

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 009**

51 Int. Cl.:

C07C 239/12 (2006.01)

C07C 239/20 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2004 E 04803725 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1692096**

54 Título: **Derivados de hidroxilamina**

30 Prioridad:

11.12.2003 EP 03028441

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

15.07.2013

73 Titular/es:

NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)

Via L. Ariosto, 21

20091 Bresso (MI) , IT

72 Inventor/es:

CACCIA, CARLA;

GIROLA, LAURA;

KALTOFEN, PETRA, KARIN;

LOSI, DANIELE;

SALVATI, PATRICIA;

SELVA, ENRICO y

THALER, FLORIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

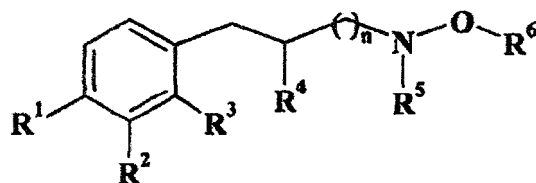
ES 2 413 009 T3

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).

DESCRIPCION

Derivados de hidroxilamina

La presente invención se refiere a derivados hidroxilamino de la fórmula general siguiente (I)



(I)

5 en la que:

n es 0, 1 ó 2;

R¹ y R², independientemente uno de otro, son H, OH o OCH₃;

R³ es H o CH₃;

10 R⁴ es H, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, conjuntamente con R³, forma un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros;

y R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, son H o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de medicamentos útiles para la prevención, tratamiento y diagnóstico de trastornos degenerativos centrales y periféricos relacionados con el plegamiento incorrecto y/o desagregación de proteínas.

15 La invención se refiere igualmente a nuevos compuestos incluidos en la fórmula anterior (I), a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Campo de la invención

20 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en el tratamiento y diagnóstico de trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico tales como los causados por la formación de fibrillas de péptido amiloide-beta, alfa-sinucleína, proteína de prión y huntingtina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, encefalopatías espongiformes, enfermedad de Huntington y amiloidosis AA sistémica incluyendo la amiloidosis primaria del sistema nervioso periférico.

Antecedentes de la invención

25 En años recientes se ha encontrado que diversos trastornos neurodegenerativos están causados por el plegamiento incorrecto y/o desagregación de proteínas.

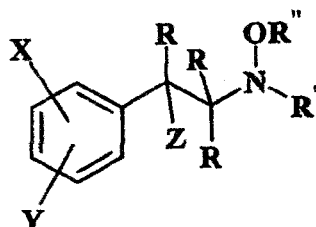
30 Una etapa de las más importantes e inicial de la enfermedad de Alzheimer (AD), por ejemplo, implica la escisión proteolítica de la APP (proteína precursora amiloide) que libera péptidos aa cortos 40, 42 y 43 (amiloide beta 1-40, 1-42, y 1-43). La degeneración de neuronas es debida a la polimerización de péptidos amiloides beta (Aβ) y el subsiguiente depósito neuronal (amiloide). El Aβ monómero es un producto del metabolismo normal y no es tóxico para las células neuronales. Como tal, forma conjuntos multiméricos y poliméricos de sí mismo. El Aβ adquiere potente toxicidad para las células neuronales. En consecuencia, la inhibición de este proceso de polimerización ha sido identificado como una vía potencial para el tratamiento de la AD y de todas las otras patologías relacionadas en las que el sello anatomopatológico es la presencia de depósito de Aβ.

35 Los trastornos de tipo amiloide podrían estar mucho más difundidos de lo que previamente se pensaba, y podrían incluir muchas patologías neurodegenerativas y neuromusculares comunes, así como la enfermedad priónica. Las enfermedades priónicas pueden ser o bien esporádicas o bien infecciosas, y hasta recientemente no se ha sabido que estaban asociadas con el plegamiento incorrecto y la deposición de proteínas. Los priones están compuestos únicamente de una isoforma de proteína prión plegada incorrectamente (PrP^{Sc}) de una proteína huésped glucolípidamente anclada. Los pacientes con enfermedades del prión desarrollan disfunción neurológica progresiva. Las enfermedades priónicas son invariablemente letales y no existe terapia eficaz hasta ahora. Los compuestos que

inhiben la formación de PrP^{Sc} que incluyen el rojo Congo, son eficaces en células cultivadas infectadas con tembladera.

