

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 966**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/14** (2006.01) **C07D 295/135** (2006.01)  
**C07D 237/22** (2006.01) **C07D 239/545** (2006.01)  
**C07D 239/60** (2006.01) **C07C 251/48** (2006.01)  
**C07D 263/32** (2006.01)  
**C07D 317/42** (2006.01)  
**C07D 317/48** (2006.01)  
**C07D 317/54** (2006.01)  
**C07D 317/64** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2009 E 09736274 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2342179**

54 Título: **Compuestos para inhibir la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) y la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1) y sus usos para el tratamiento y prevención de enfermedades**

30 Prioridad:

**11.09.2008 HU 0800563**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.09.2015**

73 Titular/es:

**SEMMELEWEIS EGYETEM (50.0%)**  
**Üllői út 26**  
**1085 Budapest, HU y**  
**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MÁTYUS, PÉTER;**  
**MAGYAR, KÁLMÁN;**  
**PIHLAVISTA, MARJO;**  
**GYIRES, KLÁRA;**  
**HAIDER, NORBERT;**  
**WANG, YINGHUA;**  
**WODA, PATRICK;**  
**DUNKEL, PETRA;**  
**TÓTH-SARUDY, ÉVA y**  
**TÚRÓS, GYÖRGY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 545 966 T3

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

## DESCRIPCIÓN

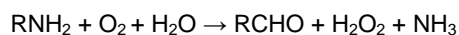
Compuestos para inhibir la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO) y la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1) y sus usos para el tratamiento y prevención de enfermedades

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un resto oxima o a una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables y a su uso para inhibir la amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO), también conocida como proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1), a una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales, hidratos o solvatos como principio activo, que puede aplicarse a la prevención o al tratamiento de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1, incluyendo dichas enfermedades inflamatorias
- 10 agudas o crónicas, enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, complicaciones relacionadas con la diabetes, retinopatía diabética y edema macular, enfermedades relacionadas con los adipocitos o disfunciones de la musculatura lisa, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades vasculares.

## Antecedentes de la técnica relacionada

- 15 La amina oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO)/proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1) es una proteína de membrana con una doble función. Por una parte, SSAO [EC 1.4.3.6.] Pertenece a la familia de amina oxidasas que contienen cobre, su denominación procede de su sensibilidad a la inhibición por el reactivo carbonílico, semicarbazida (Lyles G.A., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 1996, 28, 259-274). SSAO cataliza la desaminación oxidativa de aminas primarias alifáticas y aromáticas con la siguiente ruta de reacción.



- 20 La reacción enzimática de la amina da como resultado la formación del correspondiente aldehído,  $\text{H}_2\text{O}_2$  y amoníaco; siendo los productos formados en la reacción generalmente más citotóxicos que los propios sustratos. Para la enzima humana, la aminoacetona y la metilamina se han identificado como sustratos fisiológicos endógenos.

- 25 Por otra parte, el análisis de la codificación genética de una proteína de adhesión puso de manifiesto la identidad de SSAO y la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1) humana (Smith D.J. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 17-27). VAP-1 es una molécula de adhesión celular con algunas características especiales que la distinguen de otras moléculas de adhesión relacionadas con la inflamación, tales como la actividad de la monoamino oxidasa y un patrón de expresión restringido (Salmi M. *et al.*, *Science*, 1992, 257, 1407-1409; Smith D.J. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 17-27). El nivel de VAP-1 aumenta en los vasos sanguíneos en zonas de inflamación.

- 30 Aunque la especificidad de sustrato de SSAO/VAP-1 se superpone en parte con la de las monoamina oxidasas (MAO), SSAO/VAP-1 difiere de MAO A y MAO B con respecto al cofactor (2,4,5-trihidroxifenilalanil quinona (TPQ) para SSAO/VAP-1), función biológica, sustratos, inhibidores y distribución subcelular. Los productos de SSAO/VAP-1, tales como el formaldehído son principalmente extracelulares. La ausencia de formaldehído deshidrogenasa en el plasma sanguíneo, donde se forman los productos SSAO/VAP-1, puede ampliar los posibles efectos tóxicos de
- 35 formaldehído hacia los vasos sanguíneos.

