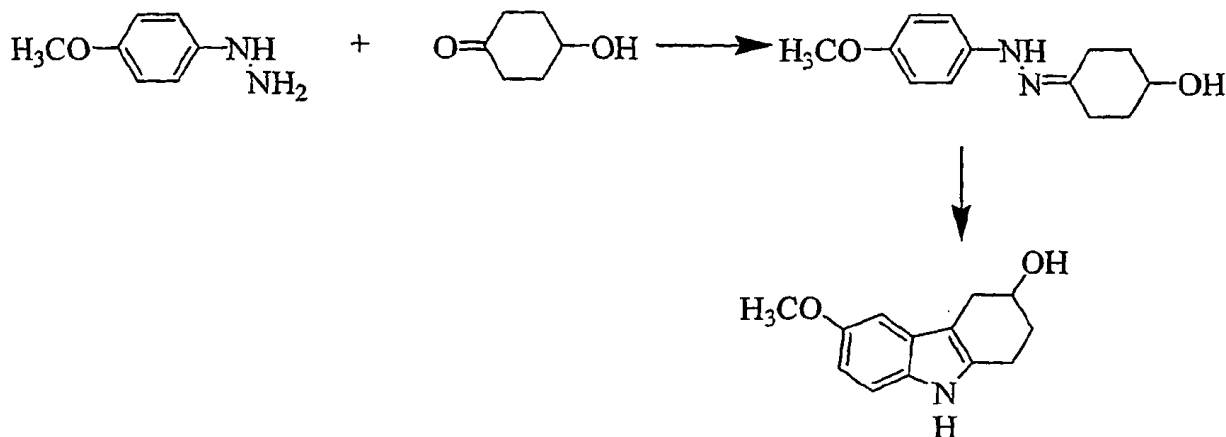
EJEMPLO 7**1,2,4,9-Tetrahydro-3H-carbazol-3-ona [compuesto No. 7]**

A una disolución de 1,2,4,9-tetrahydro-espiro[carbazol-3,2'-[1,3-dioxolano] (200 mg, 8.723 mmol) en THF (30 mL) se añadió ácido clorhídrico (7 mL, 15%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con carbonato de sodio (sólido), y a continuación se extrajo con diclorometano y se secó (MgSO_4). El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/n-hexano (1/2) como eluyente. El producto se obtuvo como un sólido microcristalino blanco (120 mg, 65%), $R_F = 0,17$, p.f. 156-158°C [Urrutia, A. y Rodríguez, J.G., Tetrahedron, 1999, 55, 11095-11108, p.f. 157-159°C]. IR (KBr): 3382, 2962, 2915, 1707, 1465, 1435, 1328, 1164, 990, 745 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 7,88 (1H, br); 7,45 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,35 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,19 (1H, t, $J = 7,1$ Hz); 7,13 (1H, t, $J = 7,1$ Hz); 3,63 (2H, s); 3,19 (2H, t, $J = 6,9$ Hz); 2,82 (2H, t, $J = 6,9$ Hz).

EJEMPLO 8

3,4-Dihidrociclopenta[b]indol-1(2H)-ona [compuesto No. 8]

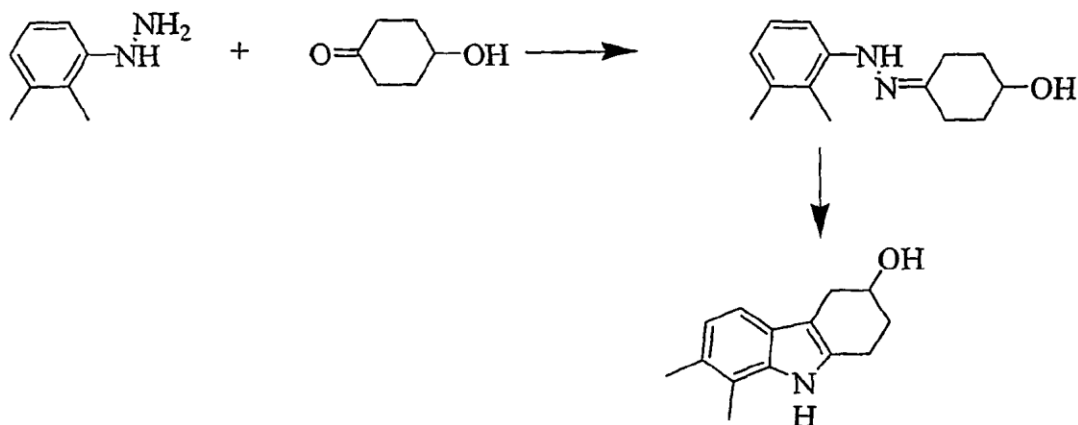
5 Se desoxigenó una disolución enfriada en hielo de 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol (1,006 g, 6,361 mmol) en una mezcla de THF (15 mL) y agua (1,5 mL) pasando una corriente de nitrógeno a su través durante 10 minutos. A continuación, se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadía gota a gota una disolución de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (3,206 g, 14,123 mmol) disuelta en THF (12 mL) en un período de 10 minutos. A continuación, la agitación se continuó durante otra hora, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante este período. A continuación, la evaporación del disolvente dejó un residuo sólido marrón rojizo, el cual se aplicó a una columna de cromatografía y los productos se eluyeron usando sólo acetato de etilo. Para purificar este material se usaron tres columnas. El producto se obtuvo como un sólido amarillo (300 mg, 28%), p.f. 252-255°C (descomposición), $R_F = 0,10$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1), [Rodríguez, J.G.; Temprano, F.; Esteban-Calderón, C.; Martínez-Ripoll, M.; García-Blanco, S., *Tetrahedron*, 1985, 41(18), 3813-3823, p.f. 257-259°C]. IR(KBr): 3210, 1655, 1614, 1471, 1429, 1241, 1152, 1047, 738 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 12,01 (1H, br); 7,67 (1H, d, $J = 7,3$ Hz); 7,45 (1H, d, $J = 7,3$ Hz); 7,21 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz & 1,4 Hz); 7,15 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz & 1,4 Hz); 3,08 (2H, m); 2,82 (2H, m).