Se ha encontrado que la formación de depósitos intraneuronales, denominados cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, es debida a agregados de otra proteína, alfa-sinucleína, cuyo plegamiento incorrecto y agregado incorrecto se estima igualmente que es una de las causas tanto de la AD como de la enfermedad de Parkinson.

El documento US 3.184.510 divulga N-alcoxi y N-hidroxifeniletilaminas de la fórmula general siguiente:



en la que

X e Y, independientemente uno de otro, son H, OH o OCH_3 ;

10 Z es H o OH;

R es H o CH_3 ;

R' es H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o $i\text{-C}_3\text{H}_7$;

R'' es CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 o $i\text{-C}_3\text{H}_7$

15 y su uso para mantener y/o aumentar la presión sanguínea, su uso como vasoconstrictores locales y/o en la relajación de los músculos lisos bronquiales y del tracto intestinal, en la dilatación de la pupila y en la estimulación de nervios adrenérgicos. No se divulga actividad sobre el SNC.

El Documento GB 1.062.299 divulga derivados 3,4-dihidroxifenilpropano de la fórmula general $\text{Ar-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-NH(OR)}$ en la que Ar es 3,4-dihidroxifenilo y R es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, como agentes hipertensores.

20 Major, R.T. y Ohly, K.W.J. (*Med. and Pharmaceut. Chem.*, vol. 4, págs. 51-65, (1961)) describen la síntesis de N-alcoxi-N-(2-fenil)-isopropilaminas de fórmula $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHOR}$ en la que R es CH_3 , C_2H_5 o $i\text{-C}_3\text{H}_7$, y ensayaron los compuestos para determinar la actividad inhibidora de MAO.

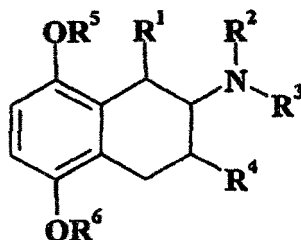
Benigton, F.; Morin, R.D. y Clark, L.C. Jr. (*J. Med. Chem.*, vol. 8, págs. 100-104, (1965)) describen la síntesis de 1-aril-2-hidroxiamino- y 1-aril-2-metoxiamino-propanos substituidos en el anillo y demostraron que los compuestos fueron estimulantes centrales generales.

25 Kendfe y otros describen en *Tetrahedron Letters*, vol. 14, págs. 1699-1702, (1991) la síntesis de derivados hidroxilamino usando diyoduro de samario como agente reductor.

Ninguno de los documentos anteriormente mencionados menciona el uso de los compuestos como inhibidores de proteína y/o la agregación de fibrillas peptídicas.

30 El Documento WO 99/62505 describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo que comprende la administración de compuestos capaces de inhibir la unión de un péptido amiloide beta a receptores de acetilcolina nicotínicos alfa-7.

Esta solicitud de patente reivindica compuestos de la fórmula general:

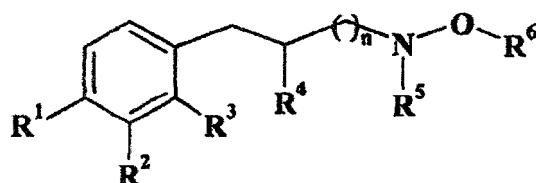


en la que R^2 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo o aralquilo C_7-C_{10} y R^3 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquénilo C_3-C_{10} .

- 5 El Documento WO 01/30979 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden N-hidroxilaminas primarias de la fórmula general $NHORCR_1R_2R_3$, en la que R_1 , R_2 y R_3 , están independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}) sustituido o no sustituido, alquénilo, alquínilo, arilo, acilo, carboxilo, amino, nitro, nitroso, oxima, hidrazona, azo, tior, sulfonilo y haluro y su uso para la reducción de daño oxidativo.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I)



(I)

- 10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
- n es 0, 1 ó 2;
- R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, son H, OH o OCH_3 ;
- R^3 es H o CH_3 ;
- 15 R^4 es H, alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado o, conjuntamente con R^3 , forma un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros;
- y R^5 y R^6 , independientemente entre sí, son H o alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado
- 20 para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención, tratamiento, diagnóstico de trastornos del sistema nervioso central y periférico que implican el plegamiento incorrecto y/o agregación incorrecta de proteínas, por ejemplo trastornos causados por la formación de fibrillas de péptido amiloide beta, alfa-sinucleína, proteína prión y huntingtina, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, encefalopatías espongiiformes, enfermedad de Huntington y amiloidosis AA sistémica incluyendo la amiloidosis primaria del sistema nervioso periférico.