- SSAO/VAP-1 existe como una forma unida a la membrana y como forma soluble en el plasma, desplegando su actividad una amplia distribución tisular. Se ha supuesto que la forma soluble se genera por escisión proteolítica de la forma unida a la membrana. Las principales fuentes de la enzima son las células endoteliales, las células del músculo liso y los adipocitos. Debido a que la expresión de SSAO es particularmente singular en el endotelio y el
- 40 plasma, los efectos citotóxicos asociados a la enzima pueden incrementarse en los tejidos muy vascularizados, tales como los ojos y los riñones, explicando en parte complicaciones diabéticas tardías (Eklblom J. *et al.*, *Pharmacol. Res.*, 1998, 37, 87-92).

- SSAO/VAP-1 desempeña una función en el metabolismo de las aminas biogénicas y xenobióticas. Los productos formados en la reacción enzimática (formaldehído, metilglioxal y  $\text{H}_2\text{O}_2$  para los sustratos endógenos) pueden estar implicados en procesos tales como la reticulación de proteínas, la formación de productos finales de glucación avanzada o aumento de la agresión oxidativa. Mayores concentraciones de los sustratos fisiológicos en la diabetes junto con la mayor actividad enzimática observada pueden dar lugar a una mayor producción de los agentes citotóxicos, por lo tanto, pueden dar lugar a complicaciones relacionadas con la diabetes. Se ha propuesto el
- 45 tratamiento de vasculopatías relacionadas con la diabetes tales como retinopatía, neuropatía y nefropatía con inhibidores enzimáticos.

- La expresión de SSAO/VAP-1 se produce durante la adipogénesis (Fontana E. *et al.*, *Biochem. J.*, 2001, 356, 769-777; Moldes M. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 9515-9523), por lo tanto, se ha sugerido una función para SSAO/VAP-1 en el programa de genes adipogénico. Debido a sus características especiales en el tejido adiposo, SSAO/VAP-1 se ha propuesto como posible diana para el tratamiento de la obesidad (Bour S. *et al.*, *Biochimie*, 2007, 89, 916-925).

- 55 SSAO/VAP-1 como molécula de adhesión desempeña una función en el tráfico de leucocitos y está involucrada en

una cascada de adhesión que conduce a la trans migración de leucocitos en tejidos inflamados procedentes de la circulación. En la cascada de adhesión toman parte tanto la amina oxidasa como la función adhesiva de SSAO/VAP-1 (Salmi M *et al.*, *Immunity*, 2001, 14, 265-276), se ha propuesto una interacción directa con un sustrato de superficie de leucocitos que actúa como mediador en la interacción entre leucocitos y SSAO/VAP-1. Los productos de la reacción enzimática de SSAO/VAP-1, tales como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, una molécula de señalización en sí, mediante el aumento de otras moléculas de adhesión que conducen al aumento del tráfico de leucocitos pueden contribuir a la intensificación del proceso inflamatorio. Por lo tanto, los inhibidores de la actividad enzimática pueden servir como agentes antiinflamatorios útiles.

Los inhibidores de SSAO/VAP-1 podrían reducir el tráfico de leucocitos en zonas de inflamación y por consiguiente reducen el proceso inflamatorio como se ha demostrado por varios estudios en animales (por ejemplo: colitis ulcerosa - Salter-Cid L.M. *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 2005, 315, 553-562; artritis - Marttila-Ichihara F. *et al.*, *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 2.852 a 2.862; esclerosis múltiple - Wang E.Y. *et al.*, *J. Med Chem.*, 2006, 49, 2166-2173 ; uveítis - Noda K. *et al.*, *FASEB J.*, 2008, 22, 1094-1103). Ya que la translocación de VAP-1 a la superficie celular endotelial se produce en zonas de inflamación, la modulación del sistema inmunitario normal podría evitarse mediante el uso de SSAO/VAP-1 como nueva diana antiinflamatoria.