EJEMPLO 9**6-Metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ol [compuesto No. 9]**

20 Se suspendió 4-metoxifenilhidrazina (0,644 g, 3,688 mmol) en ácido acético (20 mL) y etanol (10 mL). Se disolvió 4-hidroxyciclohexanona (0,420 mg, 3,688 mmol) en ácido acético (10 mL) y a continuación se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Los disolventes se separaron parcialmente a presión reducida y a continuación la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se recogieron y secaron (MgSO_4), y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y (acetato de etilo/n-hexano 1/2). Las fracciones que contenían el material requerido se recogieron y el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto como un material cristalino fino (661 mg, 83%), p.f. 100-103°C [C.W. Bird, A.G.H. Wee, *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, 22, 191-192, p.f. 103-106°C], $R_F = 0,17$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1). IR (KBr): 3392, 2916, 2841, 1622, 1590, 1483, 1436, 1214, 1176, 1050, 1020, 830, 798 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): 7,60 (1H, br), 7,19 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 2,4$ & 8,71 Hz), 4,29 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,09-2,67 (4H, m), 2,11-2,02 (2H, m), 1,75 (1H, br).

EJEMPLO 10

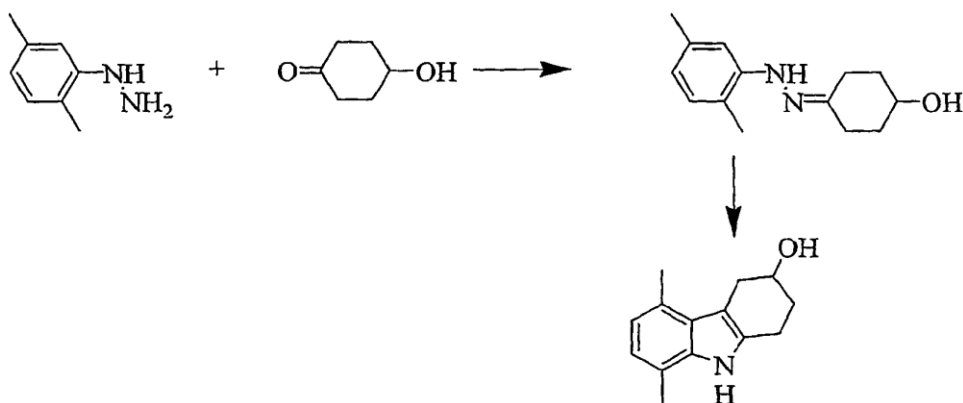
7,8-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ol [compuesto No. 101]



5 Se suspendió 2,3-dimetilfenilhidrazina (0,643 g, 3,723 mmol) en ácido acético (20 mL) y etanol (10 mL). Se disolvió
 4-hidroxiciclohexanona (425 mg, 3,723 mmol) en ácido acético (10 mL) y a continuación se añadió a la mezcla de
 10 reacción a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 3
 horas. Los disolventes se separaron parcialmente a presión reducida y a continuación la mezcla de reacción se
 diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se recogieron y secaron
 (MgSO₄), y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto bruto se purificó
 15 por cromatografía en columna usando gel de sílice y (acetato de etilo/n-hexano 1/2). Las fracciones que contenían el
 material requerido se recogieron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se obtuvo como un
 material microcristalino amarillo pálido (410 mg, 51%), p.f. 192-195°C, R_F = 0,39 (acetato de etilo/n-hexano 1/1). IR
 (KBr): 3408, 2915, 2847, 1622, 1592, 1443, 1413, 1365, 1324, 1086, 1037, 795 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 10,32 (1H,
 s), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,94 (1H, m), 2,87-2,67 (3H, m), 2,43
 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,97 (1H, m), 1,78-1,69 (1H, m). HRFABMS: Encontrado 216,13952 ; calculado
 para C₁₄H₁₈ON 216,13884.

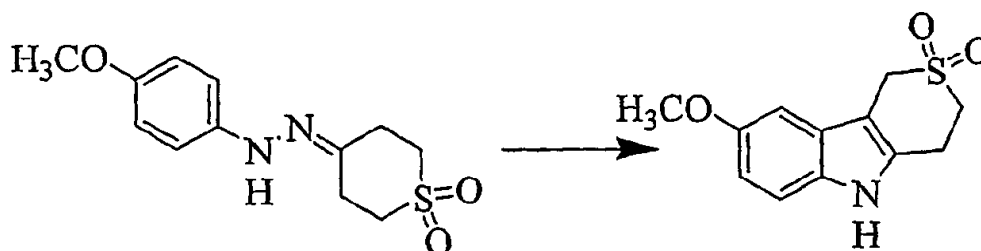
EJEMPLO 11

5,8-Dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ol [compuesto No. 11]