- 25 La invención se refiere igualmente a compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

con la condición de que:

- R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno;
- cuando n es 0, R^1 y R^2 son ambos hidroxilo, R^3 y R^5 son hidrógeno, R^4 no puede ser CH_3 (Documento GB 1.062.299);
- 30 cuando n es 0, R^3 es H y R^4 es H o CH_3 , R^6 no puede ser alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado (Documento EE.UU 3.184.510);

y que los compuestos no pueden ser:

- 1-(4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminoetano, (J. Biol. Chem., vol. 254, págs. 8575-8583, (1979));
- 1-(4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminopropano, (J. Pharm. Pharmac., vol. 25, págs. 708-717, (1973));
- 5 • 1-(4-metoxifenil)-2-hidroxilaminopropano, (J. Med. Chem., vol. 8, págs. 100-104, (1965), J. Pharm. Pharmac., vol. 25, págs. 708-717, (1973));
- 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminopropano, (J. Med. Chem., vol. 8, págs. 100-104, (1965), Tetrahedron, vol. 31, págs. 1531-153, (1975), Tetrahedron, vol. 31, págs. 2595-1535, (1975));
- 1-(4-metoxifenil)-4-hidroxilaminobutano, (Tetrahedron Letters, vol. 32, págs. 1699-1702, (1991));
- 1-(3-metoxifenil)-2-hidroxilaminopropano, (Chem. Pharm. Bull., vol. 29, pág. 1615, (1981));
- 10 • 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminoetano, (Documento WO 92/00968);
- N-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminopropano, (Xenobiotica, vol. 33, pág. 1013, (2003));
- 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)- 2-hidroxilaminopropano, (Xenobiotica, vol. 33, pág. 1013, (2003));
- N-metil-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)- 2-hidroxilaminopropano, (Xenobiotica, vol. 33, pág. 1013, (2003));
- N-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)- 2-hidroxilaminopropano, (Tetrahedron, vol. 31, pág. 2595, (1975)).
- 15 Los nuevos compuestos preferidos son:
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- 20 • N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 25 • N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-butil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-butil-O-propilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 30 • N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-metilhidroxilamina;
- 35 • N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;

- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 5 • N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- 10 • N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- 15 • N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina.

Compuestos preferidos conocidos para uso de la invención son:

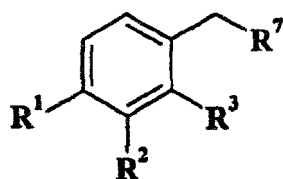
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- 20 • N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-metilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 25 • N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina.

30 La presente invención incluye todos los isómeros ópticos posibles de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, así como sus metabolitos. Algunas formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, la cuales están igualmente incluidas en la presente invención. Algunos de los compuestos están solvatados con agua, y como tales se ha querido igualmente que queden incluidos dentro del alcance de la invención.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, carbónico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, succínico, maléico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, salicílico.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por diferentes procedimientos.

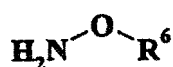
De acuerdo con un primer procedimiento, un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R^1 , R^2 , R^3 son tal como se han definido anteriormente y R^7 es $-C(=O)R^4$, $-\text{CH}(R^4)\text{-CHO}$, o $-\text{CH}(R^4)\text{-CH}_2\text{-CHO}$, en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



(III)

5

en la que R^6 es tal como se ha definido anteriormente,

en presencia de un agente reductor para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno. Este es posteriormente alquilado con un compuesto de fórmula (IV):



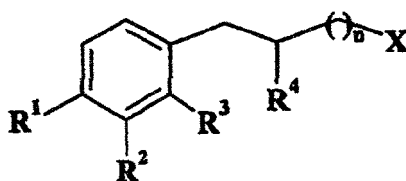
10 en la que R^5 es alquilo $C_1\text{-}C_5$ lineal o ramificado y X es un átomo de halógeno o un grupo saliente, preferiblemente seleccionado entre mesilato, tosilato o triflato.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno pueden someterse a alquilación reductora con un compuesto de fórmula (V):



15 en la que R^8 es hidrógeno o alquilo de $C_1\text{-}C_4$.

