



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 883**

51 Int. Cl.:  
**C07D 265/28** (2006.01)  
**A61K 31/538** (2006.01)  
**C07C 215/30** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747842 .2**  
96 Fecha de presentación : **10.05.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1761509**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Derivados de cicloalquilo sustituidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias.**

30 Prioridad: **13.05.2004 EP 04425343**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.07.2011**

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es: **Bouyssou, Thierry;  
Konetzki, Ingo;  
Schnapp, Andreas;  
Hoenke, Christoph;  
Lustenberger, Philipp;  
Rudolf, Klaus y  
Santagostino, Marco**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

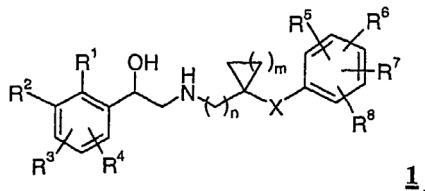
ES 2 362 883 T3

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

Derivados de cicloalquilo sustituidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1



- 5 donde los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$ ,  $m$  y  $X$  pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción, y también a su uso como fármacos, especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias.

Antecedentes de la presente invención

- 10 Los betamiméticos (sustancias  $\beta$ - adrenérgicas) son conocidos del estado técnico (ver patente WO 9533724; J.Med.Chem. 1976, 9, 626). Para la terapia farmacológica de las enfermedades es preferible a menudo disponer de fármacos con un efecto de mayor duración. En tal caso se puede garantizar de manera general la presencia prolongada de la concentración de principio activo necesaria para lograr el efecto terapéutico en el organismo, sin tener que administrar el fármaco repetidamente con demasiada frecuencia. Además la administración de un fármaco a intervalos más dilatados contribuye en gran medida al bienestar del paciente.

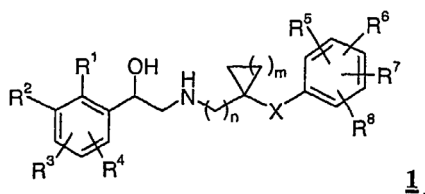
- 15 Es especialmente deseable la preparación de un fármaco que pueda administrarse con sentido terapéutico una sola vez al día (dosis única). La administración única diaria tiene la ventaja de que el paciente puede acostumbrarse con relativa rapidez a tomar regularmente el medicamento a determinadas horas del día.

- 20 Por tanto la presente invención tiene por objeto preparar betamiméticos caracterizados por un efecto prolongado, que permitan elaborar medicamentos de acción más duradera. Es objeto especial de la presente invención preparar betamiméticos que gracias a su efecto prolongado sirvan para elaborar un medicamento administrable una sola vez al día. Otro objeto de la presente invención es la preparación de nuevos betamiméticos que gracias a su efecto prolongado sirvan para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias que pueda administrarse una sola vez al día. Aparte de los objetivos antes citados también es objeto de la presente invención la preparación de betamiméticos que no solo sean extraordinariamente potentes, sino que además se distingan por un alto grado de selectividad contra el adrenergico receptor  $\beta_2$ .

- 25

Descripción de la presente invención

Sorprendentemente se encontró que los objetivos arriba mencionados pueden alcanzarse mediante los compuestos de la fórmula 1. Así pues, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 1



- 30 donde

$n$  significa 0 o 1;

$m$  1, 2, 3 o 4;

$X$  un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes alquilenos  $C_2-C_6$ , -O-alquilenos  $C_1-C_6$ , -NH-alquilenos  $C_1-C_6$ , -S-alquilenos  $C_1-C_6$  o -alquilenos  $C_1-C_6$ ;

- 35  $R^1$  hidrógeno;

$R^2$  hidroxialquilo  $C_1-C_4$ - o halógeno,

o bien  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH=CH-C(O)-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -SCH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH-, -S-C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH- y -O-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por

uno o dos radicales escogidos del grupo formado por –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH y halógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, un radical escogido del grupo formado por hidrógeno, OH, halógeno, –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, –haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(–alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y N((–alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>);

5 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OR<sup>9</sup>, –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, –haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, –cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, –hidroxicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, –CN, NO<sub>2</sub>, –COR<sup>9</sup>, –COOR<sup>9</sup>, –CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, –NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, –NR<sup>10</sup>COR<sup>9</sup>, –NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, –SR<sup>12</sup>, –SOR<sup>12</sup>, –SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, –SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o halógeno,

10 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y –O-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH y halógeno;

R<sup>9</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1**,

donde

n significa 0 o 1;

20 m 1, 2, 3 o 4;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, –O-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –NH-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –S-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o –alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1</sup> hidrógeno;

R<sup>2</sup> –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, –CH<sub>2</sub>-OH, flúor, cloro o bromo,

25 o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo divalente seleccionado entre –O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, –CH=CH-C(O)-NH-, –NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, –O-C(O)-NH-, –NH-C(O)-NH- y –O-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales elegidos del grupo formado por metilo, OH, flúor, cloro y bromo;

30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, un radical escogido del grupo formado por hidrógeno, OH, halógeno, –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(–alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y N((–alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>);

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OR<sup>9</sup>, –alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, –cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, –hidroxicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, –CN, NO<sub>2</sub>, –COR<sup>9</sup>, –COOR<sup>9</sup>, –CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, –NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, –NR<sup>10</sup>COR<sup>9</sup>, –NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, –SR<sup>12</sup>, –SOR<sup>12</sup>, –SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, –SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, flúor, cloro o bromo,

35 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y –O-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

R<sup>9</sup> hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

40 R<sup>12</sup> metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**,

45 donde

- n significa 0 o 1;
- m 1, 2, 3 o 4;
- X un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2-$ ;
- 5  $\text{R}^1$  hidrógeno;
- $\text{R}^2$   $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ , flúor, cloro o bromo,
- o bien  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un grupo divalente seleccionado entre  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$  y  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales elegidos del grupo formado por metilo, OH, flúor, cloro y bromo, preferiblemente metilo;
- 10  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , iguales o distintos, un radical elegido del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{metilo})$  y  $\text{N}(\text{metilo})_2$ ;
- $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, HO-ciclopropilo, HO-ciclobutilo, HO-ciclopentilo,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}$ -fenilo,  $-\text{COO}$ -metilo,  $-\text{COO}$ -etilo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}$ -metilo,  $-\text{CONH}$ -fenilo,  $-\text{CONH}$ -bencilo,  $-\text{CON}(\text{metilo})_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{metilo})$ ,  $\text{N}(\text{metilo})_2$ ,  $-\text{NHCO}$ -metilo,  $-\text{NHCO}$ -fenilo,  $-\text{NHSO}_2$ -metilo,  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo,  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo- $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2$ -metilo,  $-\text{SO}_2$ -fenilo,  $-\text{SO}_2$ -fenilo- $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , flúor, cloro o bromo,
- 15 o bien dos de los radicales  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente seleccionado entre  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH o flúor;
- 20 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.
- 25 Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde
- X significa un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ,
- y donde los grupos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n y m pueden tener los significados anteriormente citados,
- 30 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.
- Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde
- $\text{R}^1$  significa hidrógeno;
- $\text{R}^2$  metilo, etilo,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$ , flúor, cloro o bromo, o
- 35  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un grupo divalente seleccionado entre  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$  y  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,
- y donde los grupos  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,
- 40 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.
- Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde
- $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , iguales o distintos, significan un radical elegido del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{metilo})$ ,  $\text{NH}(\text{etilo})$ ,  $\text{N}(\text{metilo})_2$  y  $\text{N}(\text{etilo})_2$ ; preferiblemente del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$  y  $\text{NH}_2$ ,
- 45 y donde los grupos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,
- dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en

forma de sus solvatos o hidratos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

- 5  $R^5, R^6, R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OH$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{metilo})$ ,  $N(\text{metilo})_2$ , flúor, cloro o bromo,
- o bien dos de los radicales  $R^5, R^6, R^7$  y  $R^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-CH=CH-CH=CH-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales seleccionados del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro o bromo;

- 10 y donde los grupos  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

- 15  $R^5, R^6, R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $NH_2$ , flúor, cloro o bromo;

y donde los grupos  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

- 20 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

$R^5, R^6, R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo,  $CF_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo,  $NH_2$ , flúor o cloro;

y donde los grupos  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

- 25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

$R^5$  y  $R^8$  significan hidrógeno;

- 30  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos el grupo divalente  $-CH=CH-CH=CH-$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, y donde los grupos  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

- 35 Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

n es 0;

m 2,

y donde los grupos  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  y X pueden tener los significados anteriormente citados,

- 40 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1**, donde

n es 0;

m 3,

y donde los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

5 Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **1**, donde

n es 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-O-CH_2-$  o  $-CH_2-$ , con especial preferencia  $-CH_2-$ ,

10  $R^1$  hidrógeno y

$R^2$   $-CH_2-O-H$ , o

$R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo divalente seleccionado entre  $-O-CH_2-C(O)-NH-$ ,  $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$ ,  $-CH=CH-C(O)-NH-$ ,  $-NH-CH_2-C(O)-NH-$ ,  $-S-CH_2-C(O)-NH-$ ,  $-O-C(O)-NH-$ ,  $-NH-C(O)-NH-$  y  $-OCH_2-SO_2-NH-$ ;

$R^3$  hidrógeno;

15  $R^4$  OH;

y donde los grupos  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

20 Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1**, donde

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno,  $OR^9$ ,  $-alquilo$   $C_1-C_4$ ,  $-haloalquilo$   $C_1-C_4$ ,  $hidroxialquilo$   $C_1-C_4$ ,  $-cicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-hidroxicicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $-CONR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}COR^9$ ,  $-NR^{10}SO_2R^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SOR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{10}R^{11}$ , flúor, cloro o bromo,

25 o bien dos de los radicales  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre  $alquileno$   $C_2-C_4$ ,  $alquilenilo$   $C_2-C_4$  y  $-O-alquilenilo$   $C_1-C_4-O-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

$R^9$  hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;

$R^{10}$  y  $R^{11}$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

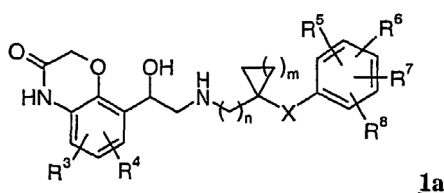
30  $R^{12}$  metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

y donde los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

35 Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula general **1** en que los grupos  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos el grupo divalente  $-O-CH_2-C(O)-NH-$  y los grupos  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados.

Los regioisómeros preferidos de este grupo se pueden representar por la fórmula general **1a**



Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **1a**, donde

- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- 5 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;
- $\text{R}^3$  hidrógeno;
- $\text{R}^4$  OH;
- 10  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno,  $\text{OR}^9$ ,  $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{haloalquilo C}_1-\text{C}_4$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{cicloalquilo C}_3-\text{C}_6$ ,  $-\text{hidroxicicloalquilo C}_3-\text{C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^9$ ,  $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{COR}^9$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{SOR}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , flúor, cloro o bromo,
- o bien dos de los radicales  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenilo  $\text{C}_2-\text{C}_4$ , alquenileno  $\text{C}_2-\text{C}_4$  y  $-\text{O}-\text{alquilenilo C}_1-\text{C}_4-\text{O}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;
- 15  $\text{R}^9$  hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;
- $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;
- $\text{R}^{12}$  metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;
- dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en
- 20 forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1a**, donde

- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- 25 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ;
- $\text{R}^3$  hidrógeno;
- $\text{R}^4$  hidrógeno, flúor, metilo, OH o  $\text{CF}_3$ , preferiblemente OH;
- $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;
- 30  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,
- o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;
- 35 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1a**, donde

- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- 40 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;
- $\text{R}^3$  hidrógeno;
- $\text{R}^4$  OH;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo, NH<sub>2</sub> o flúor,

5 o bien R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente -CH=CH-CH=CH-;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1a**, donde

10 R<sup>4</sup> significa OH;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

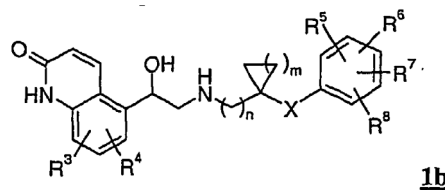
R<sup>7</sup> hidrógeno, OH, metilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi, preferiblemente OH, metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi;

y n, m, X y R<sup>3</sup> pueden tener los significados anteriormente citados,

15 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

20 Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula general **1** en que los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos el grupo divalente -CH=CH-C(O)-NH- y los grupos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados.