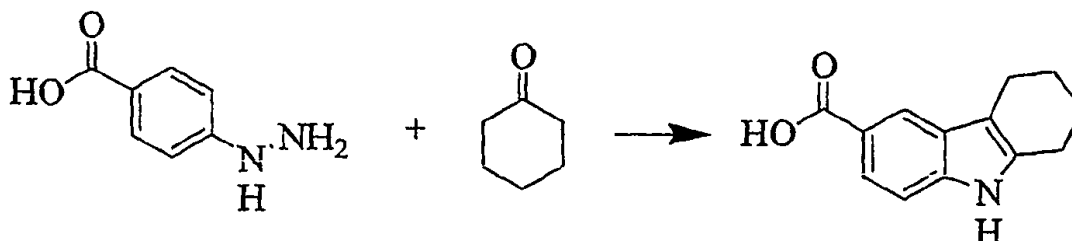


20 Se suspendió 2,5-dimetilfenilhidrazina (0,643 g, 3,723 mmol) en ácido acético (20 mL) y etanol (10 mL). Se disolvió
 4-hidroxiciclohexanona (0,425 mg, 3,723 mmol) en ácido acético (10 mL) y a continuación se añadió a la mezcla de
 25 reacción a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 3
 horas. Los disolventes se separaron parcialmente a presión reducida y a continuación la mezcla de reacción se
 diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las capas orgánicas se recogieron y secaron
 (MgSO₄), y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un aceite marrón. El producto bruto se purificó
 30 por cromatografía en columna usando gel de sílice y (acetato de etilo/n-hexano 1/2). Las fracciones que contenían el
 material requerido se recogieron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se obtuvo como un
 material microcristalino amarillo pálido (431 mg, 54%), p.f. 158-161°C, R_F = 0,39 (acetato de etilo/n-hexano 1/1). IR
 (KBr): 3423, 3269, 2930, 2852, 1615, 1580, 1514, 1456, 1378, 1327, 1054, 1030, 801 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆):
 1041 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,72 (1H, d, J = 4,2 Hz), 3,93 (1H, m), 3,23 (1H, m),

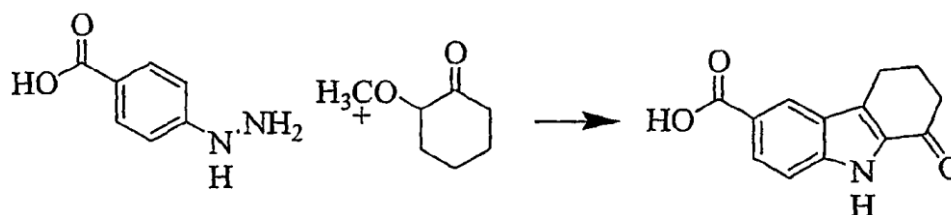
2,76-2,67 (3H, m), 2,51 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,98 (1H, m), 1,73 (1H, m), HRFABMS: Encontrado 216,13783 ; calculado para C₁₄H₁₈ON 216,13884.

EJEMPLO 12**8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidrotiopirano[4,3-b]indol 2,2-dióxido [compuesto No. 12]**

5 Se suspendieron hidrocloreto de 4-metoxihidrazina (1,228 g, 7,031 mmol) y tetrahydro-4*H*-tiopirano-4-ona 1,1-dióxido (1,042 g, 7,031 mmol) en etanol (25 mL). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 1 hora. El material sólido que precipitó se separó por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de etanol y a continuación se secó a presión reducida a 60°C para dar el material deseado como un sólido marrón (789 mg, 45%), p.f. 283-286°C (descomposición). IR (KBr): 3343, 2994, 2937, 1623, 1592, 1484, 1455, 1314, 1269, 1219, 1164, 1101, 1024, 892, 814 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 10,93 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,4 & 8,7 Hz), 4,38 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,23 (2H, t, J = 6,1 Hz), HRFABMS: Encontrado 252,06877 ; calculado para C₁₂H₁₄O₃NS 252,06944.

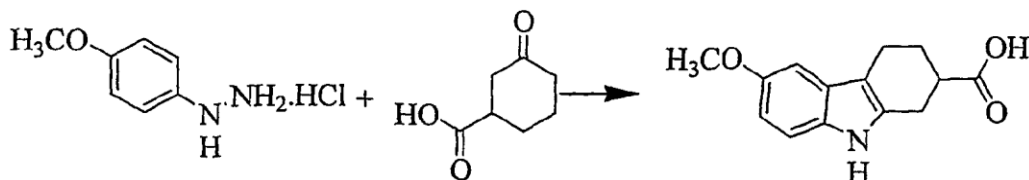
EJEMPLO 13**15 Ácido 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carboxílico [compuesto No. 13]**

20 Se mezclaron ácido 4-hidrazinobenzoico (760 mg, 4,995 mmol) y ciclohexanona (637 mg, 6,490 mmol) y se calentaron a 70°C durante 15 minutos, y a continuación se añadió ácido sulfúrico (20 mL, 10%) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, con agitación, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el producto requerido (1,010 g, 99%) como un sólido marrón claro, p.f. 275-278°C [Burtner, Lehmann, J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62(3), 527-532, p.f. 279°C]. IR (KBr): 3399, 2941, 2907, 2848, 1671, 1615, 1465, 1412, 1316, 1275, 1247, 1127, 954, 771 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,23 (1H, br), 11,01 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 1,6 & 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,0 Hz), 2,65 (2H, t, J = 5,0 Hz), 1,85-1,79 (4H, m).