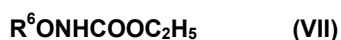
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno pueden obtenerse igualmente mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

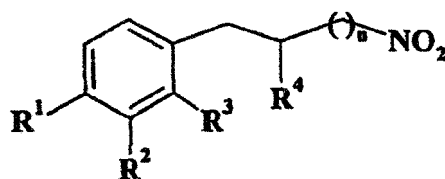
en la que n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son tal como se han definido anteriormente

20 con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^6 es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base y subsiguiente hidrólisis del carbamato resultante.

De acuerdo con un procedimiento adicional, un compuesto de fórmula (VIII)

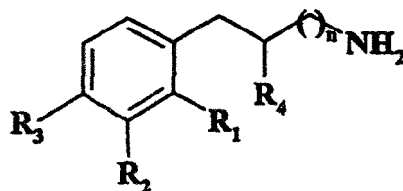


(VIII)

en la que n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son tal como se han definido anteriormente,

se reduce con $BH_3 \cdot THF$, $NaBH_4$, Zn/NH_4Cl , Sml_2 (Kende, A.S. y Mendoza, J.S. *Tetrahedron Letters*, vol. 32, págs. 1699-1702, (1991)), para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que tanto R_5 como R_6 son hidrógeno. La N- y/o O-alkilación puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura y bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) en la que tanto R^5 como R^6 son hidrógeno pueden obtenerse igualmente mediante la alquilación del grupo amino de compuestos de fórmula general (IX)



(IX)

en la que n , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente,

con YCH_2CN (con $Y = Cl, Br, I$), oxidación con m -CPBA, y subsiguiente hidrólisis con hidroxilamina (H. Tokuyama y otros, *Synthesis*, vol. 9, págs. 1299-1304, (2000)).

Los compuestos (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles mediante procedimientos convencionales.

La aminación reductora se lleva a cabo preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno, en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un alcohol, a una temperatura que varía desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta aproximadamente $40^\circ C$. La reducción puede realizarse con hidruros, preferiblemente seleccionados entre $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o mediante hidrogenación catalítica, siendo el catalizador más apropiado PtO_2 . Opcionalmente, pueden agregarse tamices moleculares a la mezcla de reacción para promover la reacción.

La reacción de compuestos de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) se lleva a cabo en condiciones alcalinas, en disolventes tipo alcohol, THF, acetonitrilo, a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta $100^\circ C$.

En compuestos de las fórmulas generales (IV) y (VI), X es preferiblemente yodo o mesilato y la alquilación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente seleccionado entre metanol, etanol o isopropanol, más preferiblemente etanol, a una temperatura que varía desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta aproximadamente $50^\circ C$.

La alquilación reductora de compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno con un aldehído de fórmula (V) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o acetonitrilo en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro sódico, a una temperatura que varía desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta aproximadamente $30^\circ C$.

La reducción del grupo nitro de compuestos de la fórmula general (VIII) a grupo hidroxilamino puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno con diborano o $NaBH_4$ en THF a una temperatura que varía desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta aproximadamente $25^\circ C$, o con Sml_2 en THF/metanol a temperatura ambiente.

La oxidación de compuestos de la fórmula general (IX) puede llevarse a cabo de acuerdo con Tokuyama, H. y otros. Los compuestos de la fórmula general (IX) son tratados primeramente con Y-CH₂CN, en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente acetonitrilo o DMF, con una base adecuada, preferiblemente base de Hünig (N,N-diisopropiletilamina) o K₂CO₃ y, a continuación, oxidados con m-CPBA en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente CH₂Cl₂, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta 40°C; el tratamiento final con hidroxilamina se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, preferiblemente en metanol hirviendo.

Farmacología

Los compuestos de la invención son capaces de interferir con la agregación, fibrilación y deposición *in vitro* de diferentes tipos de proteínas de auto-agregación, tales como amiloide- β_{1-42} , prión de proteína₁₀₆₋₁₂₆ y α -sinucleína.