En seres humanos sanos, la actividad de SSAO/VAP-1 en el plasma es bastante constante. Los niveles elevados de SSAO/VAP-1 o la sobreexpresión de la enzima se han observado en diversos procesos patológicos o enfermedades, tal como la diabetes (tanto de tipo I como de tipo II), especialmente en presencia de complicaciones diabéticas (Boomsma F. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1647, 48-54; Boomsma F., *Clin. Sci.*, 1995, 88, 675-679; Garpenstrand H. *et al.*, *Diabetic. Med.*, 1999, 16, 514-521; Mészáros Z. *et al.*, *Metab. Clin. Exp.*, 1999, 48, 113-117; Boomsma F. *et al.*, *Diabetologia*, 1999, 42, 233-237; Salmi M. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 2002, 161, 2255-2262), insuficiencia cardíaca congestiva (Boomsma F. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 1997, 33, 387-391), obesidad (Mészáros Z. *et al.*, *Metab. Clin. Exp.*, 1999, 48, 113-117; Weiss H.G. *et al.*, *Metab. Clin. Exp.*, 2003, 52, 688-692), nefropatía en etapa terminal (Kurkijarvi R. *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 2001, 31, 2876-2884), esclerosis múltiple (Airas L. *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 2006, 177, 132-135), hepatopatías inflamatorias (Kurkijarvi R. *et al.*, *J. Immunol.*, 1998, 161, 1549-1557), psoriasis (Madej A. *et al.*, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007, 21, 72-78), enfermedad de Alzheimer (del Mar Hernández M. *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 2005, 384, 183-187; Ferrer I. *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 2002, 321, 21-24) y miopatías (Olive M. *et al.*, *Muscle Nerve*, 2004, 29, 261-266). Una función para SSAO/VAP-1 en la apoptosis, que posiblemente puede dar lugar a daños en el tejido vascular y ha estado implicado en aterogénesis.

Un enfoque del profármaco oxima para fármacos de cetonas, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos cetoprofeno y nabumetona se ha publicado recientemente (Kumpulainen H., *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 1207-1211). La estructura de oxima se activó para la cetona con liberación simultánea de óxido nítrico (NO).

Debido a su implicación propuesta en una serie de procesos inflamatorios y diversas patologías, hay una gran demanda de inhibidores de SSAO/VAP-1 que pueden tener valor terapéutico en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con un nivel elevado o sobreexpresión de SSAO/VAP-1, implicando dichas enfermedades inflamaciones agudas y crónicas, enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, complicaciones relacionadas con la diabetes, la retinopatía diabética y el edema macular, enfermedades relacionadas con los adipocitos o disfunciones de los músculos lisos, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades vasculares.

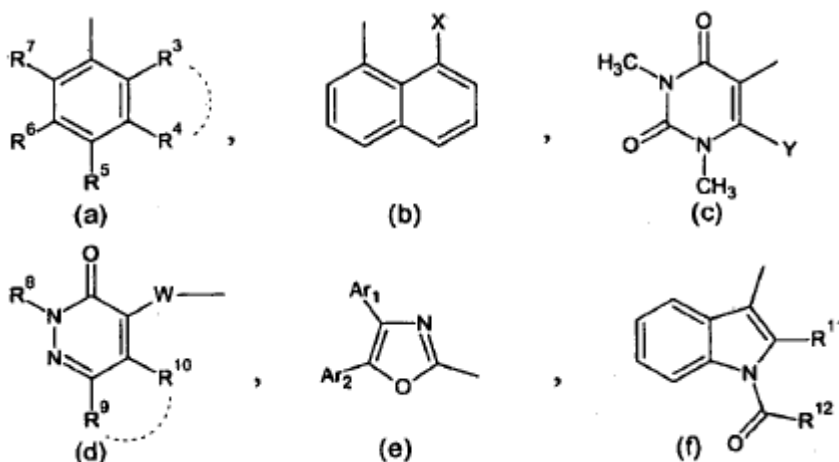
Se han identificado varios inhibidores de molécula pequeña de SSAO/VAP-1: derivados de hidrazina, fenilalilhidrazinas (documentos WO2006/094201, WO2005/014530), hidrazino alcoholes e hidrazino indanos (documentos WO2002/0202090, WO2003/006003, WO2005/080319), arilalquilaminas, propenil- y propargilaminas, oxazolidinonas, haloalquilaminas, 1,3,4-oxadiazinas (documento WO2002/0202541), 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridinas (documento WO2002/0238153), derivados de tiocarbamóilo, carboxamidas y sulfonamidas (documentos WO2006/013209, US2007/066646), derivados de tiazol (documentos WO2004/087138, WO2004/067521, WO2006/028269, WO2006/011631), compuestos descritos en el documento WO2005/082343; (compuestos examinados en: Matyus P. *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 1285-1298; Dunkel P. *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 1827-1839). Más documentos pertinentes se mencionan en el apartado "Descripción de la invención" a continuación en la presente memoria.