Los regioisómeros preferidos de este grupo se pueden representar por la fórmula general **1b**



**1b**

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **1b**, donde

25 n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> hidrógeno;

30 R<sup>4</sup> hidrógeno, flúor, metilo, OH o CF<sub>3</sub>, preferiblemente OH;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, NH<sub>2</sub> o flúor,

35 o bien R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente -CH=CH-CH=CH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

40 Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1b**, donde



- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O-CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;
- 5  $\text{R}^3$  hidrógeno;
- $\text{R}^4$  OH;
- $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;
- $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,
- 10 o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

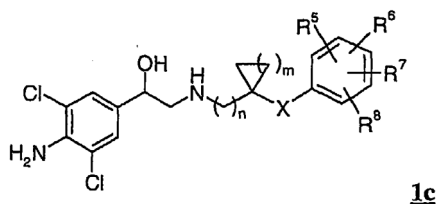
dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

- 15 Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1b**, donde

- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- X el grupo divalente  $-\text{CH}_2-$ ;
- $\text{R}^3$  hidrógeno;
- 20  $\text{R}^4$  OH;
- $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;
- $\text{R}^7$  hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi o etiloxi, preferiblemente OH,  $\text{CF}_3$  o metiloxi;

- 25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula general **1** en que  $\text{R}^1$  significa hidrógeno,  $\text{R}^2$  cloro,  $\text{R}^3$   $\text{NH}_2$ , y  $\text{R}^4$  cloro, y los grupos  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados. Los regioisómeros preferidos de este grupo se pueden representar por la fórmula general **1c**



- 30 Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **1c**, donde

- n significa 0 o 1, preferiblemente 0;
- m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;
- X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2-$ ;
- 35  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;
- $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,
- o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente

-CH=CH-CH=CH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

5 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1c**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

10 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -O-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-, con especial preferencia -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> hidrógeno;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi o etiloxi;

15 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1c**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X el grupo divalente -CH<sub>2</sub>-;

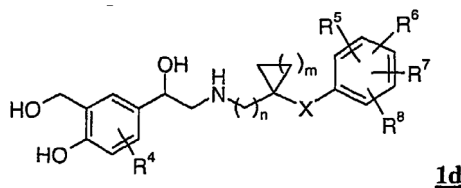
20 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>7</sup> hidrógeno, OH, metiloxi o etiloxi;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

25 Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula general **1** en que R<sup>1</sup> significa hidrógeno, R<sup>2</sup> hidroximetilo y R<sup>3</sup> OH, y los grupos R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados.

Los regioisómeros preferidos de este grupo se pueden representar por la fórmula general **1d**



30 Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **1d**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-;

35 R<sup>4</sup> hidrógeno, flúor, metilo, OH o CF<sub>3</sub>, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, NH<sub>2</sub> o flúor,

o bien R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente

–CH=CH-CH=CH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

5 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general **1d**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

10 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes –CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>-O–, preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes –O-CH<sub>2</sub>- y –CH<sub>2</sub>–, con especial preferencia –CH<sub>2</sub>–;

R<sup>4</sup> hidrógeno;

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, NH<sub>2</sub> o flúor;

15 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **1d**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

20 X el grupo divalente –CH<sub>2</sub>–;

R<sup>4</sup> hidrógeno;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

R<sup>7</sup> hidrógeno, OH, metilo, CF<sub>3</sub>, metiloxi o etiloxi, preferiblemente OH, CF<sub>3</sub> o metiloxi;

25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula **1** están escogidos del grupo formado por:

- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-[2-(1-bencil-ciclopropilamino)-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

30 - 8-{2-[1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-{2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(3-metil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-bencil]-ciclopropilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

35 - 8-{2-[1-(3,5-difluoro-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-fenoximetil-ciclopropilamino)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

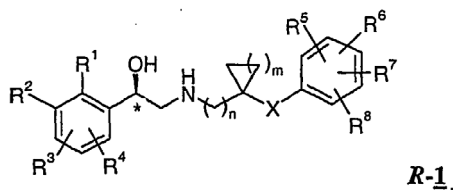
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-metil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

40 - 8-{2-[1-(2,6-dimetil-fenoximetil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 5-hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-naftalen-2-ilmetil-ciclopropilamino)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(2,4-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2,3,5,6-tetrametil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclopropilamino}-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 8-{2-[1-(2,6-difluoro-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(4-amino-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-hidroxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(4-etoxi-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[1-(4-butoxi-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2,4,6-trimetil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-naftalen-2-il-etil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 2-hidroximetil-4-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-fenol;
- 15 - 4-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-2-hidroximetil-fenol;
- 4-[2-(1-bencil-ciclopropilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroximetil-fenol;
- 4-{2-[1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroximetil-fenol;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-hidroxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etanol;
- 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-etanol;
- 25 - 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etanol;
- 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-(1-bencil-ciclopropilamino)-etanol;
- 8-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona y
- 8-hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona,
- 30 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.
- Dado el caso, los compuestos de la fórmula **1** se pueden emplear en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos. Con especial preferencia se usan en forma de compuestos ricos en enantiómeros, que en la fórmula **1** tienen el centro carbonado bencílico “-CH(OH)-“, asimétrico respecto al anillo fenílico, con configuración *R*. Los enantiómeros *R* de los compuestos de la fórmula general **1** especialmente preferidos se pueden representar por la fórmula general **R-1**
- 35



donde los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$ ,  $m$  y  $X$  pueden tener los significados anteriormente citados.

Como sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos se entienden, por ejemplo, las del grupo formado por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato e hidro-*p*-toluen-sulfonato, preferentemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrosuccinato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

En el marco de la presente invención halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. De no indicarse lo contrario flúor y cloro son los halógenos preferidos, sobre todo flúor.

De no indicarse otra cosa, como grupos alquilo (alquilo) se designan los ramificados y lineales de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos cabe citar: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o incluso butilo también se usan, dado el caso, las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Si no se describen de otra manera, las definiciones propilo y butilo comprenden todas las formas isómeras imaginables de los correspondientes radicales. Así, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

De no indicarse otra cosa, como grupos alquileo (alquileo) se designan los ramificados y lineales de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos cabe citar: metileno, etileno, propileno o butileno. Si no se describen de otra manera, las definiciones propileno y butileno comprenden todas las formas isómeras imaginables de los correspondientes radicales.

De no indicarse otra cosa, como grupos alquilenilo (alquilenilo) se designan los ramificados y lineales de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos cabe citar: etenileno, propenileno o butenileno.

De no indicarse otra cosa, como grupos cicloalquilo (cicloalquilo) se designan los grupos alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos cabe citar: ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo o ciclohexilo. En el marco de la presente invención los grupos hidroxicicloalquilo son grupos cicloalquilo en los cuales uno o más átomos de hidrógeno, preferiblemente uno, está sustituido por hidroxilo.

De no indicarse otra cosa, como grupos alquiloxi (O-alquilo) se designan los grupos alquilo ramificados y lineales de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, unidos mediante un átomo de oxígeno. Como ejemplos cabe citar: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o incluso butiloxi también se usan, dado el caso, las abreviaturas -OMe, -OEt, -OProp o -OBu. Si no se describen de otra manera, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isómeras imaginables de los correspondientes radicales. Así, por ejemplo, propiloxi incluye *n*-propiloxi e *iso*-propiloxi, butiloxi incluye *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi, etc. En el marco de la presente invención también puede usarse la denominación alcoxi en vez de alquiloxi. Para designar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o incluso butiloxi también se usan, dado el caso, las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

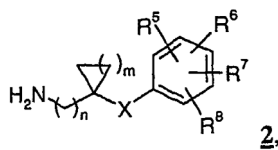
De no indicarse otra cosa, como grupos halógeno-alquileo (haloalquilo) se designan los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con uno o varios átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halógeno, preferiblemente por flúor. Como ejemplos cabe citar: CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

De no indicarse otra cosa, como grupos arilo se designan los sistemas cíclicos aromáticos de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, sobre todo fenilo, según la presente invención.

De no indicarse otra cosa, como grupos heterocíclicos (heterociclo) se designan los sistemas cíclicos aromáticos o no aromáticos con 2 hasta 5 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos elegidos del grupo formado por O, S y N, preferiblemente N. Los heterociclos especialmente preferidos son piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, tiofeno, tetrahidrofurano o furano.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos conocidos del estado técnico. Por ejemplo, de la patente WO 95/33724 se conocen métodos adecuados de preparación, cuyo contenido se incorpora totalmente en este punto como referencia.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general 1 según la presente invención son módulos de síntesis especialmente fundamentales las cicloalquilaminas de la fórmula 2



donde los grupos  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$ ,  $m$  y  $X$  pueden tener los significados anteriormente citados.

Los compuestos de la fórmula 2 se pueden preparar análogamente a los métodos conocidos del estado técnico (Bertus y otros, J. Org. Chem. 2002, 67, 3965-3968).

5 Los métodos siguientes son útiles para preparar los compuestos de la presente invención:

compuestos de la fórmula 2,

donde

$n$  significa 0 o 1;

$m$  1;

10  $X$  un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ , alquilenilo  $C_2-C_6$ ,  $-O$ -alquilenilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH$ -alquilenilo  $C_1-C_6$ ,  $-S$ -alquilenilo  $C_1-C_6$  o alquilenilo  $C_1-C_6$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, hidrógeno,  $OR^9$ ,  $-alquilo$   $C_1-C_6$ ,  $-haloalquilo$   $C_1-C_6$ ,  $hidroxialquilo$   $C_1-C_6$ ,  $-cicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-hidroxicicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $-CONR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}COR^9$ ,  $-NR^{10}SO_2R^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SOR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{10}R^{11}$  o halógeno,

15 o bien dos de los radicales  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenilo  $C_2-C_6$ , alquilenilo  $C_2-C_6$  y  $-O$ -alquilenilo  $C_1-C_6-O-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por  $-alquilo$   $C_1-C_4$ ,  $-alcoxi$   $C_1-C_4$ ,  $OH$  o halógeno;

$R^9$  hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$  o aril- $C_6-C_{10}$ -alquilenilo  $C_1-C_4$ ;

20  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , iguales o distintos, hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$  o aril- $C_6-C_{10}$ -alquilenilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{12}$  alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$  o aril- $C_6-C_{10}$ -alquilenilo  $C_1-C_4$ ;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general 2,

donde

25  $n$  significa 0 o 1, preferiblemente 0;

$m$  1;

$X$  un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes alquilenilo  $C_2-C_4$ ,  $-O$ -alquilenilo  $C_1-C_4$ ,  $-NH$ -alquilenilo  $C_1-C_4$ ,  $-S$ -alquilenilo  $C_1-C_4$  o alquilenilo  $C_1-C_4$ ;

30  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , iguales o distintos, hidrógeno,  $OR^9$ ,  $-alquilo$   $C_1-C_4$ ,  $-haloalquilo$   $C_1-C_4$ ,  $hidroxialquilo$   $C_1-C_4$ ,  $-cicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-hidroxicicloalquilo$   $C_3-C_6$ ,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $-CONR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}COR^9$ ,  $-NR^{10}SO_2R^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SOR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{10}R^{11}$ , flúor, cloro o bromo,

35 o bien dos de los radicales  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenilo  $C_2-C_4$ , alquilenilo  $C_2-C_4$  y  $-O$ -alquilenilo  $C_1-C_4-O-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi,  $OH$ , flúor, cloro y bromo;

$R^9$  hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;

$R^{10}$  y  $R^{11}$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

$R^{12}$  metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

40 Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general 2,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 1;

m 1;

5 X un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ;

10  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, HO-ciclopropilo, HO-ciclobutilo, HO-ciclopentilo,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}$ -fenilo,  $-\text{COO}$ -metilo,  $-\text{COO}$ -etilo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}$ -metilo,  $-\text{CONH}$ -fenilo,  $-\text{CONH}$ -bencilo,  $-\text{CON}(\text{metilo})_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{metilo})$ ,  $\text{N}(\text{metilo})_2$ ,  $-\text{NHCO}$ -metilo,  $-\text{NHCO}$ -fenilo,  $-\text{NHSO}_2$ -metilo,  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo,  $-\text{NHSO}_2$ -fenilo- $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2$ -metilo,  $-\text{SO}_2$ -fenilo,  $-\text{SO}_2$ -fenilo- $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , flúor, cloro o bromo,

15 o bien dos de los radicales  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente seleccionado entre  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH o flúor;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

X significa un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferiblemente un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

20 y donde los grupos  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n y m pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

25  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{metilo})$ ,  $\text{N}(\text{metilo})_2$ , flúor, cloro o bromo,

o bien dos de los radicales  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

30 y donde los grupos n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$ , flúor, cloro o bromo,

35 y donde los grupos n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$ , flúor o cloro,

40 y donde los grupos n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Además se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$  significan hidrógeno;

45  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  forman conjuntamente el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido,

y donde los grupos n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula general **2**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

5 m 1;

X un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

10  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor;

o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

15 Se prefieren los compuestos de la fórmula general **2**, donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1;

X un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferiblemente un enlace simple o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