En las condiciones experimentales de los autores de la presente invención, el monómero péptido (protocolo anti-agregación) o ya agregado (protocolo de desagregación) se incubó a 37°C, solo o en la presencia del compuesto de ensayo, a diferentes intervalos de tiempo y, a continuación, se centrifugó y tanto el sobrenadante como el gránulo se analizaron mediante HPLC o el ensayo de unión de tioflavina T.

La potencia de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la agregación o la inducción de la desagregación de las fibrillas están en el intervalo μ molar bajo y al menos en la relación molar 1:10 con respecto a la concentración del péptido.

Tal como se muestra en la Tabla 1, el compuesto N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-metilhidroxilamina (1) y el compuesto N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina (2) muestran propiedades anti-agregación significativas contra todas las tres proteínas ensayadas ($A\beta_{1-42}$, PrP₁₀₆₋₁₂₆ y α -sinucleína). Comparado con el compuesto conocido trans-N-(5,6-hidroxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-il)-N,N-dipropil-amina (3), descrito en el Documento WO 99/62505 y en *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 10, págs. 3565-3569, (2002), el compuesto (2) es significativamente más potente en la inhibición de la agregación de todas las tres proteínas, en tanto que el compuesto (1) es más potente en la inhibición de la agregación de $A\beta_{1-42}$ y α -sinucleína e igualmente potente en la inhibición de fibrillas de PrP₁₀₆₋₁₂₆.

Tabla 1: Formación de fibrillas de Amiloide- β_{1-42} , Prión de Proteína₁₀₆₋₁₂₆ y α -sinucleína *in vitro*

Compuesto	Amiloide- β_{1-42}	PrP ₁₀₆₋₁₂₆	α -sinucleína
	Anti-agregación (ensayo HPLC) Cl ₅₀ , μ M	Anti-agregación (ensayo HPLC) Cl ₅₀ , μ M	Anti-agregación (ensayo HPLC) Cl ₅₀ , μ M
1	15	76	222
2	6	20	35
3	60	75	878

Cl₅₀ = Concentración capaz de inhibir la agregación de las fibrillas al 50%

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) para administración oral, parenteral, rectal, sublingual, intranasal o transdérmica pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales y con excipientes o vehículos convencionales, por ejemplo tal como se divulga en el *Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*, XVII ed., Mack Pub., N.Y. USA. La dosis eficaz varía desde 0,1 mg/kg y 100 mg/kg. Las dosificaciones óptimas pueden ser determinadas por los expertos en la técnica, y variarán de acuerdo con el compuesto, la vía de administración y el desarrollo de la enfermedad. Los parámetros asociados con los pacientes, tales como peso corporal, edad, sexo, dieta, actividad física, periodo de administración, co-morbididades asociadas, y condiciones clínicas serán igualmente tenidas en cuenta.

Las composiciones farmacéuticas preferidas para administración oral son preferiblemente comprimidos, comprimidos sublinguales, píldoras comprimidas o recubiertas, grageas, bolsitas, cápsulas de gelatina blandas o duras. Los excipientes o vehículos adecuados incluyen diluyentes, preferiblemente lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa; lubricantes, preferiblemente sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietileno glicoles; aglomerantes, preferiblemente almidones, gelatinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, polivinilpirrolidona; disgregantes, preferiblemente almidones, ácido alginico, alginatos, glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; humectantes, preferiblemente lecitina, polisorbato, laurilsulfatos, y, en general, no tóxicos.

Las dispersiones líquidas para administración oral son preferiblemente jarabes, emulsiones y suspensiones. Los vehículos adecuados para jarabes incluyen sacarosa o sacarosa mezclada con glicerina y/o manitol y/o sorbitol. Los vehículos adecuados para suspensiones y emulsiones incluyen gomas naturales, alginato sódico, pectina, metilcelu-

losa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. Los vehículos adecuados para suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares incluyen preferiblemente agua estéril, aceite de oliva, oletato de etilo, glicoles, por ejemplo propileno glicol. Opcionalmente, puede estar contenida en las preparaciones inyectables una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

- 5 Las soluciones de vehículos adecuados para inyección o infusión intravenosa son agua estéril o solución salina isotónica estéril.