Los inventores han descubierto que una clase especial de compuestos, que contiene un grupo oxima y un sistema de anillo insaturado que se une al átomo de carbono del grupo oxima, opcionalmente mediante un resto alquileo, presentan efectos inhibidores y antiinflamatorios de SSAO/VAP-1. Algunos de los compuestos son nuevos.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general de  $Ar-(CH_2)_n-CR^1=N-OR^2$  (I) o a una de sus sales, hidratos o solvatos, en donde

Ar es un grupo de fórmula:



R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior;

R<sup>2</sup> es H, alquilo inferior, bencilo,  $-(CH_2)_k-COOR^{13}$ ,  $-(CH_2)_m-N(R^{14}R^{15})$  o  $-CO-NH-R^{16}$ ,

en donde R<sup>13</sup> es alquilo inferior,

5 k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;

m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente el uno del otro alquilo inferior, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heteroanillo de 5 a 7 eslabones, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomo(s) más seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,

10 R<sup>16</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los carbonos a los que están unidos para formar un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene uno o dos oxígeno(s), preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferiblemente con metilo; o

15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo inferior u OR<sup>17</sup>, en donde R<sup>17</sup> es H, alquilo inferior, alqueno inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;

R<sup>4</sup> es H o OR<sup>19</sup>, en donde R<sup>19</sup> es alquilo inferior;

R<sup>5</sup> es H o halógeno;

R<sup>6</sup> es H o halógeno;

20 R<sup>7</sup> es H, halógeno, OH, OR<sup>20</sup> o un fenilo sustituido con Z,

en donde R<sup>20</sup> es alquilo inferior o alqueno inferior, y Z es  $-CH=N-OH$  o halógeno;

siempre y cuando si Ar es fenilo sustituido del grupo (a), entonces

25 el anillo fenilo tenga al menos un halógeno y un sustituyente aliloxi, excluidos los siguientes patrones de sustitución del anillo fenilo: si n = 0, R<sup>2</sup> = H y R<sup>1</sup> = H: 2-aliloxi-4-bromo (véase en el documento WO2001074760), 2-aliloxi-5-bromo (véase en el documento JP2009132675), 2-aliloxi-5-cloro (véase en *Synth. Comm.*, 1996, 26 (17), 3201- 3215), 4-aliloxi-3-cloro, disponible en el mercado; o si n = 0, R<sup>2</sup> = H y R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>: 2-aliloxi-5-cloro (véase en *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39 (16), 2389-2390); o

30 el anillo fenilo tiene al menos un metilo y un sustituyente alcoxi, con exclusión de los siguientes patrones de sustitución del anillo fenilo: si n = 0, R<sup>2</sup> = H y R<sup>1</sup> = H: 2-metoxi-6-metilo, disponible en el mercado; o si n = 0, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> y R<sup>1</sup> = H: 2-metoxi-6-metilo (véase en *Org Lett.*, 2006, 8 (6), 1141-1144); o

el anillo fenilo tiene un sustituyente (2-fenilprop-2-eno-1-il)oxi;

X es un heteroanillo 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;

## ES 2 545 966 T3

Y es  $SR^{21}$ ,  $OR^{22}$ , heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alquenil inferior)amino, opcionalmente N-sustituido con alquilo inferior; en donde  $R^{21}$  es alquilo inferior o fenilo y  $R^{22}$  es alquilo inferior;

5  $R^8$  es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxi inferior, preferiblemente metoxi;

$R^9$  es H o fenilo;

$R^{10}$  es di(alquil inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior y fenilo;

10 o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 5 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alquilenilo inferior forman un grupo bicíclico fusionado;

W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;

15  $R^{11}$  es alquilo inferior;

$R^{12}$  es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;

n es un número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;

$Ar^1$  y  $Ar^2$  son iguales o diferentes y significan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;

20 con la condición de que:

cuando  $n = 0$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$  y  $Ar = 2,4$ -diclorofenilo, entonces Z no es 4-fluoro (véase en el documento EP0038061); y

cuando  $n = 0$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 + R^4 = -O-CH_2-O-$ , entonces uno de  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  no es H (véase en *Angew. Chem.*, 2002, 41 (16), 2983-2986); y

25 cuando  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^4 + R^3 = -O-CH_2-O-$  y  $R^6 = R^7 = H$ , entonces  $R^5$  no es metoxi (véase, en *J. Chem. Soc.*, 1938, 372-5);

y cualquier estereoisómero, una de sus mezclas de estereoisómeros, de sus formas E o Z, de sus mezclas de formas E y Z, de sus formas cristalinas o de sus formas no cristalinas.