20  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor;

o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general **2**, donde

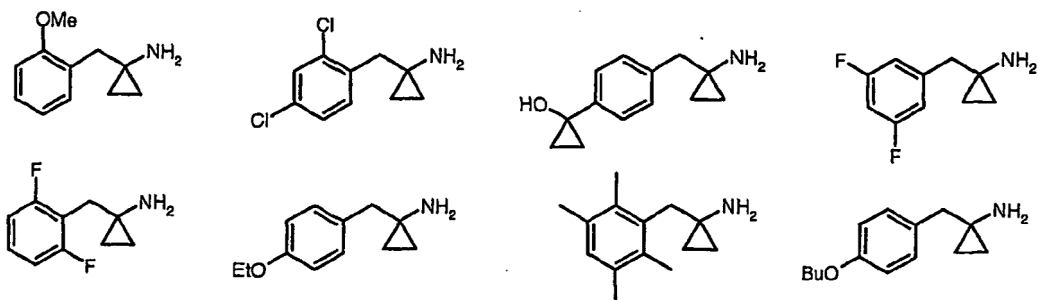
$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, significan hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

$\text{R}^7$  hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi, preferiblemente OH, metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi;

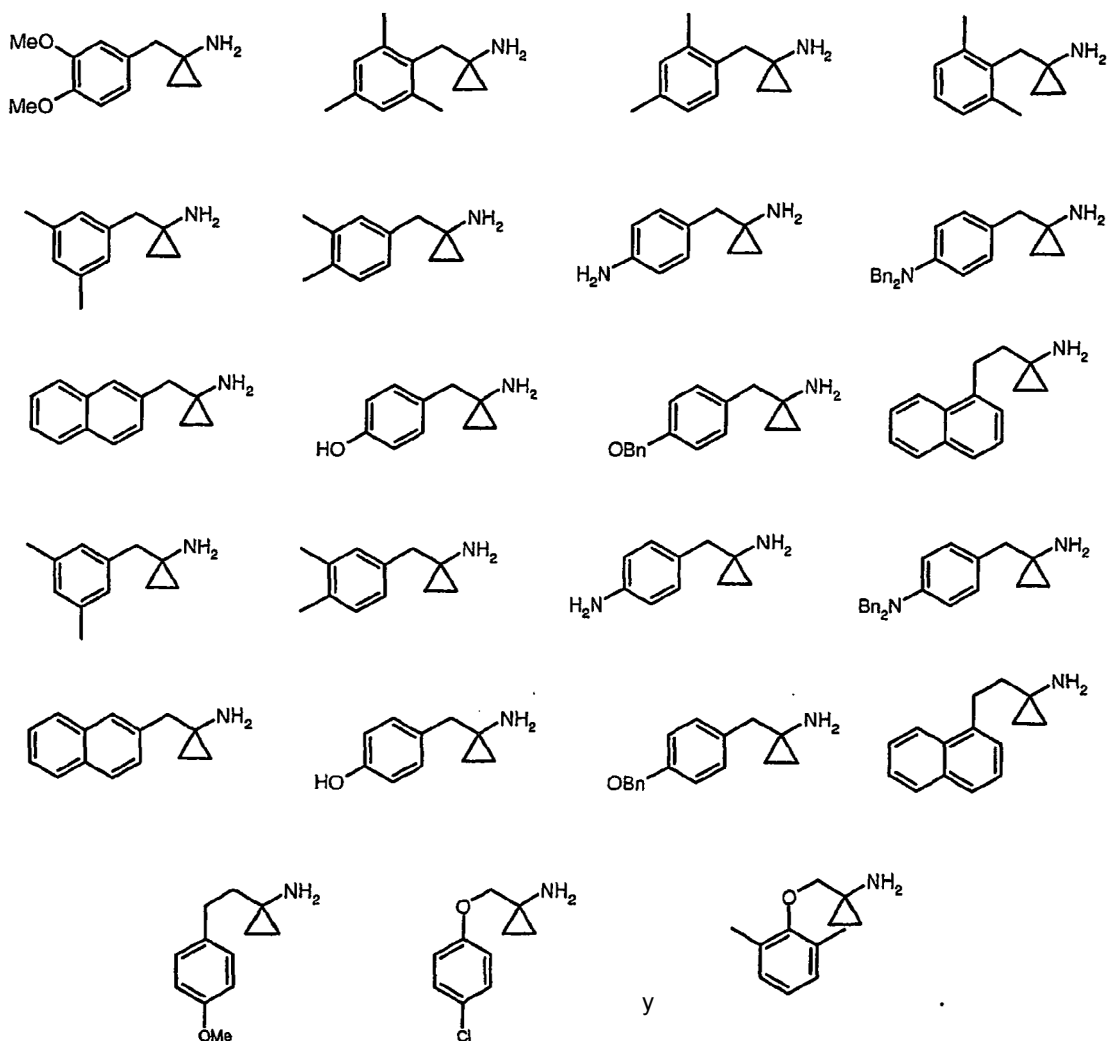
30 y n, m y X pueden tener los significados anteriormente citados,

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos.

Los compuestos de la fórmula **2** especialmente preferidos están escogidos del grupo formado por:







Los ejemplos de síntesis descritos a continuación sirven para ilustrar más detalladamente los nuevos compuestos de la presente invención. No obstante solo deben entenderse como procedimientos que la ejemplifican más a fondo, sin limitarla al objeto descrito a continuación.

#### **Síntesis de los productos intermedios:**

##### Procedimiento general 1:

- 5 A una solución de 1 equivalente (normalmente unos 30 mmoles) del fenil-lactonitrilo en 150 ml de dietiléter se le añade gota a gota a  $-15$  hasta  $-25^{\circ}\text{C}$  1 equivalente de tetraisopropilato de titanio. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente y luego se mezcla con 2 equivalentes de trifluoruro de boro-eterato de dietilo, enfriando la mezcla reactiva para que la temperatura no suba por encima de  $20^{\circ}\text{C}$ . Se deja 30 minutos en agitación, se agregan lentamente gota a gota 120 ml de hidróxido sódico 1 M y se agita 60 minutos más. Se decanta la fase acuosa y se extrae con dietil-éter. A continuación las fases etéreas reunidas se lavan con disolución de sulfito sódico y se extraen con ácido clorhídrico 0,5 molar. La fracción de ácido clorhídrico que contiene el producto se ajusta a pH alcalino con hidróxido sódico y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco).
- 10

##### 1-(2,3,5,6-Tetrametil-bencil)-ciclopropilamina

- 15 Preparación de 5,0 g (29 mmoles) de (2,3,5,6-tetrametil-fenil)-acetonitrilo según el procedimiento general 1.

Rendimiento: 2,5 g (43%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 204$ .

##### 1-(3,4-Dimetoxi-bencil)-ciclopropilamina

El compuesto se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,2 g (29 mmoles) de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,6 g (27%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 208$ .

1-(4-Butoxi-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,6 g (29 mmoles) de (4-butoxifenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,7 g (43%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 220$ .

5 1-(4-Etoxi-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 4,7 g (29 mmoles) de (4-etoxifenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,9 g (35%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 192$ .

1-(2,6-Difluoro-bencil)-ciclopropilamina

10 Preparación análogamente al procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (33 mmoles) de (2,6-difluoro-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 3,0 g (50%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 184$ .

1-(4-Cloro-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 4,5 g (29 mmoles) de (4-clorofenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,0 g (38%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 182/4$ .

15 1-[4-(1-Amino-ciclopropilmetil)-fenil]-ciclopropanol

Se hacen reaccionar y luego se purifican 4,0 g (21 mmoles) de 4-cianometil-benzoato de etilo de manera análoga al procedimiento general 1.

Rendimiento: 0,6 g (14%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 204$ .

1-(3,5-Difluoro-bencil)-ciclopropilamina

20 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (32 mmoles) de (3,5-difluorofenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,7 g (47%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 184$ .

1-(4-Trifluorometil-bencil)-ciclopropilamina

25 El compuesto se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (26 mmoles) de (4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 3,1 g (54%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 216$ .

1-(2,4-Dicloro-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 6,3 g (33 mmoles) de (2,4-diclorofenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 3,1 g (43%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 216/218/220$ .

30 1-(2-Cloro-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,1 g (34 mmoles) de (2-clorofenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,3 g (38%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 182/184$ .

1-(4-Trifluorometoxi-bencil)-ciclopropilamina

35 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (25 mmoles) de (4-trifluorometoxi-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,9 g (51%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 232$ .

1-(2-Metoxi-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (34 mmoles) de (2-metoxifenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,7 g (28%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 178$ .

1-(2,6-Dimetil-bencil)-ciclopropilamina

El compuesto se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,8 g (40 mmoles) de (2,6-dimetil-fenil)-acetonitrilo.

5 Rendimiento: 1,4 g (20%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 176$ .

1-(2,4,6-Trimetil-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (31 mmoles) de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,2 g (37%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 190$ .

1-(2,4-Dimetil-bencil)-ciclopropilamina

10 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (34 mmoles) de (2,4-dimetilfenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,9 g (32%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 176$ .

1-(2,6-Dicloro-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,2 g (27 mmoles) de (2,6-diclorofenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,7 g (46%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 216/218/220$ .

15 1-(2-Trifluorometil-bencil)-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,0 g (27 mmoles) de (2-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,8 g (48%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 216$ .

1-(3-Metil-bencil)-ciclopropilamina

20 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,4 g (40 mmoles) de m-tolilacetonitrilo.

Rendimiento: 1,7 g (26%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 162$ .

1-(2-Metil-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 3,5 ml (28 mmoles) de o-tolilacetonitrilo.

Rendimiento: 0,58 g (13%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 162$ .

25 1-(3,5-Dimetil-bencil)-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,9 g (40 mmoles) de (3,5-dimetilfenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 3,8 g (54%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 176$ .

1-(3,4-Dimetil-bencil)-ciclopropilamina

30 La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,9 g (40 mmoles) de (3,4-dimetil-metil-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,4 g (34%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 176$ .

1-Bencil-ciclopropilamina

Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 4,7 g (40 mmoles) de fenilacetonitrilo.

35 Rendimiento: 2,3 g (39%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 148$ .

1-(4-Metoxi-bencil)-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,5 ml (40 mmoles) de (4-metoxi-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 4,2 g (59%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 178.

1-Fenoximetil-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 3,94 g (29 mmoles) de fenoxiacetonitrilo.

Rendimiento: 1,80 g (38%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 164.

5 1-(2,6-Dimetil-fenoximetil)-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 4,80 g (30 mmoles) de (2,6-dimetil-fenoxi)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,56 g (45%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 192.

1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-ciclopropilamina

10 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 5,00 g (31 mmoles) de 3-(4-metoxifenil)-propionitrilo.

Rendimiento: 1,90 g (32%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 192.

1-Naftalen-2-ilmetil-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,75 g (33 mmoles) de naftalen-2-il-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,30 g (35%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 198.

1-(4-Benciloxi-bencil)-ciclopropilamina

15 Preparación según el procedimiento general 1, partiendo de 25 g (112 mmoles) de naftalen-2-il-acetonitrilo.

Rendimiento: 14,1 g (50%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 254.

4-(1-Amino-ciclopropilmetil)-fenol

Hidrogenación de 5,00 g (19,7 mmoles) de 1-(4-benciloxi-bencil)-ciclopropilamina en 60 ml de metanol a 3 bar con paladio sobre carbón como catalizador.

20 Rendimiento: 2,25 g (70%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 164.

1-(2-Naftalen-1-il-etil)-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 5,4 g (30 mmoles) de 3-naftalen-1-il-propionitrilo.

Rendimiento: 2,2 g (35%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 212.

25 1-(4-Cloro-fenoximetil)-ciclopropilamina

La amina se prepara según el procedimiento general 1, partiendo de 4,86 g (29 mmoles) de (4-clorofenoxi)-acetonitrilo.

Rendimiento: 2,7 g (47%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 198/200.

[4-(1-Amino-ciclopropilmetil)-fenil]-dibencil-amina

30 Reacción de 32 g (102 mmoles) de (4-dibencilamino-fenil)-acetonitrilo según el procedimiento general 1.

Rendimiento: 14,1 g (40%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 343.

4-(1-Amino-ciclopropilmetil)-fenilamina

35 Se disuelven 3,0 g (8,8 mmoles) de [4-(1-amino-ciclopropilmetil)-fenil]-dibencil-amina en 30 ml de metanol y se hidrogenan a 3 bar en presencia de paladio sobre carbón. A continuación se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado. El residuo se disuelve en dietiléter y se mezcla con ácido clorhídrico 4 molar en dioxano. Tras destilar el disolvente se suspende el hidrocloreuro en diisopropiléter para su posterior purificación.

Rendimiento: 1,5 g (86%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 163/65.

Procedimiento general 2 (síntesis de ciclopentil- y ciclohexilaminas):

Una disolución de 1 equivalente (normalmente 70 mmoles) de cetona en 70 ml de THF se añade gota a gota a -20°C

a 1,1 equivalentes de reactivo de Grignard en THF. Tras 30 minutos de agitación a temperatura ambiente se termina la reacción agregando solución de cloruro amónico y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico y se liberan de disolvente. El residuo se emplea directamente en la reacción, sin purificarlo más.