Los excipientes adecuados para supositorios incluyen manteca de cacao, polietilenglicol, tensioactivos de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitinas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con mayor detalle.

10 **Ejemplo 1**

N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina

- Se disolvió 5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1,5 g, 7,5 mmol), preparada tal como se describe en J. Med. Chem., vol. 20, págs. 1111-1116, (1977), en agua (15 ml) y se agregó una solución de hidrocloreto de O-etilhidroxilamina (1 g, 10 mmol) y Na₂CO₃ (0,53 g, 5 mmol) en agua (10 ml) gota a gota bajo agitación a 10°C. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche y, a continuación, se extrajo con éter dietílico. La solución de éter se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de etanol y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y se hidrogenó a 3,6x10 Pa, usando PtO₂ como catalizador. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se agregó agua y la fase acuosa se trató con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía, proporcionando 0,85 g del compuesto del epígrafe.

EM (EI): 251,0 (M⁺).

Ejemplo 2

N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina

- Se disolvió N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina (0,85 g, 3,4 mmol), obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, en 2-pentanona (10 ml) y se mantuvo a reflujo con 1-bromopropano (0,5 g, 4 mmol) y K₂CO₃ (0,6 g, 4,5 mmol) sólido. El sólido se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo bruto (1,2 g) se purificó mediante cromatografía, proporcionando 0,28 g del compuesto del epígrafe.

EM (EI): 293,2 (M⁺).

Ejemplo 3

N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina

- Se disolvió N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina (0,8 g, 2,7 mmol), obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, en HBr al 48% (12 ml) y se mantuvo a reflujo hasta completarse la reacción. El disolvente se evaporó hasta sequedad bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 90:10), proporcionando 0,5 g del compuesto del epígrafe.

- 35 EM (EI): 265,2 (M⁺);

RMN-¹H (DMSO + TFA) δ: 6,62 (d, 1H); 6,41 (d, 1H); 4,07 (q, 2H); 3,50-3,62 (m, 1H); 3,18-3,27 (m, 2H); 2,70-3,01 (m, 3H); 2,18-2,30 (m, 1H); 1,61-1,76 (m, 3H); 1,15 (t, 3H); 0,92 (t, 3H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1-3:

- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- 40 • N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 45 • N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;

- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- 5 • N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 10 • N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina.

Ejemplo 4

N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina

Se disolvió 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona (1,35 g, 7,5 mmol) en H₂O (15 ml) y se agregó una solución de hidrócloruro de O-etilhidroxilamina (1 g, 10 mmol) y Na₂CO₃ (0,53 g, 5 mmol) en agua (10 ml) gota a gota bajo agitación a 10°C. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche y, a continuación, se extrajo con éter dietílico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en EtOH (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y, a continuación, se hidrogenó sobre PtO₂ a 3,6x10⁶ Pa. El disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de agua, la fase acuosa se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 0,75 g del compuesto del epígrafe.

EM (EI): 239,3 (M⁺).

Ejemplo 5

N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina

Se disolvió N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina (0,3 g, 1 mmol), obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 4, en acetonitrilo (10 ml) y se mantuvo a reflujo con 1-bromopropano (0,135 g, 1,1 mmol) y K₂CO₃ (0,83 g, 6 mmol) sólido. El sólido se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad bajo vacío. El residuo bruto (0,4 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 0,25 g del compuesto del epígrafe.

EM (EI): 281,3 (M⁺).

Ejemplo 6

N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina

Se disolvió N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina (0,25 g, 0,9 mmol), obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 5, en HBr al 48% (4 ml) y se mantuvo a reflujo hasta completarse la reacción. El disolvente se evaporó hasta sequedad bajo vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 90:10), proporcionando 0,16 g del compuesto del epígrafe.

35 EM (EI): 253,3 (M⁺);

RMN-¹H (DMSO) δ: 6,62 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,41 (d, 1H); 3,73 (q, 2H); 2,92-3,08 (m, 1H); 2,80-2,88 (m, 1H); 2,61-2,73 (m, 2H); 2,18-2,28 (m, 1H); 1,45-2,58 (m, 2H); 1,08 (t, 3H); 0,86-0,95 (m, 6H).

Anal. (C₁₄H₂₃NO₃·C₂H₅F₃O₂) C, H, N y F.