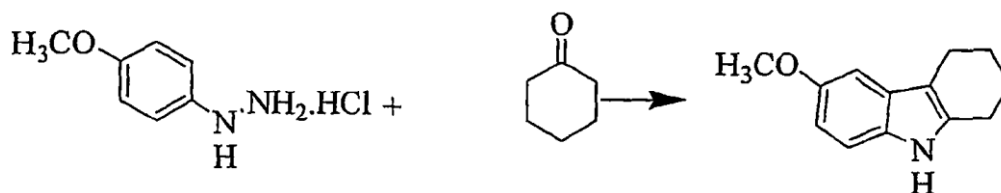
25 EJEMPLO 14**Ácido 1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carboxílico [compuesto No. 14]**

30 Se mezclaron conjuntamente ácido 4-Hidrazinobenzoico (760 mg, 4,995 mmol) y 2-metoxiciclohexanona (960 mg, 7,493 mmol) y se calentaron a 80°C durante 15 minutos, y a continuación se añadió ácido sulfúrico (30 mL, 10%) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, con agitación. Después de enfriar, el material precipitado se filtró, se lavó con agua y n-hexano y se secó a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido marrón (517 mg, 45%), p.f. 275-280°C, aunque la mayor parte del material sublimó [S., Desikachari, P., Karnam, J. Rajend,

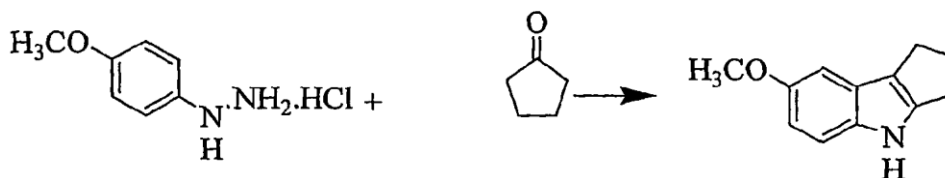
Heterocycles, 1986, 24 (3), 711-717, p.f. 285-286°C]. Parte de este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando gel de sílice y acetato de etilo/metanol 1/1, las fracciones que contenían el producto se recogieron, y los disolventes se separaron a presión reducida para dar un sólido amarillo. IR (KBr): 3248, 2931, 1680, 1650, 1612, 1417, 1326, 1258, 1162, 901, 826, 770 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 11,60 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,55 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,14 (2H, t, J = 6,4 Hz).

EJEMPLO 15**Ácido 6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxílico [compuesto No. 15]**

Este material se preparó según un procedimiento estándar de la bibliografía (rendimiento 80%) como un sólido blanco, $R_F = 0,22$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1), p.f. 226-228°C [Allen, J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 239, p.f. 226-227°C]. IR (KBr): 3386, 2926, 1695, 1591, 1481, 1457, 1432, 1287, 1243, 1214, 1133, 1029, 949, 809 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 12,26 (1H, br), 10,48 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 2,4 & 8,7 Hz), 3,72 (3H, s), 2,85-2,59 (5H, m), 2,14 (1H, m), 1,81 (1H, m).

EJEMPLO 16**Metil 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-ilo éter [compuesto 16]**

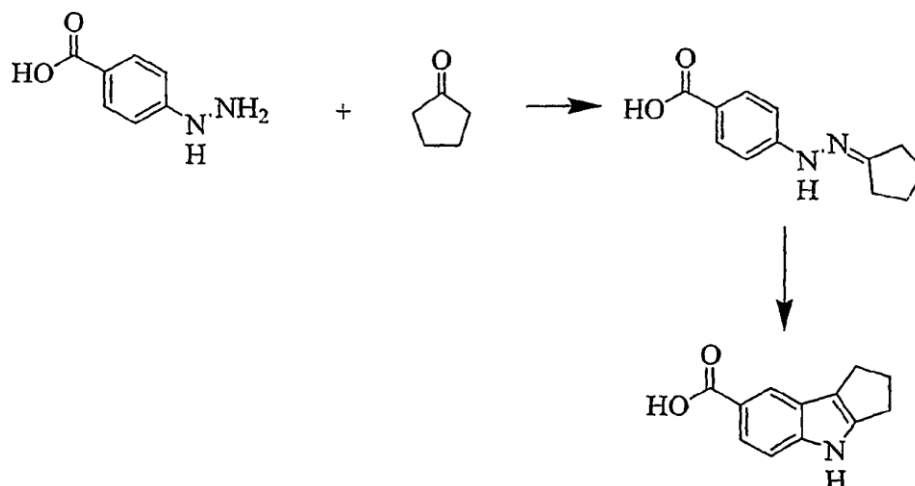
Se suspendió hidrocloreuro de N-(4-metoxifenil)hidrazina (1,746 g, 0,01 mol) en ácido acético (10 mL) y se calentó a 80°C, con agitación. Se añadió ciclohexanona (1,00 g, 0,01 mol) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se mantuvo en el frigorífico toda la noche. El color de la mezcla de reacción cambió a marrón oscuro. El material sólido se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de ácido acético. Se recuperó más material del filtrado. Los sólidos combinados se secan a presión reducida para dar un material cristalino blanco apagado (1,596 g, 79%), p.f. 108-110°C [Clark, D.W.; Jackson, A.H.; Prasitpan, N. y Shannon, P.V.R., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1982, 909-916, p.f. 94-96°C], $R_F = 0,50$ (acetato de etilo/n-hexano 1/1). IR (KBr): 3389, 2915, 2845, 1622, 1589, 1482, 1434, 1218, 1134, 1028, 826, 798 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,39 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,4 & 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,57 (1H, t, J = 5,8 Hz), 1,82-1,77 (4H, m).