Los compuestos anteriores son útiles para inhibir la actividad enzimática de SSAO y/o para inhibir la unión a VAP-1.

30 Los compuestos preferidos son los siguientes:

- Los compuestos de fórmula general (I), en donde  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son metilo, o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de pirrolidina.

- Los compuestos de fórmula general (I), en donde  $R^3$  es metilo, aliloxi o (2-fenilprop-2-eno-1-il)oxi.

35 - Los compuestos de fórmula general (I), en donde Y es fenilpiperazino o (alquenilo inferior)-amino N-sustituido con alquilo inferior, preferiblemente alil(metil)amino.

- Los compuestos de fórmula general (I), en donde  $R^{10}$  es pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino sustituido con metilo o fenilo.

40 - Los compuestos de fórmula general (I), en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 6-7 eslabones, preferiblemente una 1,4-oxazina o 1,4-oxazepina, u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y bencilo, opcionalmente fusionado con alquilenilo  $C_3$  para formar un grupo bicíclico.

- Los compuestos preferidos son los siguientes:

Oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído;

oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído;

45 oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

5 oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-*O*-metiloxima;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

10 oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-*O*-metiloxima;

oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

15 oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto más preferido) y

oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (compuesto más preferido),

o cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas *E* o *Z*, mezcla de formas *E* y *Z*, forma cristalina, forma no cristalina o uno de sus hidratos, solvatos o sales.

20 La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como medicamento.

En una realización especialmente ventajosa de la invención, el compuesto de fórmula general (I) que posee actividad inhibidora de SSAO/VAP-1 es un profármaco de otro principio activo, es decir, los compuestos de fórmula general (I) se pueden convertir mediante el metabolismo en moléculas que tienen otro tipo actividad terapéutica en condiciones *in vivo*. La realización preferida de este enfoque de profármaco de oxima inhibidor de SSAO/VAP-1 es el uso de derivados de oxima que pueden ser metabolizados *in vivo* a moléculas que presentan efectos antiinflamatorios. Por otra parte, los compuestos de oxima inhibidores de SSAO/VAP-1 puede presentar otras actividades biológicas valiosas, tales como propiedades donantes de NO. En esta realización preferida, tanto el compuesto de fórmula general (I) como su metabolito tienen actividad terapéutica valiosa cuyas actividades son ventajosas en el caso de la enfermedad a tratar.

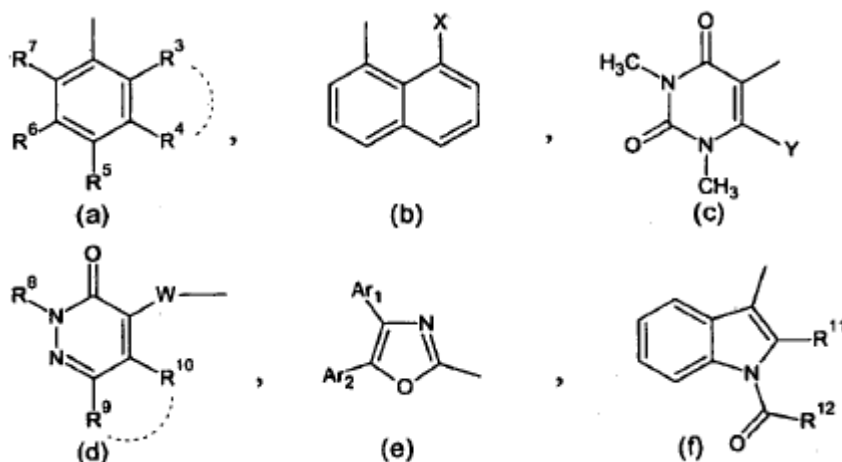
30 Por ejemplo oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído se prepararon para utilizar, además su valiosa actividad inhibidora de SSAO y posibles propiedades donantes de NO, también los efectos antiinflamatorios de sus análogos de ácidos carboxílicos. A saber, el ácido 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propiónico y el ácido 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carboxílico, que poseen excelentes actividades antiinflamatorias conocidas, pueden formarse a partir de oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído, respectivamente, en condiciones *in vivo* por procesos metabólicos conocidos, incluidas la hidrólisis y la posterior oxidación del carbaldehído formado a ácido carboxílico (por consiguiente, estos compuestos son compuestos especialmente preferidos).