Los compuestos siguientes se obtuvieron de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 4-6:

- 40 • N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;

- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-metilhidroxilamina;
- 5 • N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- 10 • N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- 15 • N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- 20 • N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina.

Ejemplo 7

Inhibición de agregación espontánea de A β 1-42

Preparación del péptido A β 1-42

25 Se disolvió A β 1-42 sintético (U.S. Peptide, Rancho Cucamonga, USA) a 220 μ M en H₂O/CH₃C 1:1. Se liofilizaron partes alícuotas de 10 μ g bajo vacío con un concentrador Eppendorf durante 18 horas y se almacenaron a -80°C.

Agregación espontánea de A β 1-42

30 Se disolvieron 10 μ g de la muestra del péptido liofilizado a 20 μ M en tampón de fosfato potásico 20 mM, pH 7,4, conteniendo NaCl 150 mM. La muestra se incubó durante 18 horas a 37°C. Después de centrifugación a 13000xg durante 5 minutos, el gránulo se disolvió en ácido fórmico y tanto el sedimento como el sobrenadante se analizaron mediante HPLC. El grado de agregación se determinó como el porcentaje de contenido de péptido en el sedimento comparado con la cantidad total.

Análisis mediante HPLC del mómero del péptido A β 1-42

Columna:	PLRP-S 100A, 8 μ m, 150 x 4,6 mm, Polymer Laboratories
Fase móvil:	gradiente desde A al 15% hasta B al 70% en 10 minutos
35	A = H ₂ O + TFA al 0,01%
	B = CH ₃ CN + TFA al 0,08%
Velocidad de flujo:	0,7 ml/min
Detector:	UV, 214 nm

Ejemplo 8**Inhibición de agregación espontánea del amiloide no componente de A β (NAC, α -sinucleína) de la enfermedad de Alzheimer**Preparación del péptido NAC

- 5 Se disolvió el péptido sintético NAC (Bachem) a 1 mg/ml en H₂O/CH₃C 1:1 más TFA al 5%. Se liofilizaron partes alícuotas de 40 μ g bajo vacío durante 18 horas y se almacenaron a -80°C.

Agregación espontánea de NAC

- 10 Se disolvieron 40 μ g de la muestra del péptido liofilizado a 500 μ M en tampón de fosfato potásico 20 mM, pH 7,4, que contenía NaCl 150 mM. La muestra se incubó durante 24 horas a 37°C. Después de centrifugación a 13000xg durante 5 minutos, el gránulo se disolvió en ácido fórmico y tanto el sedimento como el sobrenadante se analizaron mediante HPLC. El grado de agregación se determinó como el porcentaje de contenido de péptido en el sedimento comparado con la cantidad total usada.

Análisis mediante HPLC del mómero del péptido NAC

- 15 1 bomba
1 inyector automático de muestras
1 detector UV
- Columna de protección: columna de protección de alta eficacia, 5 μ m, Vydac
Columna: Protein and Peptide C18, 5 μ m, 25 x 0,46 cm, Vydac
Fase móvil: desarrollo del gradiente desde A al 95% hasta B al 100% en 12 minutos
- 20 A = H₂O + TFA al 0,1%
B = CH₃CN + TFA al 0,08%
- Velocidad de flujo: 1 ml/min
Detector: UV, 214 nm

Ejemplo 9**25 Inhibición de agregación espontánea de PrP 106-126**Preparación del péptido PrP 106-126

Se disolvió el péptido sintético PrP 106-126 (Bachem) a 1 mg/ml en H₂O/CH₃C 1:1. Se liofilizaron partes alícuotas de 30 μ g bajo vacío durante 18 horas y se almacenaron a -80°C.

Agregación espontánea de PrP 106-126

- 30 Se disolvieron 30 μ g de la muestra del péptido liofilizado a 500 μ M en tampón de fosfato potásico 20 mM, pH 7,4, que contenía NaCl 150 mM. La muestra se incubó durante 24 horas a 37°C. Después de centrifugación a 13000xg durante 5 minutos, el gránulo se disolvió en ácido fórmico y tanto el sedimento como el sobrenadante se analizaron mediante HPLC. El grado de agregación se determinó como el porcentaje de contenido de péptido en el sedimento comparado con la cantidad total usada.