EJEMPLO 17**7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol [compuesto No.17]**

El procedimiento usado fue el mismo que el descrito en el ejemplo 16. El producto se obtuvo como un sólido marrón (rendimiento 65%), p.f. 128-130°C, $R_F = 0,60$ (acetato de etilo/n-hexano 1/4, placa de TLC de alúmina. Este material descomponía cuando se aplicaba sobre una placa de gel de sílice para TLC). IR (KBr): 3317, 2898, 2849, 1581, 1456, 1432, 1298, 1206, 1168, 1085, 1025, 846, 787 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,45 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,5 & 8,7 Hz), 3,78 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,48 (2H, quinteto, J = 7,3 Hz), HRFABMS: Encontrado 188,10749; calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ 188,10754.

EJEMPLO 18

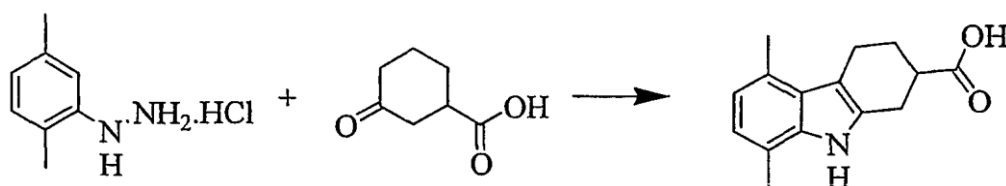
Ácido 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-7-carboxílico [compuesto No.18]



5 Se suspendió ácido 4-hidrazinobenzoico (637 mg, 4,187 mmol) en ácido acético (10 mL) y se calentó a 50°C. Se
 10 añadió ciclopentanona (352 mg, 4,187 mmol) gota a gota, con agitación, a la mezcla de reacción, la cual se calentó
 entonces a 110°C durante 1 hora. Durante el curso de la reacción se formó una disolución marrón clara. La mezcla
 de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el sólido amarillo que precipitó se filtró y se lavó con
 una pequeña cantidad de ácido acético (diluido) y agua y a continuación se secó a presión reducida a 45°C para dar
 15 ácido 4-(2-ciclopentilidenohidrazino)benzoico (711 mg, 78%), p.f. 250-253°C. La hidrazona intermedia (300 mg,
 mmol) se suspendió en ácido sulfúrico (3 mL, 10%) y se calentó a reflujo durante 15 minutos. El material sólido lila
 que se formó se filtró después de que la disolución se hubo enfriado a temperatura ambiente, se lavó con agua y se
 secó a presión reducida (30 mg, 11%), p.f. 270-274°C (la mayor parte del material sublimó y el punto de fusión
 registrado fue el de los cristales sublimados). IR (KBr): 3380, 2946, 1656, 1616, 1473, 1410, 1347, 1295, 1261, 1129,
 770, 746 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11,17 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 1,6 & 8,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,5
 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,47 (2H, quinteto, J = 7,2 Hz), HRFABMS: Encontrado
 202,08733 ; calculado para C₁₂H₁₂NO₂ 202,08680.

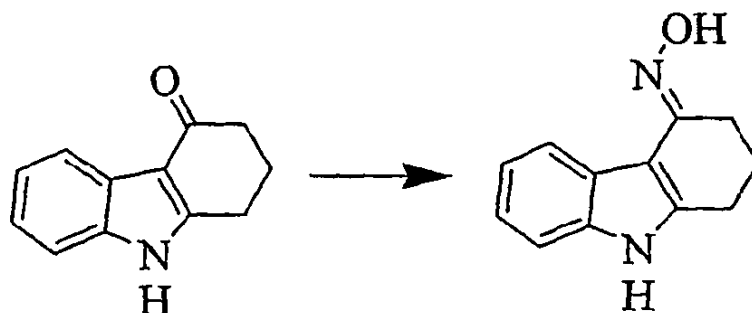
EJEMPLO 19

Ácido 5,8-dimetil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-carboxílico [compuesto No. 19]



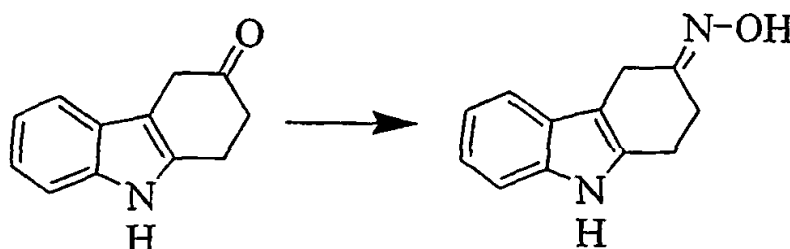
20 Se disolvió hidrocloreto de N-(2,5-dimetilfenil)hidrazina (243 mg, 1,407 mmol) en ácido acético (3 mL), disolución a la
 cual se añadió ácido 3-oxociclohexanocarboxílico (200 mg, 1,407 mol) disuelto en ácido acético (2 mL), con
 agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con
 salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se separó a presión
 25 reducida. El producto bruto se aplicó a una columna de cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo/n-
 hexano (1/4) como eluyente (R_F = 0,50, acetato de etilo/n-hexano 1/1). El producto se obtuvo como un sólido
 amarillo (153 mg, 45%), p.f. 228-230°C. IR (KBr): 3390, 2928, 1702, 1436, 1294, 1230, 946, 800 cm⁻¹. ¹H RMN 12,21
 (1H, s), 10,46 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,01-2,74 (5H, m), 2,50 (3H, s), 2,34 (3H, s),
 2,13 (1H, m), 1,81 (1H, m), HRFABMS: Encontrado 244,13394 ; calculado para C₁₅H₁₈NO₂ 244,13375.