- 5 Para ello se mezcla el alcohol y 8,7 ml (69,5 mmoles) de cianuro de trimetilsililo a 10°C con 10,7 ml de ácido acético. A continuación se añaden gota a gota 14 ml de ácido sulfúrico conc., de manera que la temperatura no suba por encima de 20°C. Tras agitar dos horas a la temperatura ambiente se agregan 140 ml de hidróxido sódico 6 molar y 100 ml de terc-butiléter. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra. La formamida obtenida en forma aceitosa se disuelve en 16 ml de etanol, se mezcla con 50 ml de un hidróxido sódico 20 molar y se mantiene a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente y añadir tolueno se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se libera de disolvente. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico al 10% hasta dar reacción ácida. El hidrocloreto precipitado se separa por filtración y se seca.

#### 1-Fenetil-ciclohexilamina

- 15 Preparada a partir de 2,0 g (20,4 mmoles) de ciclohexanona y de cloruro de fenetilmagnesio (disolución 1 molar en tetrahidrofurano) según el procedimiento general 2.

Rendimiento: 1,44 g (29%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 204.

#### 1-Bencil-ciclopentilamina

- 20 Preparada a partir de 2,3 g (27,3 mmoles) de ciclopentanona y de cloruro de bencilmagnesio (disolución 2 molar en tetrahidrofurano) según el procedimiento general 2.

Rendimiento: 1,56 g (27%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 176.

#### 1-(4-Fluorobencil)-ciclopentilamina

- 25 Preparada a partir de 2,7 g (32,1 mmoles) de ciclopentanona y de cloruro de 4-fluorobencilmagnesio (disolución 0,25 molar en tetrahidrofurano) según el procedimiento general 2.

Rendimiento: 3,72 g (50%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 194.

#### 1-[2-(4-Metoxifenil)-etil]-ciclohexilamina

- Preparada a partir de 4,0 g (40,7 mmoles) de ciclohexanona y de cloruro de 4-metoxifenetilmagnesio (disolución 2 molar en tetrahidrofurano) según el procedimiento general 2.

Rendimiento: 2,53 g (23%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 234.

#### 1-(4-Metoxi-bencil)-ciclopentilamina

- 30 4-(1-Amino-ciclopentilmetil)-fenilamina

- Una disolución de 2,1 g (8,4 mmoles) de 1-nitro-4-(1-nitrociclopentilmetil)-benceno (preparado según el método de Hass y otros, *J.Org. Chem.* 1949, 71, 2290-2291) en 60 ml de metanol se hidrogena a 3 bar, usando níquel Raney como catalizador. A continuación se separa el catalizador por filtración y el filtrado se libera de disolvente. El residuo se disuelve en 15 ml de etanol y se mezcla con ácido clorhídrico al 10% hasta dar reacción ácida. Tras destilar el disolvente el residuo se suspende en 20 ml de etanol y se filtra. Rendimiento: 1,4 g (hidrocloreto).

#### 1-(4-Metoxi-bencil)-ciclopentilamina

- 35 Se introducen 1,4 g (6,17 mmoles) de hidrocloreto de 4-(1-aminociclopentilmetil)-fenilamina en 25 ml de metanol y se mezclan a 0°C con 2,24 ml (27 mmoles) de ácido clorhídrico conc. A esta temperatura se añaden gota a gota 0,51 g (7,41 mmoles) de nitrito sódico en 1 ml de agua durante 30 minutos. Tras 2 horas en agitación se deja subir hasta la temperatura ambiente y después se mantiene a reflujo durante 3 horas. Se destilan los disolventes y el residuo se mezcla con acetato de etilo. Se lava con solución acuosa de amoníaco, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se disuelve en etanol y se mezcla con ácido clorhídrico al 10% en etanol. El producto precipitado en forma de sal se filtra, se lava con etanol y se seca. Rendimiento: 0,56 g (27% en 2 etapas, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 206.

#### 1-(4-Metoxi-bencil)-ciclohexilamina

- 45 Obtenida a partir de 4,7 g (17,8 mmoles) de 1-nitro-4-(1-nitro-ciclohexilmetil)-benceno (preparado según el método de Hass y otros, *J.Org. Chem.* 1949, 71, 2290-2291) de manera análoga al método anteriormente descrito.

Rendimiento: 3,85 g (84%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 220.

1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamina

Se agitan durante 2 horas a 70°C 2,5 g (11,3 mmoles) de 1-fluoro-4-yodobenceno, 1,5 g (11,9 mmoles) de 1-etnil-ciclohexilamina, 793 mg (1,13 mmoles) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,67 mg (0,35 mmoles) de yoduro de cobre y 50 ml de diisopropilamina. A continuación se separa la base por destilación y el residuo se mezcla con acetato de etilo. Se separan por filtración los componentes insolubles y se concentra el filtrado. El alquino así preparado se disuelve en 35 ml de THF y 35 ml de tolueno y se hidrogena a presión normal con óxido de platino como catalizador. Se separa el catalizador y el filtrado se libera de disolvente. El producto crudo se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico al 10% en acetato de etilo. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con acetato de etilo. Rendimiento: 1,3 g (45%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas: [M+H]<sup>+</sup> = 222.

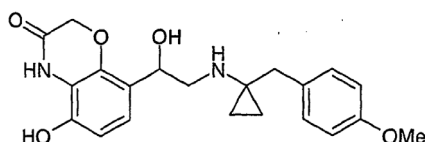
10 **Síntesis de los compuestos de la fórmula general 1:**Procedimiento general 3:

Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente 1 mmol de aldehído o acetal glioxálico y 1 mmol de amina en 5 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C y bajo atmósfera de argón se añaden gota a gota 1,5 ml de una solución de borohidruro de litio 2 molar en tetrahidrofurano. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se agita una hora más y luego se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano. El producto eluido se libera del disolvente y el residuo, si es preciso, se purifica por cromatografía.

El éter bencílico resultante se disuelve en metanol y se hidrogena a 2,5 bar y a temperatura ambiente con paladio sobre carbón (al 10%) como catalizador. A continuación se separa el catalizador y el producto crudo se purifica por cromatografía (de fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) o se recristaliza en acetonitrilo.

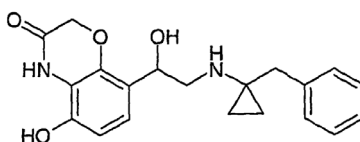
Procedimiento general 4 (desbencilación con tribromuro de boro):

Primero se hace reaccionar 1 mmol de aldehído o acetal glioxálico y 1 mmol de amina como en el procedimiento general 3 arriba descrito y luego se efectúa la purificación. A continuación el éter bencílico resultante se disuelve en 3 ml de diclorometano y se enfría hasta -78°C. A esta temperatura se añaden lentamente gota a gota 2 ml de una solución de tribromuro de boro 1 molar en diclorometano. La mezcla reactiva se lleva hasta temperatura ambiente, se agita 10 minutos más y luego se diluye con 3 ml de agua y 10 ml de diclorometano. La disolución se introduce en una columna corta con relleno de tierra de diatomeas y se lava con diclorometano y metanol. El producto eluido se concentra y el residuo se purifica por cromatografía (en fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 1: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

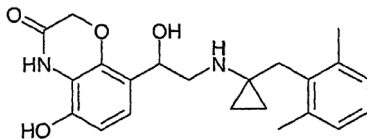
Reacción de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con 177 mg (1 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamina según el procedimiento general 3.

Rendimiento: 39 mg (8%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: [M+H]<sup>+</sup> = 385.

35 Ejemplo 2: 8-12-(1-Bencil-ciclopropilamino)-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

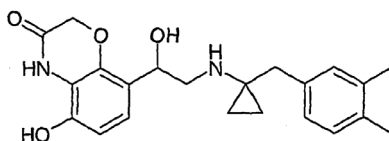
Preparación según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxiacetil)-4H benzo[1,4]oxazin-3-ona y 147 mg (1 mmol) de 1-bencil-ciclopropilamina.

Rendimiento: 56 mg (12%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas: [M+H]<sup>+</sup> = 355.

Ejemplo 3: 8-{2-[1-(2,6-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

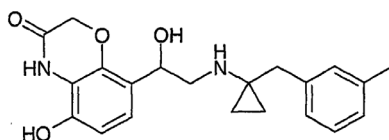
El compuesto se prepara según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 175 mg (1 mmol) de 1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 52 mg (11%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 383$ .

5 Ejemplo 4: 8-{2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

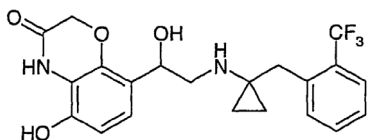
Preparación según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 175 mg (1 mmol) de 1-(3,4-dimetil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 233 mg (47%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 383$ .

10 Ejemplo 5: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(3-metil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

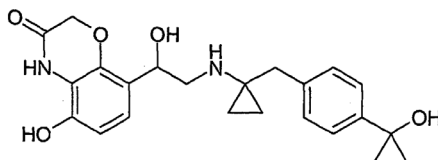
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 161 mg (1 mmol) de 1-(3-metilbencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 179 mg (37%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 369$ .

Ejemplo 6: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

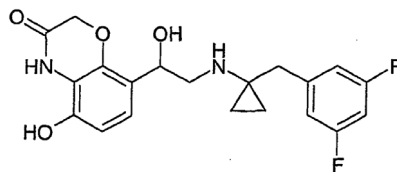
15 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 215 mg (1 mmol) de 1-(2-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 13 mg (2%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 423$ .

20 Ejemplo 7: 5-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-bencil]-ciclopropilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

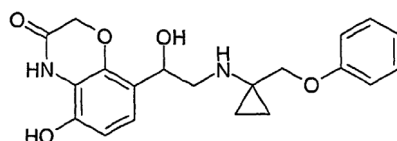
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 203 mg (1 mmol) de 1-[4-(1-aminociclopropilmetil)-fenil]-ciclopropanol.

Rendimiento: 29 mg (6%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 411$ .

Ejemplo 8: 8-{2-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

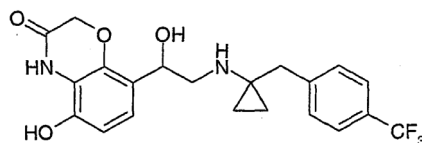
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 183 mg (1 mmol) de 1-(3,5-difluorobencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 66 mg (13%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 391.

5 Ejemplo 9: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-fenoximetil-ciclopropilamino)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

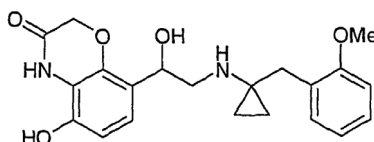
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 163 mg (1 mmol) de 1-fenoximetil-ciclopropilamina.

Rendimiento: 26 mg (5%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 371.

10 Ejemplo 10: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

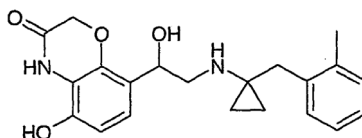
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 215 mg (1 mmol) de 1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 18 mg (3%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 423.

Ejemplo 11: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[1-(2-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 177 mg (1 mmol) de 1-(2-metoxibencil)-ciclopropilamina.

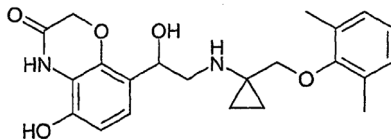
Rendimiento: 100 mg (20%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 385.

Ejemplo 12: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[1-(2-metil-bencil)-ciclopropilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 161 mg (1 mmol) de 1-(2-metilbencil)-ciclopropilamina.

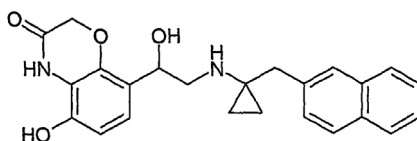
Rendimiento: 60 mg (16%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 369.



Ejemplo 13: 8-{2-[1-(2,6-Dimetil-fenoximetil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

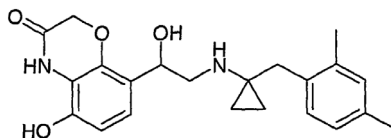
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 191 mg (1 mmol) de 1-(2,6-dimetilfenoximetil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 194 mg (49%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 399$ .

5 Ejemplo 14: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-naftalen-2-ilmetil)-ciclopropilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

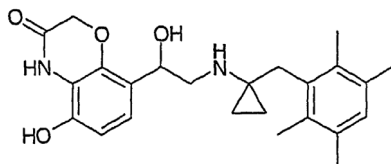
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 197 mg (1 mmol) de 1-naftalen-2-ilmetil-ciclopropilamina.

Rendimiento: 20 mg (5%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 405$ .