40 La presente invención también proporciona la composición farmacéutica, que comprende, como principio activo, uno o más compuesto(s) de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mezclado con uno o más compuesto(s) auxiliar(es) farmacéuticamente aceptable(s).

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en dosis unitarias humanas.

45 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general de  $Ar-(CH_2)_n-CR^1=N-OR^2$  (I') o una de sus sales, hidratos o solvatos, en donde

Ar es un grupo de fórmula:



R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior;

R<sup>2</sup> es H, alquilo inferior, bencilo,  $-(CH_2)_k-COOR^{13}$ ,  $-(CH_2)_m-N(R^{14}R^{15})$  o  $-CO-NH-R^{16}$ ,

en donde R<sup>13</sup> es alquilo inferior,

5 k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;

m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente el uno del otro alquilo inferior, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heteroanillo de 5 a 7 eslabones, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomo(s) más seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,

10 R<sup>16</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los carbonos a los que están unidos para formar un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene uno o dos oxígeno(s), preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferiblemente con metilo; o

15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo inferior u OR<sup>17</sup>, en donde R<sup>17</sup> es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;

R<sup>4</sup> es H o OR<sup>19</sup>, en donde R<sup>19</sup> es alquilo inferior;

R<sup>5</sup> es H o halógeno;

R<sup>6</sup> es H o halógeno;

20 R<sup>7</sup> es H, halógeno, OH, OR<sup>20</sup> o un fenilo sustituido con Z,

en donde R<sup>20</sup> es alquilo inferior o alquenilo inferior, y Z es  $-CH=N-OH$  o halógeno;

X es un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 Y es SR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alquenil inferior)amino, opcionalmente N-sustituido con alquilo inferior; en donde R<sup>21</sup> es alquilo inferior o fenilo y R<sup>22</sup> es alquilo inferior;

R<sup>8</sup> es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxi inferior, preferiblemente metoxi;

R<sup>9</sup> es H o fenilo;

30 R<sup>10</sup> es di(alquil inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior y fenilo;

o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 5 a 8 eslabones opcionalmente

sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alquileo inferior forman un grupo bicíclico fusionado;

W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;

5 R<sup>11</sup> es alquilo inferior;

R<sup>12</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;

n es un número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;

10 y cualquier estereoisómero, una de sus mezclas de estereoisómeros, de sus formas E o Z, de sus mezclas de formas E y Z, de sus formas cristalinas, de sus formas no cristalinas en la preparación de un medicamento o composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1.

La referencia a todos los isómeros E y Z posibles (y a sus mezclas) y a los compuestos preferidos son las mismas que se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula general (I).

15 La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I') para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1.

Los compuestos, composiciones y utilización anteriores pueden ser terapéuticamente beneficiosos en enfermedades y procesos inflamatorios y en varias otras patologías, incluidas las enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, las complicaciones relacionadas con la diabetes, la retinopatía diabética, el edema macular, las enfermedades relacionadas con disfunciones de adipocitos o de los músculos lisos, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades vasculares.

20 En otras palabras, la presente invención puede aplicarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con niveles elevados de SSAO/VAP-1, mediante la administración de los compuestos para inhibir la actividad enzimática de SSAO/VAP-1 y/o para inhibir la unión a SSAO/VAP-1 en una cantidad terapéuticamente eficaz o mediante la administración de una combinación terapéuticamente eficaz de inhibidores de SSAO/VAP-1.

En una realización preferida, la invención puede aplicarse para la utilización de los compuestos proporcionados en la invención para inhibir la actividad enzimática de SSAO/VAP-1 y/o para inhibir la unión a SSAO/VAP-1 *in vitro* o *in vivo*.