EJEMPLO 20

(4E)-1,2,3,9-Tetrahidro-4H-carbazol-4-ona oxima [compuesto No. 20]

5 Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-4-ona (450 mg, 2,432 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (253 mg, 3,640 mmol, exceso molar de 1,5), acetato de sodio (298 mg, 3,640 mmol, exceso molar de 1,5), etanol (5 mL) y agua (2 mL) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua. El material cristalino se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar (410 mg, 84%), p.f. 200-205°C (descomposición), del producto bruto. Este material se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/n-hexano 1/3 ($R_F = 0,35$). El producto se obtuvo como un material cristalino blanco (380 mg, 78%), p.f. 206-208°C (descomposición), (Hester, J.B., J. Org. Chem., 1967, 32, 3804-3807, p.f. 208.5-210°C). IR (KBr): 3415, 2925, 1620, 1556, 1481, 1451, 1418, 920, 890, 853, 746 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 1,19 (1H, s), 10,21 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,08-5,99 (2H, m), 2,79 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,67 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 1,91 (2H, quinteto, $J = 6,2$ Hz).

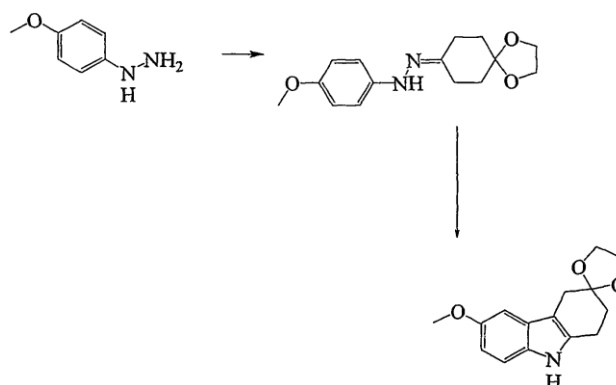
EJEMPLO 21

15 **(3E)-1,2,4,9-Tetrahidro-3H-carbazol-3-ona oxima [compuesto No. 21]**

El procedimiento usado fue el mismo que el descrito en el ejemplo 20. El producto requerido se obtuvo como un sólido marrón claro (20 mg, 22%), p.f. 173-175°C (descomposición), $R_F = 0,35$ (acetato de etilo/n-hexano 1/3). IR (KBr): 3392, 3280, 1461, 14, 39, 1356, 1327, 1224, 1004, 920, 741 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6): 10,76 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,02 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,94 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,50 (2H, s), 2,87 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,60 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), HREIMS: Encontrado 200,09506 ; calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 200,09496.

EJEMPLO 22

Síntesis del compuesto No. 22

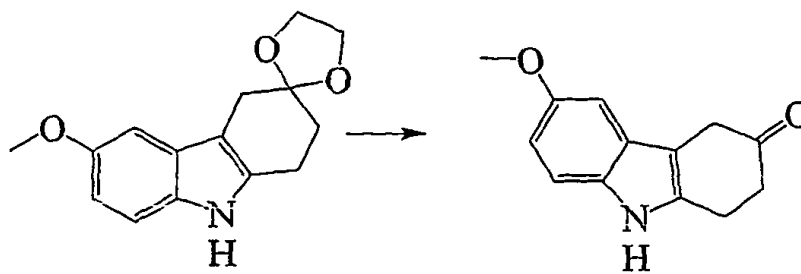


25

Se disolvió en agua (25 mL) hidrocloreuro de 4-metoxihidrazina (1,172 g, 6,712 mmol), disolución a la cual se añadió una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio hasta que la disolución fue básica y cesó la efervescencia. Se añadió diclorometano y las capas orgánicas se recogieron después de la extracción. El secado (MgSO_4), seguido por la separación del disolvente, proporcionó el material requerido como un material cristalino amarillo pálido, el cual se usó en la siguiente etapa sin más purificación (0,710 g). Se añadió la cetona (806 mg, 5,160 mmol) a 4-metoxihidrazina, seguido por tolueno (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y a continuación el disolvente se separó a presión reducida para dar el producto, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (4-metoxifenil)hidrazona, como un aceite marrón, el cual se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Se añadió etilenglicol (20 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La disolución enfriada se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron y secaron (MgSO_4), y el disolvente se separó a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice y elución con acetato de etilo/n-hexano (1/3) dio el producto requerido como un material microcristalino amarillo pálido, después de recrystalizar en acetato de etilo/n-hexano (630 mg, 36%), p.f. $168-169^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3345, 2891, 1627, 1597, 1483, 1456, 1326, 1212, 1139, 1120, 1101, 1062, 1031, 951 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): 10,50 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$), 6,81 (1H, d, $J = 2,8\text{ Hz}$), 6,64 (1H, dd, $J = 2,5$ & $8,7\text{ Hz}$), 3,95 (2H, s), 3,73 (3H, s), 2,81 (4H, s & t), 1,94 (2H, t, $J = 6,7\text{ Hz}$), HREIMS: Encontrado 259,12065 ; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 259,12084.