10 Ejemplo 15: 8-{2-[1-(2,4-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

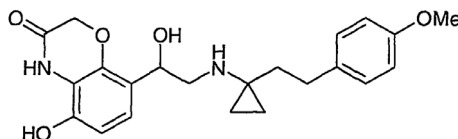
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 175 mg (1 mmol) de 1-(2,4-Dimetilbencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 176 mg (36%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 383$ .

Ejemplo 16: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2,3,5,6-tetrametil-bencil)-ciclopropilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

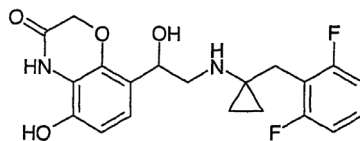
15 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 203 mg (1 mmol) de 1-(2,3,5,6-tetrametil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 93 mg (18%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 411$ .

Ejemplo 17: 5-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclopropilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

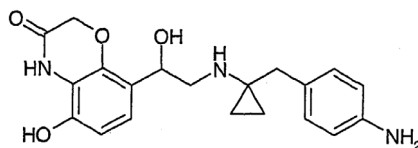
20 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 191 mg (1 mmol) de 1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-ciclopropilamina.

Rendimiento: 55 mg (11%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 399$ .

Ejemplo 18: 8-{2-[1-(2,6-Difluoro-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

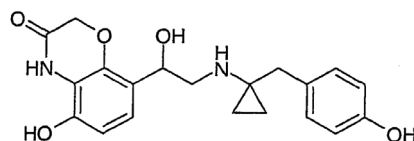
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 183 mg (1 mmol) de 1-(2,6-difluorobencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 108 mg (21%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 391$ .

5 Ejemplo 19: 8-{2-[1-(4-Amino-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

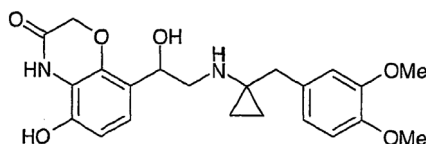
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 342 mg (1 mmol) de [4-(1-aminociclopropilmetil)-fenil]-dibencil-amina.

Rendimiento: 49 mg (10%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 370$ .

10 Ejemplo 20: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-hidroxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

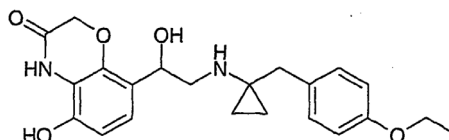
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 253 mg (1 mmol) de 1-(4-benciloxi-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 20 mg (4%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 371$ .

Ejemplo 21: 8-{2-[1-(3,4-Dimetoxi-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

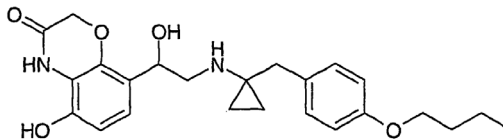
15 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 207 mg (1 mmol) de 1-(3,4-dimetoxi-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 15 mg (3%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 415$ .

Ejemplo 22: 8-{2-[1-(4-Etoxi-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

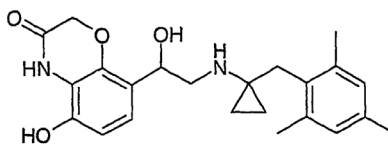
20 Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 191 mg (1 mmol) de 1-(4-etoxibencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 17 mg (3%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 399$ .

Ejemplo 23: 8-{2-[1-(4-Butoxi-bencil)-ciclopropilamino]1-hidroxi-etil}-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

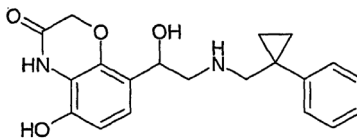
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 219 mg (1 mmol) de 1-(4-butoxibencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 107 mg (20%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 427$ .

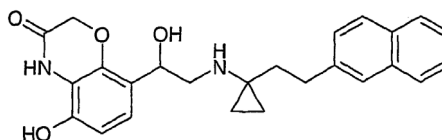
5 Ejemplo 24: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2,4,6-trimetil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 189 mg (1 mmol) de 1-(2,4,6-trimetil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 26 mg (5%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 397$ .

10 Ejemplo 25: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

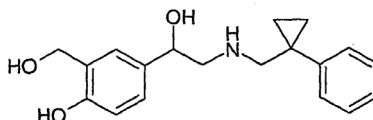
Preparada a partir de 329 mg (1 mmol) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y de 147 mg (1 mmol) de C-(1-fenil-ciclopropil)-metilamina. Purificación final mediante cromatografía (tierra de diatomeas; gradiente de diclorometano/metanol). Rendimiento: 30 mg (8%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 355$ .

Ejemplo 26: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(2-naftalen-2-il-etil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

15 Preparada a partir de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(2-naftalen-2-il-etil)-ciclopropilamina. Espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 419$ .

Procedimiento general 5:

20 Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos 1 mmol de 2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-benzoato de metilo y 1 mmol de amina en 5 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota bajo atmósfera de argón 1,5 ml de una solución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente se añaden 1,5 ml más de la solución 2 molar de borohidruro de litio en tetrahidrofurano y la mezcla reactiva se calienta durante 4 horas a 50°C. Se mezcla con 10 ml de diclorometano y 3 ml de agua, se agita una hora más y luego se filtra a través de tierra de diatomeas, eluyendo con diclorometano. El producto eluido se concentra y el residuo se disuelve en metanol y se hidrogena a 2,5 bar y temperatura ambiente en presencia de paladio sobre carbón (al 10%). A continuación se separa el catalizador y el producto crudo se purifica por cromatografía (de fase inversa, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético).

Ejemplo 27: 2-Hidroximetil-4-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-fenol

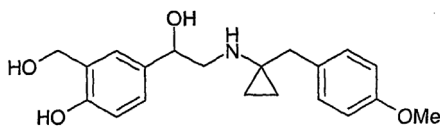
30 Preparado a partir de 344 mg (1 mmol) de 2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-benzoato de metilo y 147 mg (1

mmol) de 1-fenil-ciclopropil-metilamina. A diferencia del procedimiento general 5 el compuesto obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol).

Rendimiento: 162 mg (52%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 314.

Ejemplo 28: 4-{1-Hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-2-hidroximetil-fenol

5

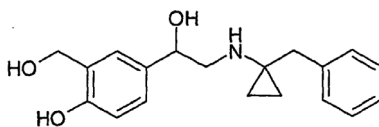


Preparado según el procedimiento general 5, partiendo de 344 mg (1 mmol) de 2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-benzoato de metilo y 177 mg (1 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 123 mg (27%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 344.

Ejemplo 29: 4-[2-(1-Bencil-ciclopropilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroximetil-fenol

10

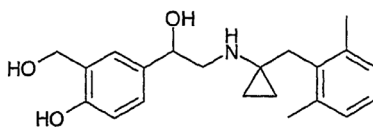


Preparado según el procedimiento general 5, partiendo de 344 mg (1 mmol) de 2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-benzoato de metilo y 147 mg (1 mmol) de 1-bencil-ciclopropilamina.

Rendimiento: 184 mg (43%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 314.

Ejemplo 30: 4-[2-[1-(2,6-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroximetil-fenol

15

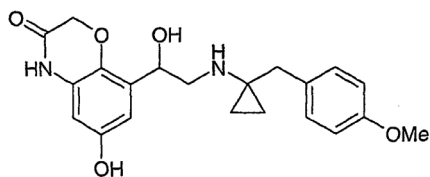


Preparado según el procedimiento general 5, partiendo de 344 mg (1 mmol) de 2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-benzoato de metilo y 175 mg (1 mmol) de 1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 64 mg (14%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 342.

Ejemplo 31: 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20

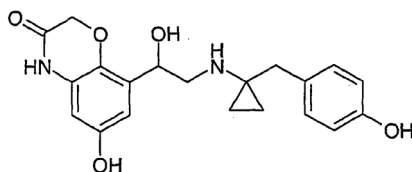


Preparada a partir de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 177 mg (1 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 109 mg (22%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 385.

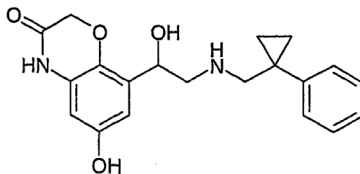
Ejemplo 32: 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-hidroxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

25



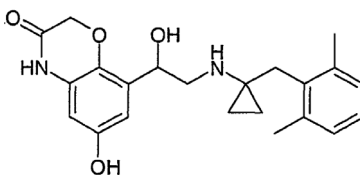
Preparada según el procedimiento general 3, partiendo de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 253 mg (1 mmol) de 1-(4-benciloxi-bencil)-ciclopropilamina.

Rendimiento: 47 mg (10%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 371.

Ejemplo 33: 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

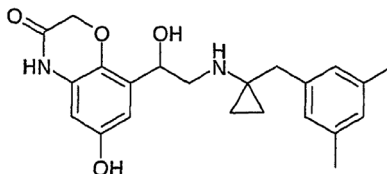
Preparada a partir de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 147 mg (1 mmol) de (1-fenil-ciclopropil)-metilamina.

- 5 Rendimiento: 138 mg (39%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 355.

Ejemplo 34: 8-{2-[1-(2,6-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

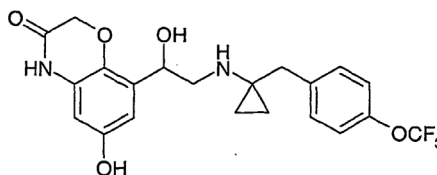
Obtenida a partir de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 175 mg (1 mmol) de 1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamina.

- 10 Rendimiento: 93 mg (19%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 383.

Ejemplo 35: 8-{2-[1-(3,5-Dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

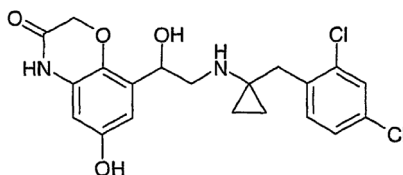
Preparada según el procedimiento general 3, a partir de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 175 mg (1 mmol) de 1-(3,5-dimetil-bencil)-ciclopropilamina.

- 15 Rendimiento: 155 mg (31%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 383.

Ejemplo 36: 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Preparada según el procedimiento general 3, a partir de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 231 mg (1 mmol) de 1-(4-trifluorometoxi-bencil)-ciclopropilamina.

- 20 Rendimiento: 148 mg (27%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 439.

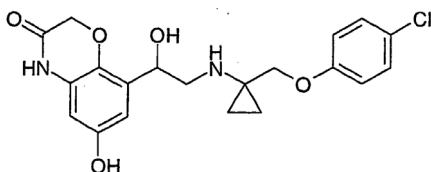
Ejemplo 37: 8-{2-[1-(2,4-Dicloro-bencil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Por reacción de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con 216 mg (1 mmol) de 1-(2,4-dicloro-bencil)-ciclopropilamina se obtienen 458 mg (0,73 mmoles) de benciléter en forma de trifluoroacetato. La subsiguiente desbencilación se efectúa con tribromuro de boro según el procedimiento general 4.

25

Rendimiento: 158 mg (29% en 2 etapas, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 423/5/7$ .

Ejemplo 38: 8-{2-[1-(4-Cloro-fenoximetil)-ciclopropilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

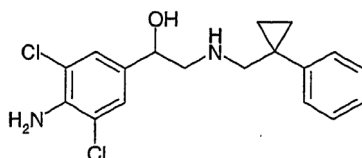


5 La reacción de 357 mg (1 mmol) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con 198 mg (1 mmol) de 1-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopropilamina produce 259 mg (0,4 mmoles) de benciléter (trifluoroacetato), el cual se desbencila con tribromuro de boro según el procedimiento general 4.

Rendimiento: 99 mg (19% en 2 etapas, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 405/7$ .

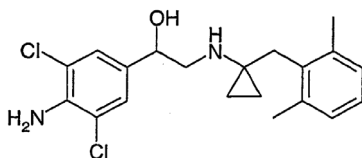
10 Los ejemplos 39 hasta 42 se preparan según el procedimiento general 3, con la diferencia de que no es necesario separar el grupo protector bencilo. Los rendimientos indicados se refieren respectivamente a la reacción de 1 mmol de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2,2-dihidroxi-etanona y 1 mmol de amina.

Ejemplo 39: 1-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[(1-fenil-ciclopropilmetil)-amino]-etanol



Rendimiento: 63 mg (14%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 351/353/355$ .

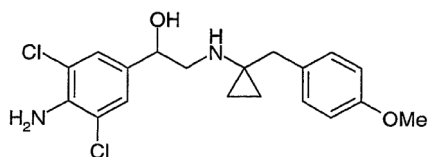
Ejemplo 40: 1-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[1-(2,6-dimetil-bencil)-ciclopropilamino]-etanol



15

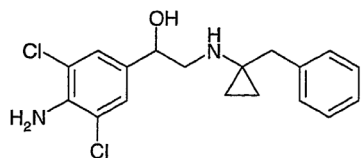
Rendimiento: 101 mg (21%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 379/381/383$ .