### Descripción detallada de la invención

30 El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a los elementos del grupo VIIA e incluye los sustituyentes Cl, Br, F e I. Los sustituyentes halógeno preferidos son Cl y F.

La expresión "alquilo inferior" en el sentido de un grupo alquilo se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen hasta 6, preferiblemente 4 átomos de carbono; los más preferidos son metilo y etilo.

35 La expresión "alqueno inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos insaturados incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y sus combinaciones, que tienen hasta 6, preferiblemente 4 átomos de carbono, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-). Ejemplo preferido de grupo alqueno inferior es el grupo alilo (-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

40 La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo "(alquilo inferior)-O-" (donde el "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metoxi, etoxi, propiloxi (ya sea n-propoxi o i-propoxi), y butoxi (ya sea n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, o terc-butoxi). Un sustituyente alcoxi especialmente preferido es metoxi.

45 La definición de heteroanillo de "5 a 7" (o 5 a 8) eslabones, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomo(s) más seleccionado(s) de los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre se refiere a cualquier heteroanillo saturado o insaturado de 5 a 7 (o de 5 a 8) eslabones, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomo(s) adicional(es) seleccionado(s) de los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización preferida, el heteroanillo está saturado, y representa preferiblemente 5 o 6 átomos de anillo, en donde 1 o 2 eslabones del anillo se seleccionan de entre el grupo que consiste en O, S y N, y los átomos restantes son carbono. Sin embargo, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono unidos forman un anillo, también se prefiere la 1,4-oxazepina de 7 eslabones. Ejemplos no restrictivos de los anillos preferidos son piperidina, piperolidina, piperazina, oxazina, preferiblemente 1,4-oxazina (morfolina), oxazepina, preferiblemente 1,4-oxazepina, tiomorfolina, tiazolidina, dioxolano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y tetrahidrotiopirano.



La definición de heteroanillo de "5 a 7" eslabones que contiene uno o dos átomo(s) de oxígeno se refiere a cualquier heteroanillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones que contiene uno o dos átomo(s) de oxígeno. En una realización preferida, el heteroanillo está saturado y representa 1,3-dioxolano.

5 En realizaciones preferidas, los heteroanillos de 5 a 7 y de 5 a 8 eslabones contienen 2 heteroátomos, más preferiblemente seleccionados de N y O.

La definición de "grupo fenileno" significa grupo 1,2-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo 1,4-fenileno, preferiblemente grupo 1,2-fenileno.

Las realizaciones más preferidas de los sustituyentes y las frases generales anteriores se dan en los ejemplos.

10 Los compuestos de fórmula general (I) tienen al menos un doble enlace (dado que hay un doble enlace en el resto oxima, pero aún más dobles enlaces pueden estar presentes en un sustituyente opcional, también). La invención se refiere a todos los isómeros E y Z posibles de compuestos de fórmula general (I), con respecto a cada doble enlace que está en la molécula, y a cualquier mezcla de estos isómeros. En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) están en la configuración E del doble enlace del resto oxima. En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) están en la configuración Z del doble enlace del resto oxima. Los compuestos de fórmula  
15 general (I) también pueden tener más estereoisómeros, debido, por ejemplo, a la presencia de centros estereogénicos. La invención se refiere a todos los estereoisómeros posibles.

La invención también comprende todos los solvatos de los compuestos que se hace referencia en las fórmulas anteriores, incluyendo todos los hidratos de los compuestos que se hace referencia en las fórmulas anteriores. La invención también incluye todos los polimorfos, incluidas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos  
20 que se hace referencia en las fórmulas anteriores. La invención también incluye todas las sales de los compuestos que se hace referencia en las fórmulas anteriores, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables. En todos los usos de los compuestos de las fórmulas anteriores descritos en este documento, la invención también incluye el uso de cualquiera o de todas las variaciones de formas estereoquímicas E o Z, de solvatos, hidratos, polimórficas, cristalinas, no cristalinas, sales, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos.