EJEMPLO 23

6-Metoxi-1,2,4,9-tetrahidro-3H-carbazol-3-ona [AIK-18/49]



El material de partida (375 mg, 1,446 mmol, preparado como se describió en el ejemplo 22) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y ácido clorhídrico (10 mL, 50%), con agitación, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó entre $40-50^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Se añadió gota a gota carbonato de sodio (en disolución acuosa, saturada) a la disolución enfriada, con agitación, hasta que cesó la efervescencia. A continuación, se añadió diclorometano y la mezcla de reacción se extrajo. La capa orgánica se recogió y se secó (MgSO_4), y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se aplicó a una columna de cromatografía y se eluyó con acetato de etilo/n-hexano (1/2). El producto se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano ($R_F = 0,50$) para dar el material puro como un material microcristalino blanco (212 mg, 68%), p.f. $155-158^\circ\text{C}$ (Caubere, C.; Caubere, P.; Renard, P.; Bizot-Espart, J.; Jamart-Gregoire, B.; Tetrahedron Lett.1993, 34(43), 6889-6892, p.f. $149-151^\circ\text{C}$). IR (KBr): 3275, 2951, 2898, 1690, 1603, 1486, 1209, 1136, 1020, 827 cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): 10,73 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$) 6,86 (1H, d, $J = 2,3\text{ Hz}$), 6,69 (1H, dd, $J = 2,5$ & $8,7\text{ Hz}$), 3,73 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,08 (2H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$), 2,69 (2H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$).

EJEMPLO 24

Protocolo

Se prepararon cultivos organotípicos de rodajas de hipocampo usando el método básico de Pringle et al [Brain Res. 755, 36-46 (1997)] modificado como sigue:

Se decapitaron crías de rata Wistar (de 8-11 días de edad) y se diseccionó el hipocampo rápidamente en hielo-disolución salina de Gey equilibrada suplementada con 4,5 mg/mL de glucosa. Se separaron rodajas y se extendieron en placas sobre insertos de cultivos Millicell CM (4 por pocillo) y mantuvieron a $37^\circ\text{C}/\text{CO}_2$ al 5% durante 14 días. El medio de mantenimiento consistió en suero de caballo al 25% inactivado térmicamente, disolución salina equilibrada de Hank al 25% (HBSS) y medio esencial mínimo al 50% con sales de Earle añadidas (MEM) suplementado con glutamina 1mM y 4,5 mg/mL de glucosa. El medio se cargó cada 3-4 días.

Se realizó una hipoxia experimental como se describió previamente (Pringle et al., Stroke 27, 21-24 (1996) & Brain Res. 755, 36-46 (1997)]. Brevemente, se transfirieron cultivos a medio exento de suero (SFM - 75% MEM, 25% HBSS suplementado con glutamina 1mM y 4,5 mg/mL de glucosa) que contenía 5 mg/mL del colorante de exclusión fluorescente yoduro de propidio (PI). Se dejó que los cultivos se equilibraran en SFM durante 60 minutos antes de tomar imágenes. Se detectó la fluorescencia del PI usando un microscopio invertido Leica DMIL con un montaje de filtros de rodamina. Los cultivos en los que en esta etapa se detectó fluorescencia de PI fueron excluidos del estudio

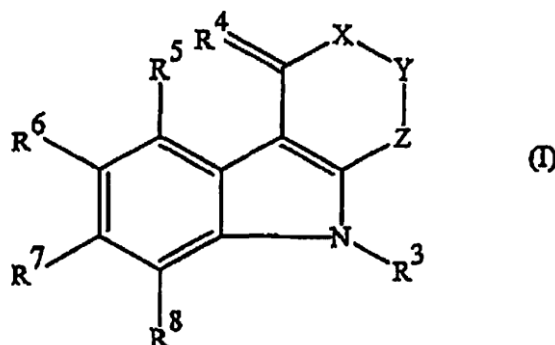
- posterior. Se indujo hipoxia transfiriendo los cultivos a SFM (+PI) el cual había sido saturado con N₂ 95%/CO₂ 5%. A continuación, se sellaron placas de cultivo (sin tapas) en una cámara estanca al aire en la cual la atmósfera se saturó con N₂ 95%/CO₂ 5% borboteando continuamente a su través gas a 10 L/minuto durante diez minutos antes de sellarse y colocarse en el incubador durante 170 minutos (el tiempo total de hipoxia fue por lo tanto 180 minutos).
- 5 Al final del período hipóxico los cultivos fueron retornados a SFM normóxico que contenía PI y se volvieron a colocar en el incubador durante 24 horas.
- El daño neuronal se evaluó usando la aplicación de procesamiento de imágenes ImageJ ejecutada en un PC. Las imágenes se capturaron usando una cámara CCD y se guardaron para su análisis posterior. Las imágenes de transmisión de luz se capturaron antes de la adición de fármacos, y las imágenes de fluorescencia PI se registraron al final del período de recuperación después de la hipoxia de 24 horas. El área de la subregión CA1 se determinó a partir de la imagen de transmisión. El área de fluorescencia de PI en CA1 se midió usando la función umbral de Image J, y el daño neuronal se expresó como el porcentaje de la CA1 en la cual se detectó fluorescencia de PI por encima del ruido de fondo.
- 10 Para averiguar la significatividad estadística se emplearon tests de Student no pareados.
- 15 Se examinaron una serie de compuestos respecto a su posible neuroprotección contra la hipoxia en cultivos organotípicos de rodajas de hipocampo. Los compuestos No. 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 y 23 se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 1 mg/mL.
- 20 Como testigo positivo se empleó 7β-hidroxi-epiandrosterona (7β-OH EPIA), un compuesto neuroprotector, en una concentración de 100 nM. Se disolvió en etanol una disolución madre de 1 mg/mL. Se hicieron diluciones finales en SFM.
- La eficacia de todos los compuestos se evaluó usando un paradigma antes, durante y después de la hipoxia – los compuestos estuvieron presentes en el medio 45 minutos antes de la hipoxia, las 3 horas de hipoxia y 24 horas después de la hipoxia.
- 25 Los resultados se dan en la siguiente tabla 2, la cual muestra % el daño a las neuronas en el modelo de hipoxia cuando se compara con el testigo (hipoxia solamente - 100% el daño). Cuanto menor es el % de daño, más neuroprotector es el compuesto. La última columna de la tabla muestra el % el daño con 7β-OH EPIA, (testigo positivo). Todos los valores son estadísticamente significativos.