Ejemplo 41: 1-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etanol

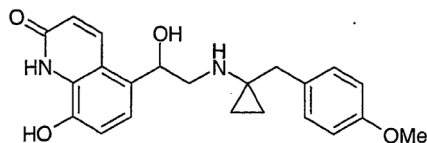


Rendimiento: 167 mg (34%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 381/383/385$ .

20 Ejemplo 42: 1-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-(1-bencil-ciclopropilamino)-etanol



Rendimiento: 271 mg (58%, trifluoroacetato); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 351/353/355$ .

Ejemplo 43: 8-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

## a) 8-Benciloxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

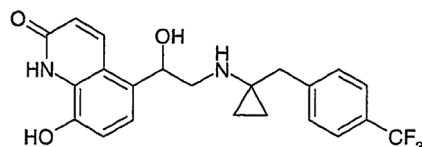
5 Se calientan durante 10 horas a reflujo 587 mg (2,0 mmoles) de 8-benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona y 480 mg (2,7 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamina en 10 ml de butanol. A continuación se destila el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía (de fase inversa, gradiente de agua/acetonitrilo).

Rendimiento: 259 mg (27%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 471.

## b) 8-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

10 Se hidrogenan a 3 bar 258 mg (0,51 mmoles) de 8-benciloxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona en 10 ml de metanol, con paladio sobre carbón como catalizador. A continuación se separa el catalizador, se destila el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía (de fase inversa, gradiente de agua/acetonitrilo).

Rendimiento: 12 mg (6%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 381.

Ejemplo 44: 8-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

## 15 a) 8-Benciloxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

La reacción entre 587 mg (2,0 mmoles) de 8-benciloxi-5-oxiranil-1H-quinolin-2-ona y 710 mg (3,3 mmoles) de 1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamina tiene lugar de manera análoga al ejemplo 43a.

Rendimiento: 322 mg (32%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 509.

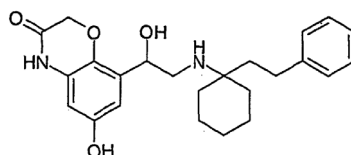
## b) 8-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona

20 Se disuelven 322 mg (0,63 mmoles) de 8-benciloxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-etil}-1H-quinolin-2-ona en 10 ml de metanol y se hidrogenan a 3 bar en presencia de paladio sobre carbón. Añadiendo metanol se redissuelve el producto precipitado. Se separa el catalizador y se concentra el filtrado. El sólido precipitado se separa por filtración y se suspende en dietiléter para su posterior purificación.

Rendimiento: 161 mg (61%); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 419.

Procedimiento general 6:

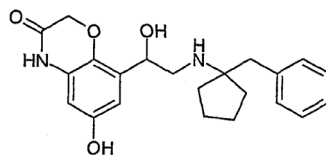
25 Se agitan durante 30 minutos en 6 ml de tetrahidrofurano 7 mmoles de la amina presente en forma de hidrocloreto. Después se agregan 1,7 mmoles de aldehído o acetal glicoxálico y se deja en agitación 1,5 horas más. La mezcla reactiva se enfría a 10°C, se mezcla con 150 mg (6,9 mmoles) de borohidruro de litio, se agita durante 30 minutos y después se mezcla con agua. A continuación se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca con sulfato sódico. Se destila el disolvente y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico al 10%  
30 en acetato de etilo. El sólido precipitado se separa por filtración, se introduce en metanol y se hidrogena a presión normal con paladio sobre carbón. A continuación se separa el catalizador y el filtrado se libera de disolvente. El producto se obtiene en forma de sólido incoloro deshaciendo el residuo en acetato de etilo o cristalizándolo del mismo disolvente.

Ejemplo 45: 6-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-fenil-ciclohexilamino)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 408 mg (1,70 mmoles) de 1-fenilciclohexilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 289 mg (38%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 411$ .

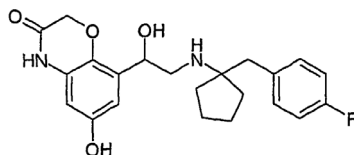
Ejemplo 46: 8-[2-(1-Bencil-ciclopentilamino)-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 360 mg (1,70 mmoles) de 1-bencilciclopentilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 421 mg (59%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 383$ .

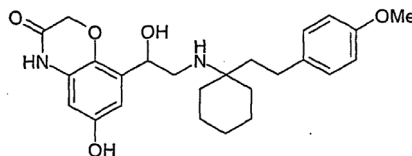
Ejemplo 47: 8-[2-[1-(4-Fluoro-bencil)-ciclopentilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



10 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 414 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopentilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 447 mg (60%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 401$ .

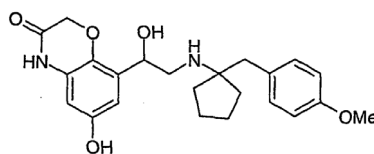
Ejemplo 48: 6-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamino]-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



15 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 458 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 559 mg (65%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 441$ .

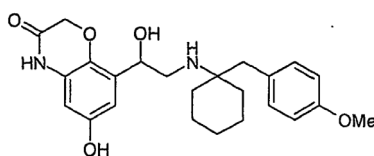
Ejemplo 49: 6-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopentilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 411 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopentilamina hidroclicloruro.

20 Rendimiento: 428 mg (56%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 413$ .

Ejemplo 50: 6-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamino]-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

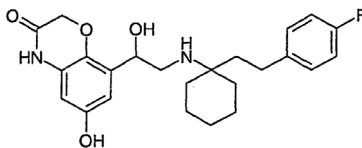


Obtenida según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 435 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamina hidroclicloruro.



Rendimiento: 521 mg (66%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 427.

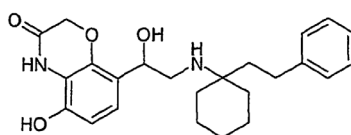
Ejemplo 51: 8-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamino}-1-hidroxi-etil)-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



5 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 607 mg (1,70 mmoles) de 6-benciloxi-8-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 438 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-fluorofenil)-etil]-ciclohexilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 507 mg (64%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 429.

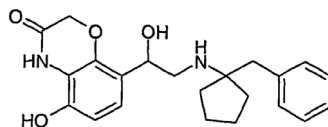
Ejemplo 52: 5-Hidroxi-8-[1-hidroxi-2-(1-fenil-ciclohexilamino)-etil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



10 Obtenida según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 408 mg (1,70 mmoles) de 1-fenilciclohexilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 320 mg (42%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 411.

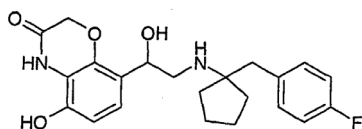
Ejemplo 53: 8-[2-(1-Bencil-ciclopentilamino)-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



15 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 360 mg (1,70 mmoles) de 1-bencilciclopentilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 328 mg (46%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 383.

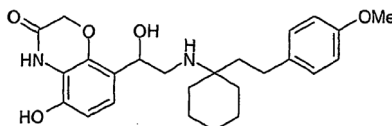
Ejemplo 54: 8-[2-[1-(4-Fluoro-bencil)-ciclopentilamino]-1-hidroxi-etil]-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



20 Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 414 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclopentilamina hidroclicloruro.

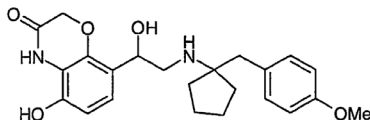
Rendimiento: 454 mg (61%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 401.

Ejemplo 55: 5-Hidroxi-8-(1-hidroxi-2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamino}-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



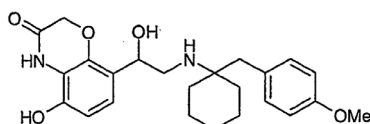
25 Obtenida según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 458 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamina hidroclicloruro.

Rendimiento: 544 mg (67%, hidroclicloruro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 441.

Ejemplo 56: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclopentilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

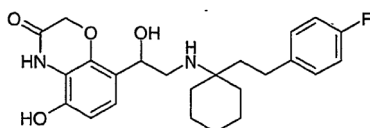
Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 411 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclopentilamina hidrocloreuro.

Rendimiento: 467 mg (61%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 413.

5 Ejemplo 57: 5-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

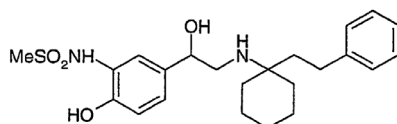
Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 435 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamina hidrocloreuro.

Rendimiento: 426 mg (54%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 427.

10 Ejemplo 58: 8-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamino}-1-hidroxi-etil)-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

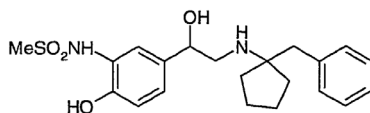
Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 560 mg (1,70 mmoles) de 5-benciloxi-8-(2,2-dihidroxi-acetil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 438 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamina hidrocloreuro.

Rendimiento: 554 mg (70%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 429.

15 Ejemplo 59: N-[2-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(1-fenil-ciclohexilamino)-etil]-fenil]-metanosulfonamida

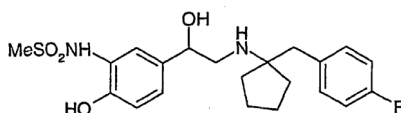
Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 408 mg (1,70 mmoles) de 1-fenilciclohexilamina hidrocloreuro.

Rendimiento: 336 mg (42%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 433.

Ejemplo 60: N-[5-[2-(1-Bencil-ciclopentilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida

Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 360 mg (1,70 mmoles) de 1-bencilciclopentilamina hidrocloreuro.

Rendimiento: 346 mg (46%, hidrocloreuro); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+$  = 405.

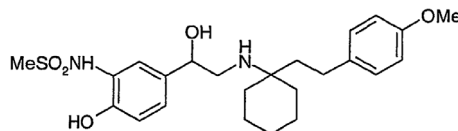
Ejemplo 61: N-[5-[2-[1-(4-Fluoro-bencil)-ciclopentilamino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxifenil]-metanosulfonamida

Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 414 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-fluoro-bencil)-ciclohexilamina hidrocloreto.

Rendimiento: 485 mg (62%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 423$ .

Ejemplo 62: N-[2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamino]-etil)-fenil]-metanosulfonamida

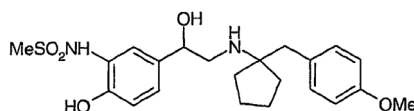
5



Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 458 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexilamina hidrocloreto.

Rendimiento: 544 mg (64%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 463$ .

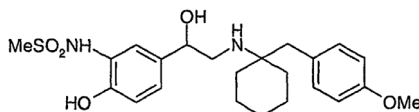
10 Ejemplo 63: N-(2-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida



Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 411 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamina hidrocloreto.

Rendimiento: 369 mg (46%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 435$ .

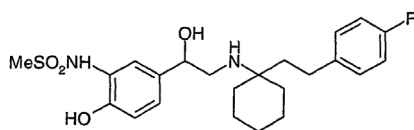
15 Ejemplo 64: N-(2-Hidroxi-5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamino]-etil}-fenil)-metanosulfonamida



Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 435 mg (1,70 mmoles) de 1-(4-metoxi-bencil)-ciclohexilamina hidrocloreto.

Rendimiento: 562 mg (68%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 449$ .

20 Ejemplo 65: N-[5-(2-{1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida



Preparada según el procedimiento general 6, partiendo de 645 mg (1,70 mmoles) de N-[2-benciloxi-5-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-metanosulfonamida y 438 mg (1,70 mmoles) de 1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexilamina hidrocloreto.

25 Rendimiento: 614 mg (74%, hidrocloreto); espectroscopia de masas:  $[M+H]^+ = 451$ .

Tal como se comprobó, los compuestos de la fórmula **1** se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Entre ellas hay que destacar aquellas en que los compuestos de la fórmula **1** según la presente invención se puedan usar en virtud de su acción farmacéutica como betamiméticos.

30 Éstas son, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, la inhibición del inicio prematuro de las contracciones en obstetricia (tocólisis), el restablecimiento del ritmo sinusal del corazón en caso de bloqueo atrioventricular y la eliminación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmicos), la terapia del choque circulatorio (vasodilatación y aumento del rendimiento cardíaco), así como el tratamiento del prurito y de las inflamaciones de la piel.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar especialmente en la terapia de las enfermedades de las vías respiratorias. Un aspecto preferente de la presente invención se refiere por tanto al uso de compuestos de la fórmula general **1** en la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades escogidas del grupo formado por

enfermedades pulmonares obstructivas de diverso origen, enfisemas pulmonares de diverso origen, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diverso origen, bronquiectasias, SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

5 Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas del grupo formado por asma bronquial, asma infantil, asma severa, ataque asmático agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), con especial preferencia, según la presente invención, el uso para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del asma bronquial y de la EPOC.