35 Análisis mediante HPLC del mómero del péptido PrP 106-126

- 40 1 bomba
1 inyector automático de muestras
1 detector UV
- Columna de protección: columna de protección de alta eficacia, 5 μ m, Vydac
Columna: Protein and Peptide C18, 5 μ m, 25 x 0,46 cm, Vydac
Fase móvil: desarrollo del gradiente desde A al 95% hasta B al 70% en 12 minutos

A = H₂O + TFA al 0,1%

B = CH₃CN + TFA al 0,08%

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Detector: UV, 214 nm

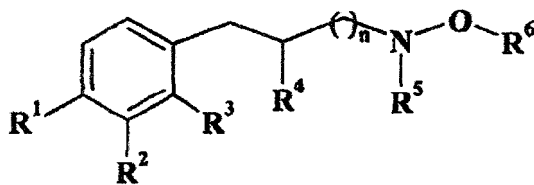
5 Ejemplo 10

Ensayo de unión de tioflavina T (ThT)

Después de la agregación, la muestra se centrifugó y el sobrenadante se descartó. El gránulo se volvió a suspender en 300 µl de tampón de glicina-NaOH 50 mM, pH 9,4, que contenía ThT 2 µM y se incubó durante 5 minutos. La fluorescencia se determinó mediante un lector de placa de fluorescencia (Fusion, Packard) a una longitud de onda de excitación de 400 nm y a una longitud de onda de emisión de 485 nm.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la fórmula general (I):



(I)

en la que:

5 n es 0, 1 ó 2;

R¹ y R², independientemente uno de otro, son H, OH o OCH₃;

R³ es H o CH₃;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, conjuntamente con R³, forma un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros;

10 y R⁵ y R⁶, independientemente uno de otro, son H o alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado

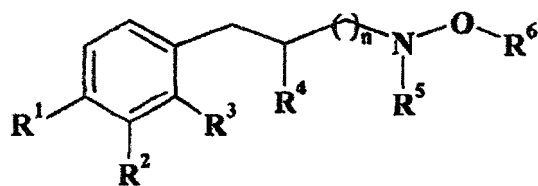
para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención y tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y periférico seleccionados entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, encefalopatías espongiformes, enfermedad de Huntington y amiloidosis AA sistémica incluyendo la amiloidosis primaria del sistema nervioso periférico y para la diagnosis de dichos trastornos.

15 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado entre el grupo constituido por:

- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 20 • N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-O-metilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- 25 • N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

n es 0, 1 ó 2;

R¹ y R², independientemente uno del otro, son H, OH o OCH₃;

5 R³ es H o CH₃;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₃lineal o ramificado o, conjuntamente con R³, forma un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros;

y R⁵ y R⁶, independientemente uno del otro, son H o alquilo C₁-C₅lineal o ramificado

con la condición de que:

10 R¹ y R² no pueden ser ambos hidrógeno;

cuando n es 0, R¹ y R² son ambos hidroxilo, R³ y R⁵ son hidrógeno, R⁴ no puede ser CH₃;

cuando n es 0, R³ es H y R⁴ es H o CH₃, R⁶ no puede ser alquilo C₁-C₃lineal o ramificado;

y que los compuestos no pueden ser:

- 1-(4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminoetano,
- 15 • 1-(4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- 1-(4-metoxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- 1-(4-metoxifenil)-4-hidroxilaminobutano,
- 1-(3-metoxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- 20 • 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminoetano,
- N-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- N-metil-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-hidroxilaminopropano,
- N-metil-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxilaminopropano.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 seleccionado entre el grupo constituido por:

- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- 30 • N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;

- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-butil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-butil-O-propilhidroxilamina;
- 5 • N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-metilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-hidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-metilhidroxilamina;
- 10 • N-(1-metil-2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3-metoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(1-metil-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-N-propilhidroxilamina;
- 15 • N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-O-etilhidroxilamina;
- N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- 20 • N-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenil-metil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- 25 • N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-hidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-O-etilhidroxilamina;
- 30 • N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-metilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propilhidroxilamina;
- N-(2-metil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil)-N-propil-O-etilhidroxilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 **5.** Composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 3 en una mezcla con excipientes y/o vehículos adecuados.