Tabla 2

Compuesto No.	% de daño en el modelo de hipoxia con el compuesto	% de daño con el testigo positivo
4	58%	57%
6	63%	50%
7	70%	50%
8	59%	50%
10	76%	51%
14	53%	34%
15	65%	34%
16	60%	43%
17	35%	33%
20	54%	55%
21	40%	55%
22	75%	55%
23	57%	55%

REIVINDICACIONES

1. El uso de compuestos de fórmula (I):



en la cual:

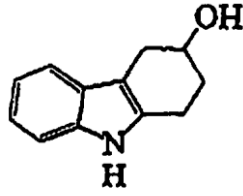
- 5 X representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ o, cuando R^6 no representa un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula $>SO_2$;
- Y representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$;
- Z representa un grupo de fórmula $>C=O$, un grupo de fórmula $>CH_2$ o un enlace directo;
- 10 R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o un grupo hidroxii;
- o
- R^1 y R^2 juntos representan un grupo oxo, un grupo etilenodioxi o un grupo hidroxiiimino;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado;
- R^4 representa dos átomos de hidrógeno, o un grupo oxo o hidroxiiimino;
- 15 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un átomo de halógeno;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un grupo carboxi;
- R^7 y R^8 son los mismos o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_{10} lineal o ramificado o un átomo de halógeno;
- 20 y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la protección contra el daño isquémico a tejidos de órganos periféricos, los cuales se seleccionan de cualquier tejido funcional en el cuerpo excepto el cerebro y la médula espinal.

2. El uso según la reivindicación 1, el que:

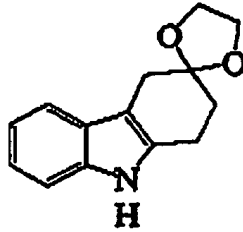
- 25 X representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxii o un grupo carboxi, o R^1 y R^2 juntos representan un grupo oxo o un grupo etilenodioxi;
- Y representa un grupo de fórmula $>CR^1R^2$ cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo carboxi;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno;
- 30 R^4 representa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 o un grupo carboxi; y R^7 y R^8 son los mismos o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 ;

y sus sales.

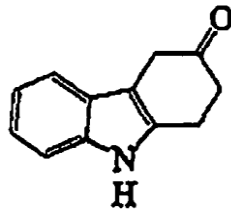
3. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



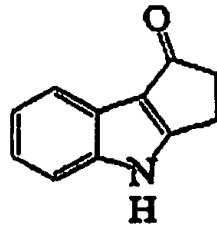
4. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



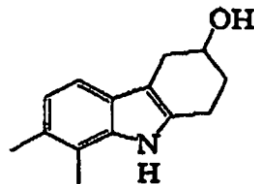
5. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



6. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:

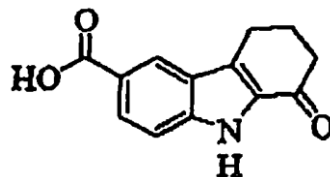


7. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:

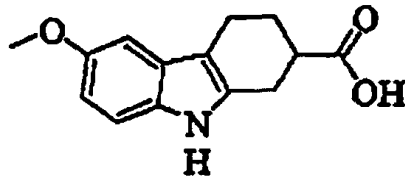


10

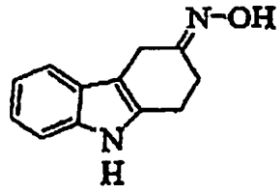
8. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



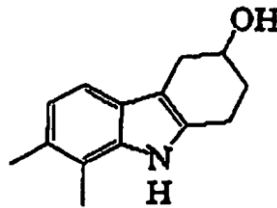
9. El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



10, El uso según la reivindicación 1, el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:

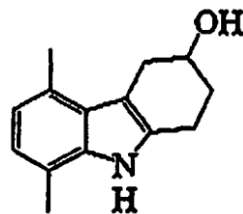


11, El compuesto de fórmula:

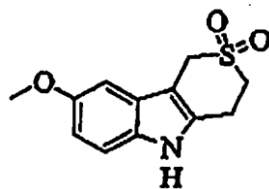


5

12. El compuesto de fórmula:

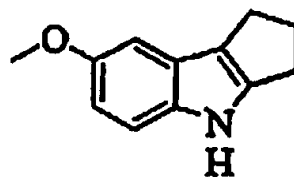


13. El compuesto de fórmula:



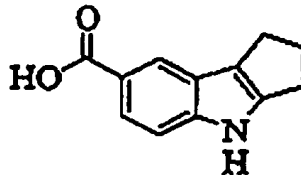
10

14. El compuesto de fórmula:



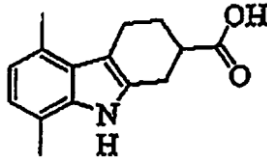
para usar como un medicamento.

15. El compuesto de fórmula:

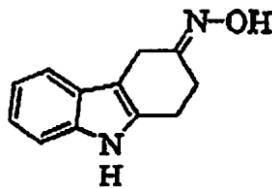


para usar como un medicamento.

16. El compuesto de fórmula:

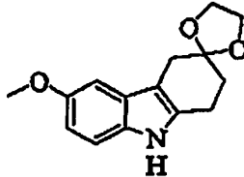


5 17. El compuesto de fórmula:



para usar como un medicamento.

18. El compuesto de fórmula:



10 para usar como un medicamento.