10 Además se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de los enfisemas pulmonares cuyo origen está en la EPOC o en la carencia de inhibidores de proteinasa  $\alpha 1$ .

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades pulmonares restrictivas del grupo formado por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares como, por ejemplo, linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

15 También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales del grupo formado por neumonías de tipo infeccioso como, por ejemplo, a causa de una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis de diverso origen como, por ejemplo, de aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducida por irradiación, colagenosis como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis como, por ejemplo, la enfermedad de Boeck, neumonías intersticiales idiopáticas o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la fibrosis quística o mucoviscidosis.

25 También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de las bronquitis, como por ejemplo las debidas a infecciones bacterianas o víricas, la bronquitis alérgica y la bronquitis tóxica.

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de bronquiectasias.

30 También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto).

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de edemas pulmonares, por ejemplo los de tipo tóxico después de aspirar o inhalar sustancias tóxicas y materias extrañas.

35 Se prefiere especialmente el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la EPOC. También es de especial importancia el uso de compuestos de la fórmula general **1** para elaborar un medicamento destinado al tratamiento único diario de afecciones inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, sobre todo al tratamiento único diario del asma o de la EPOC.

40 Formas de administración adecuadas de los compuestos de la fórmula general **1** son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, polvos, etc. El contenido de compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debería estar comprendido entre el 0,05 y el 90% en peso, con preferencia entre el 0,1 y el 50% en peso. Las correspondientes tabletas se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el o los principios activos con conocidas sustancias auxiliares, por ejemplo, diluyentes inertes como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregadores como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes como almidón o gelatinas, lubricantes como estearato magnésico o talco y/o agentes para lograr el efecto retardado como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas también pueden constar de varias capas.

45 Respectivamente se pueden elaborar grageas recubriendo núcleos análogos a los de las tabletas con productos utilizados comúnmente para formar las capas correspondientes, por ejemplo con Kollidon® o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede constar de varias capas. La envoltura de la gragea también puede constar de varias capas, para conseguir el efecto retardado, empleando las sustancias auxiliares arriba mencionadas para las tabletas. Los zumos de principios activos de la presente invención pueden contener además un edulcorante como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, p.ej. sustancias aromáticas como vainillina o extracto de naranja. Además pueden llevar sustancias auxiliares de suspensión o espesantes, como carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras como los p-hidroxibenzoatos.

55

Las soluciones se preparan del modo habitual, añadiendo p.ej. isotonzantes, conservantes de tipo p-hidroxibenzoato o estabilizantes como las sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético y usando, si es preciso, emulsionantes y/o dispersantes. En caso de emplear agua como diluyente se pueden incorporar disolventes orgánicos como promotores de solubilidad o codisolventes. Las soluciones se envasan luego en ampollas o en frascos de infusión.

- 5 Se pueden elaborar cápsulas que contengan uno o más principios activos, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, como lactosa o sorbita, y rellenando con la mezcla cápsulas de gelatina.

Se pueden elaborar supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes especiales para este caso, como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

- 10 Como sustancias auxiliares cabe citar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos como parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), aceites vegetales (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (p.ej. etanol o glicerina), soportes como p.ej. harinas minerales de origen natural (p.ej. caolines, arcillas, talco, creta), harinas minerales sintéticas (p.ej. sílice altamente dispersa y silicatos), azúcares (p.ej. de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p.ej. lignina, leñas residuales de sulfito, metilcelulosa, almidones y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

- 15 En el caso de la administración oral las tabletas, aparte naturalmente de los citados soportes, también pueden contener cargas como p.ej. citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con diversos aditivos, por ejemplo almidones, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Asimismo pueden emplearse lubricantes como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco para tabletear. En el caso de las suspensiones acuosas los principios activos, además de con las sustancias auxiliares arriba citadas, se pueden mezclar con diversos saborizantes o colorantes.

- 20 Para la aplicación preferente, según la presente invención, de los compuestos de la fórmula **1** en la terapia del asma o de la EPOC se prefieren especialmente las formas de administración o formulaciones farmacéuticas inhalativas. Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos inhalativos, aerosoles dosificados con gas propelente o soluciones inhalativas sin gas propelente. En el marco de la presente invención el término soluciones inhalativas sin gas propelente también incluye concentrados o soluciones esterilizadas listas para el uso. En la siguiente parte de la exposición se describen detalladamente las formas de administración aplicables en el marco de la presente invención.

- 25 Los polvos inhalativos utilizables según la presente invención pueden contener **1** solos o mezclados con sustancias auxiliares adecuadas, fisiológicamente inocuas. Cuando los principios activos **1** van mezclados con sustancias auxiliares adecuadas, fisiológicamente inocuas, para preparar estos polvos inhalativos según la presente invención se pueden usar las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (p.ej. dextrano), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí. Se usan con preferencia mono o disacáridos, sobre todo, aunque no exclusivamente, lactosa o glucosa en forma de sus hidratos. Como sustancia auxiliar en el sentido de la presente invención se usa con especial preferencia lactosa, sobre todo monohidrato de lactosa. En el marco de los polvos inhalativos según la presente invención las sustancias auxiliares presentan un tamaño máximo de partícula de hasta 250 µm, preferiblemente entre 10 y 150 µm, sobre todo entre 15 y 80 µm. En caso necesario puede ser útil añadir a las sustancias auxiliares antedichas fracciones más finas de sustancias auxiliares, con un tamaño medio de partícula de 1 a 9 µm. Estas sustancias auxiliares más finas citadas en último lugar también están escogidas del grupo de las anteriormente mencionadas como utilizables. Por último, para preparar los polvos inhalativos según la presente invención, el principio activo **1** se añade micronizado a la mezcla de sustancias auxiliares, preferiblemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 µm, con especial preferencia de 1 a 5 µm. Los métodos de molienda y micronización para elaborar los polvos inhalativos según la presente invención, así como la mezcla final de los ingredientes, son conocidos del estado técnico.

- 45 Los polvos inhalativos según la presente invención se pueden aplicar con inhaladores conocidos del estado técnico.

- Los aerosoles inhalativos con gas propelente según la presente invención pueden contener **1** disuelto o dispersado en el gas propelente. En este caso **1** pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración común, bien disueltos o dispersados, o solo un componente disuelto y el otro dispersado. Los gases propelentes utilizables para preparar los aerosoles inhalativos son conocidos del estado técnico. Están escogidos del grupo formado por hidrocarburos como propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados como los derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes antes citados se pueden usar solos o mezclados entre sí. Como gases propelentes se prefieren especialmente derivados halogenados de alcanos escogidos entre TG134a y TG227 y mezclas de los mismos.

- 50 Además los aerosoles inhalativos con gas propelente pueden contener otros componentes como codisolventes, estabilizantes, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, lubricantes, así como agentes reguladores del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado técnico.

- 55 Los aerosoles inhalativos con gas propelente anteriormente citados se pueden aplicar con inhaladores conocidos del estado técnico (MDIs = inhaladores de dosis medidas).

Los principios activos 1 de la presente invención también se pueden aplicar en forma de soluciones y suspensiones inhalativas exentas de gas propelente. Se pueden emplear disolventes de tipo acuoso o alcohólico, preferiblemente soluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o una mezcla de agua y etanol. La proporción de etanol respecto al agua no está limitada, pero como máximo es preferiblemente del 70 por ciento en volumen, sobre todo del 60 por ciento en volumen, con especial preferencia del 30 por ciento en volumen. El porcentaje volumétrico restante se completa con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan con ácidos adecuados a un pH de 2 hasta 7, preferiblemente de 2 hasta 5. Para ajustar el pH pueden usarse ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados cabe citar el clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y/o fosfórico. Como ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados cabe citar el ascórbico, cítrico, málico, tartárico, maleico, succínico, fumárico, acético, fórmico y/o propiónico y otros. Los ácidos inorgánicos preferidos son el clorhídrico y el sulfúrico. También pueden emplearse los ácidos que ya forman una sal de adición con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren el ascórbico, el fumárico y el cítrico. Dado el caso también pueden usarse mezclas de dichos ácidos, sobre todo cuando se trata de ácidos que además de sus propiedades como tales poseen otras características, p.ej. como saborizantes, antioxidantes o complejantes, p.ej. los ácidos cítrico o ascórbico. En la presente invención se prefiere especialmente el ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

En estas formulaciones se puede prescindir eventualmente de la adición de ácido edético (EDTA) o de una de sus conocidas sales, edetato sódico, como estabilizante o complejante. Otras formas de ejecución llevan este o estos compuestos. En una forma de ejecución de este tipo el contenido de edetato sódico es menor de 100 mg /100 ml, preferiblemente menor de 50 mg/100ml, con especial preferencia menor de 20 mg/100 ml. En general se prefieren aquellas soluciones inhalativas cuyo contenido de edetato sódico es de 0 a 10 mg /100 ml.

A las soluciones inhalativas exentas de gas propelente se les pueden añadir codisolventes y/u otras sustancias auxiliares. Se prefieren los codisolventes que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes – sobre todo isopropilalcohol, glicoles – sobre todo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerina, polioxietilentalcoholes y polioxietilen-ésteres de ácido graso. En este contexto, como sustancias auxiliares y aditivos se entiende cualquier sustancia farmacológicamente compatible que no sea un principio activo, pero que pueda formularse junto con el o los principio(s) activo(s) en el disolvente farmacológicamente adecuado, para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación del principio activo. Es preferible que estas sustancias no tengan ningún efecto farmacológicamente indeseado o al menos digno de mención, incluso en relación con la terapia pretendida. Entre las sustancias auxiliares y aditivos cabe mencionar p.ej. tensioactivos, como p.ej. lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán como los polisorbatos, polivinilpirrolidona, estabilizantes, complejantes, antioxidantes y/o conservantes especiales que garantizan o prolongan el periodo de uso de la formulación acabada, saborizantes, vitaminas y/ u otros aditivos conocidos del estado técnico. Entre los aditivos también cabe citar sales farmacológicamente inocuas, como por ejemplo el cloruro sódico, en calidad de isotonzantes.

Entre las sustancias auxiliares preferidas figuran antioxidantes como por ejemplo el ácido ascórbico, a no ser que ya se use para ajustar el pH, las vitaminas A y E, los tocoferoles y otras vitaminas y provitaminas similares existentes en el organismo humano.

Se pueden emplear conservantes para proteger la formulación de la contaminación con gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado técnico, sobre todo el cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de benzalconio o el ácido benzoico o benzoatos como el de sodio, a la concentración conocida del estado técnico. La concentración de los conservantes antes mencionados es preferiblemente de hasta 50 mg/100ml, con especial preferencia entre 5 y 20 mg/100ml.

Las formulaciones preferidas, aparte de agua como disolvente y del principio activo 1, solo contienen cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra forma de ejecución preferida se prescinde del edetato sódico.

Naturalmente la dosificación de los compuestos de la presente invención depende mucho del tipo de aplicación y de la afección tratada. En la aplicación inhalativa los compuestos de la fórmula 1 ya son muy efectivos en dosis del orden de µg. Los compuestos de la fórmula 1 también pueden utilizarse convenientemente en dosis superiores al nivel de µg. Por ejemplo, la dosificación también puede ser del orden de miligramos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas antedichas, caracterizadas por contener un compuesto de la fórmula 1, con especial preferencia a las formulaciones farmacéuticas antedichas que pueden administrarse por inhalación.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

A) Solución en ampollas

Principio activo de la fórmula <u>1</u>	25 mg
Cloruro sódico	50 mg

Agua por inyectable 5 ml

El principio activo se disuelve al propio pH o, si es necesario, a pH 5,5 hasta 6,5 en agua y se mezcla con cloruro sódico como isotonzante. La solución resultante se filtra libre de pirógenos y el filtrado se envasa, en condiciones asépticas, en ampollas que a continuación se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

B) Aerosol dosificador (suspensión)

Principio activo de la fórmula <u>1</u>	0,03% en peso
Trioleato de sorbitán	0,6 % en peso
HFA134A:HFA227 2:1	99,37% en peso

5 La suspensión se envasa en un recipiente usual de aerosol con válvula dosificadora. Por cada pulsación se emiten preferentemente 50 µl de suspensión. Si se desea, puede dosificarse un mayor nivel de principio activo.

C) Aerosol dosificador (solución)

Principio activo de la fórmula <u>1</u>	0,03% en peso
Etol absoluto	20 % en peso
HCl acuoso 0,01 mol/l	2,0 % en peso
HFA134A	77,97% en peso

La solución se prepara del modo habitual, mezclando los ingredientes individuales.

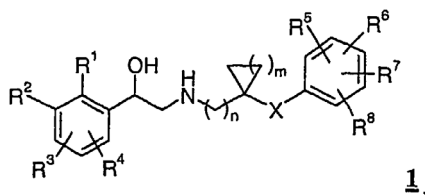
D) Polvo inhalativo

Principio activo de la fórmula <u>1</u>	80 mg
Lactosa monohidrato	hasta 10 µg

El polvo inhalativo se prepara del modo habitual, mezclando los ingredientes individuales.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula 1



donde

n significa 0 o 1;

5 m 1, 2, 3 o 4;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes alqueniлено C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -O-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>1</sup> hidrógeno;

R<sup>2</sup> hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno,

10 o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH=CH-C(O)-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -SCH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH-, -S-C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH- y -O-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH y halógeno;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, un radical escogido del grupo formado por hidrógeno, OH, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y N((-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>);

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OR<sup>9</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, -COR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>COR<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SOR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o halógeno,

20 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alqueniлено C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniлено C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH y halógeno;

R<sup>9</sup> hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R<sup>12</sup> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

2. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1,

30 donde

n significa 0 o 1;

m 1, 2, 3 o 4;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes alqueniлено C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -alqueniлено C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35 R<sup>1</sup> hidrógeno;

R<sup>2</sup> -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, flúor, cloro o bromo,

o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH=CH-C(O)-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH- y -O-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales elegidos del grupo



formado por metilo, OH, flúor, cloro y bromo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, un radical escogido del grupo formado por hidrógeno, OH, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y N((-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>);

5 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OR<sup>9</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, -COR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>10</sup>COR<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SOR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, flúor, cloro o bromo,

10 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y -O-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

R<sup>9</sup> hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

R<sup>12</sup> metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

15 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

3. Compuestos de la fórmula general **1** según la reivindicación 1 o 2,

donde

n significa 0 o 1;

20 m 1, 2, 3 o 4;

X un enlace simple o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup> hidrógeno;

R<sup>2</sup> -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, flúor, cloro o bromo,

25 o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH- y -O-C(O)-NH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales elegidos del grupo formado por metilo, OH, flúor, cloro y bromo, preferiblemente metilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, un radical elegido del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH-, -CH<sub>2</sub>-OH-, NH<sub>2</sub>, NH(metilo) y N(metilo)<sub>2</sub>;

30 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, HO-ciclopropilo, HO-ciclobutilo, HO-ciclopentilo, -CN, NO<sub>2</sub>, -CO-fenilo, -COO-metilo, -COO-etilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-metilo, -CONH-fenilo, -CONH-bencilo, -CON(metilo)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(metilo), N(metilo)<sub>2</sub>, -NHCO-metilo, -NHCO-fenilo, -NHSO<sub>2</sub>-metilo, -NHSO<sub>2</sub>-fenilo, -NHSO<sub>2</sub>-fenilo-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-metilo, -SO<sub>2</sub>-fenilo, -SO<sub>2</sub>-fenilo-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, flúor, cloro o bromo,

35 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -O-CH<sub>2</sub>-O- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH o flúor;

40 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

4. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,

donde

45 X significa un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-, con especial preferencia -CH<sub>2</sub>-,

y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, n y m pueden tener los significados citados en las reivindicaciones

1 a 3, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

5. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,

5 donde

R<sup>1</sup> significa hidrógeno;

R<sup>2</sup> metilo, etilo, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-O-H, flúor, cloro o bromo, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo divalente seleccionado entre -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH=CH-C(O)-NH- y -CH=CH-CH=CH-,

10 y donde los grupos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, n, m y X pueden tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 3, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

6. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,

15 donde

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, iguales o distintos, significan un radical elegido del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH-, -CH<sub>2</sub>-OH-, NH<sub>2</sub>, NH(metilo), NH(etilo), N(metilo)<sub>2</sub> y N(etilo)<sub>2</sub>; preferiblemente del grupo formado por hidrógeno, OH, flúor, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub> y NH<sub>2</sub>,

20 y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, n, m y X pueden tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 3, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

7. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,

donde

25 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OH, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, NH<sub>2</sub>, NH(metilo), N(metilo)<sub>2</sub>, flúor, cloro o bromo,

30 o bien dos de los radicales R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente -CH=CH-CH=CH-, en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales seleccionados del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro o bromo;

35 y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, m y X pueden tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 3, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

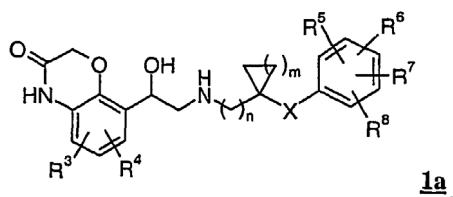
8. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 u 8,

donde

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos, significan hidrógeno, OH, metilo, etilo, propilo, butilo, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo, NH<sub>2</sub>, flúor, cloro o bromo;

40 y donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, m y X pueden tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 3, dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

45 9. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque se trata de compuestos de la fórmula **1a**



donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

5 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno;

$\text{R}^4$  OH;

10  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno,  $\text{OR}^9$ ,  $-\text{alquilo C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{haloalquilo C}_1-\text{C}_4$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{cicloalquilo C}_3-\text{C}_6$ ,  $-\text{hidroxicicloalquilo C}_3-\text{C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^9$ ,  $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{COR}^9$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{SOR}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , flúor, cloro o bromo,

o bien dos de los radicales  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos un grupo divalente escogido entre alquileno  $\text{C}_2-\text{C}_4$ , alquenileno  $\text{C}_2-\text{C}_4$  y  $-\text{O}-\text{alquileno C}_1-\text{C}_4-\text{O}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

$\text{R}^9$  hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, bencilo, naftilmetilo o 2-feniletilo;

$\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

$\text{R}^{12}$  metilo, etilo, fenilo, naftilo, naftilmetilo, bencilo o 2-feniletilo;

20 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**10.** Compuestos de la fórmula general **1a** según la reivindicación 9,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

25 m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ , preferiblemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno;

30  $\text{R}^4$  hidrógeno, flúor, metilo, OH o  $\text{CF}_3$ , preferiblemente OH;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

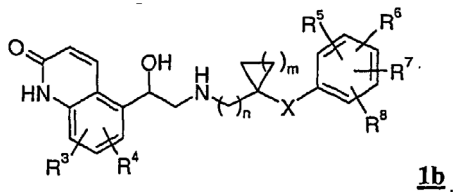
$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,

o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

40 **11.** Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque se trata

de compuestos de la fórmula **1b**



donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

5 m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ , preferiblemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno;

10  $\text{R}^4$  hidrógeno, flúor, metilo, OH o  $\text{CF}_3$ , preferiblemente OH;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,

15 o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

20 **12.** Compuestos de la fórmula general **1b** según la reivindicación 11,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

25 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno;

$\text{R}^4$  OH;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

30  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,

o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

35 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**13.** Compuestos de la fórmula general **1b** según la reivindicación 11 o 12,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X el grupo divalente  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno;

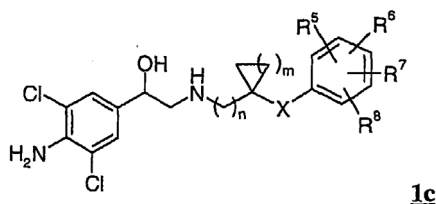
$\text{R}^4$  OH;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

5  $\text{R}^7$  hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi o etiloxi, preferiblemente OH,  $\text{CF}_3$  o metiloxi;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

10 **14.** Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque se trata de compuestos de la fórmula **1c**



**1c**

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

15 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,

20 o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**15.** Compuestos de la fórmula general **1c** según la reivindicación 14,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

30 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$  hidrógeno;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi o etiloxi;

35 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**16.** Compuestos de la fórmula general **1c** según la reivindicación 14 o 15,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

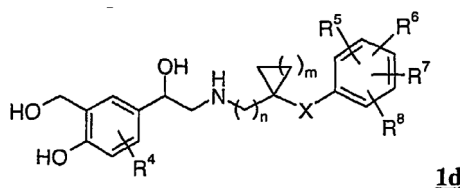
X el grupo divalente  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

5  $\text{R}^7$  hidrógeno, OH, metiloxi o etiloxi;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

10 **17.** Compuestos de la fórmula general **1d** según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque se trata de compuestos de la fórmula **1d**



donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

15 X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2-$ ;

$\text{R}^4$  hidrógeno, flúor, metilo, OH o  $\text{CF}_3$ , preferiblemente hidrógeno;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor;

20  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo, etilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi, ciclopropilo, hidroxiciclopropilo,  $\text{NH}_2$  o flúor,

o bien  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , siempre que sean vecinos en el anillo fenílico sustituido, forman juntos el grupo divalente  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , en el cual respectivamente uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por uno o dos radicales escogidos del grupo formado por metilo, metoxi, OH, flúor, cloro y bromo;

25 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**18.** Compuestos de la fórmula general **1d** según la reivindicación 17,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

30 m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , preferentemente un enlace sencillo o uno de los grupos divalentes  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-$ , con especial preferencia  $-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^4$  hidrógeno;

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno, metilo, metiloxi o flúor, preferiblemente hidrógeno;

35  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , iguales o distintos, hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi, etiloxi, propiloxi, butiloxi,  $\text{NH}_2$  o flúor;

dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

**19.** Compuestos de la fórmula general **1d** según la reivindicación 17 o 18,

donde

n significa 0 o 1, preferiblemente 0;

m 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1;

X el grupo divalente  $-\text{CH}_2-$ ;

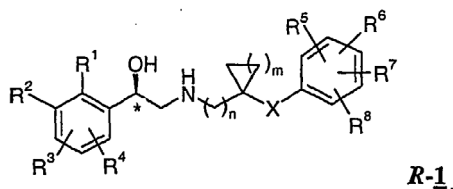
5  $\text{R}^4$  hidrógeno;

$\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$ , iguales o distintos, hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;

$\text{R}^7$  hidrógeno, OH, metilo,  $\text{CF}_3$ , metiloxi o etiloxi, preferiblemente OH,  $\text{CF}_3$  o metiloxi;

10 dado el caso en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de bases libres o de las respectivas sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos, así como en forma de sus solvatos o hidratos.

20. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizados porque se trata de enantiómeros de la fórmula **R-1**



15 donde los grupos  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , n, m y X pueden tener los significados citados en las reivindicaciones 1 hasta 19.

21. Compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 20 como fármacos.

22. Uso de los compuestos de la fórmula general **1** según una de las reivindicaciones 1 a 20 para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades donde las dosis efectivas de un betamimético pueden desplegar un beneficio terapéutico.

20 23. Uso según la reivindicación 22, caracterizado porque se trata de una enfermedad escogida del grupo formado por afecciones inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias, inhibición del inicio prematuro de las contracciones en obstetricia (tocólisis), restablecimiento del ritmo sinusal del corazón en caso de bloqueo atrioventricular, eliminación de alteraciones bradicárdicas del ritmo cardíaco (antiarrítmicos), terapia del choque circulatorio (vasodilatación y aumento del rendimiento cardíaco) y tratamiento del prurito y de las inflamaciones de la piel.

25 24. Uso según la reivindicación 22 o 23, caracterizado porque se trata de una afección de las vías respiratorias escogida del grupo formado por enfermedades pulmonares obstructivas de diverso origen, enfisemas pulmonares de diverso origen, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diverso origen, bronquiectasias, SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto) y todas las formas de edema pulmonar.

30 25. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de una enfermedad pulmonar obstructiva escogida del grupo formado por asma bronquial, asma infantil, asma severa, ataque asmático agudo, bronquitis crónica y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), con especial preferencia, según la presente invención, el uso para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del asma bronquial y de la EPOC.

35 26. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de enfisemas pulmonares cuyo origen está en la EPOC o en la carencia de inhibidores de proteinasa  $\alpha_1$ .

27. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de una enfermedad pulmonar restrictiva elegida del grupo formado por alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por noxas profesionales como asbestosis o silicosis y restricción debida a tumores pulmonares como por ejemplo linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

40 28. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de una enfermedad pulmonar intersticial elegida del grupo formado por neumonías de tipo infeccioso como, por ejemplo, a causa de una infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros agentes patógenos, neumonitis de diverso origen como, por ejemplo, de aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis o fibrosis inducida por irradiación, colagenosis como, por ejemplo, lupus eritematoso, esclerodermia sistémica o sarcoidosis, granulomatosis como, por ejemplo, la enfermedad de Boeck, neumonías intersticiales idiopáticas o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

45

29. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque la enfermedad es fibrosis quística o mucoviscidosis.
30. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de bronquitis escogidas del grupo formado por las bronquitis debidas a infecciones bacterianas o víricas, la bronquitis alérgica y la bronquitis tóxica.
- 5 31. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de enfermedades como las bronquiectasias o el SDRA (síndrome del distrés respiratorio del adulto).
32. Uso según la reivindicación 24, caracterizado porque se trata de edemas pulmonares como los de tipo tóxico después de aspirar o inhalar sustancias tóxicas y materias extrañas.
33. Formulaciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen uno o más compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 hasta 20.
- 10 34. Formulación farmacéutica aplicable por inhalación, caracterizada porque lleva un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 hasta 20.