25 Si la estereoquímica no se indica explícitamente en una estructura química o una denominación química, la estructura química o la denominación química pretende abarcar todas las posibles estereoisómeros del compuesto dado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. Una cantidad terapéuticamente eficaz  
30 significa una cantidad eficaz para evitar el desarrollo de una enfermedad o para aliviar los síntomas existentes del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para todas las composiciones y aplicaciones que utilizan los compuestos de la invención, los compuestos según la invención pueden mezclarse con una o más sustancias auxiliares atóxicas, farmacéuticamente aceptables como  
35 excipientes y/o diluyentes y/o adyuvantes y/o otros principios activos. El excipiente puede ser cualquiera de los convencionalmente utilizados y solamente está limitado por consideraciones quimicofísicas, tales como la solubilidad y la falta de reactividad del compuesto, y por la vía de administración. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por métodos y contienen excipientes que son muy conocidos en la técnica. Un compendio generalmente reconocido de dichos métodos e ingredientes es Remington's Pharmaceutical Sciences.

40 Según la invención, las enfermedades relacionadas con SSAO/VAP-1 pueden ser: enfermedades o trastornos relacionados con un nivel elevado de SSAO/VAP-1 (donde el nivel elevado puede afectar a la función de unión, la función amina oxidasa, o ambas), incluidas, pero no limitadas a inflamatorias agudas o crónicas, procesos y enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, osteoartritis, lupus eritematoso, vasculitis, sinovitis, procesos y enfermedades inflamatorias gastrointestinales, colitis ulcerosa,  
45 enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, procesos y enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis múltiple crónica, procesos y enfermedades inflamatorias pulmonares, asma, procesos inflamatorios de la piel, psoriasis, eccema atópico, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, procesos y enfermedades inflamatorias del hígado, procesos inflamatorias de los ojos, uveítis, conjuntivitis, angiogenia corneal, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedades relacionadas con el  
50 metabolismo de carbohidratos, diabetes de tipo I y/o tipo II, complicaciones de la diabetes, complicaciones vasculares y/o la neuropatía y/o retinopatía y/o nefropatía relacionadas con la diabetes, retinopatía diabética y edema macular, enfermedades relacionadas con la disfunción de adipocitos, enfermedades relacionadas con la disfunción de las células del músculo liso, aterosclerosis, obesidad, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, enfermedad de Raynaud, apoplejía y/o sus complicaciones, cáncer o metástasis del  
55 cáncer.

Un compuesto de fórmula (I) puede administrarse de por sí en una cantidad terapéuticamente eficaz, o con uno o más compuestos adicionales de fórmula I. Cuando se administran en combinación, los compuestos pueden administrarse ya sea en cantidades que serían terapéuticamente eficaces eran los compuestos a administrado de

por sí, o en cantidades que no serían terapéuticamente eficaces eran los compuestos a administrar por sí mismos, pero que eran terapéuticamente eficaces en combinación. Uno o más compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse con otros compuestos que muestran efecto terapéuticamente útil no incluido en la fórmula I; los compuestos pueden administrarse ya sea en cantidades que serían terapéuticamente eficaces eran los compuestos a administrar de por sí, o en cantidades que no serían terapéuticamente eficaz eran los compuestos para ser administrados de por sí, pero que son terapéuticamente eficaces en combinación.

La aplicación de la presente invención puede implicar la coadministración con otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s), significando la coadministración la administración de otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) antes, simultáneamente con, p. ej., en combinación con un inhibidor de SSAO/VAP-1 en la misma formulación o en formulaciones separadas, o después de la administración del inhibidor de SSAO/VAP-1. Otros compuestos farmacéuticamente activos pueden ser corticosteroides y compuestos antiinflamatorios no corticosteroides. Otros compuestos para coadministrarse pueden ser las vitaminas, minerales, antioxidantes y micronutrientes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Los primeros son los seres humanos, aunque la invención no pretende ser tan limitada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga su finalidad prevista. El modo de administración puede seleccionarse para maximizar el suministro a un sitio objetivo deseado en el cuerpo. Las vías de administración de los compuestos de la presente invención pueden ser, por ejemplo, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarticular, intratecal, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, subconjuntiva, parabulbar, retrobulbar, subtenon, intracameral, intravítrea y otras inyecciones, transdérmica, bucal, por la mucosa bucal, ocular, por inhalación o por vía oral. La manera en que se administra el inhibidor de SSAO/VAP-1 depende, en parte, de si el tratamiento de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1 es profiláctico o terapéutico.

La dosis administrada dependerá de varios factores, incluida la fuerza a emplear del inhibidor SSAO/VAP-1 concreto, la especie, la edad, la salud, el peso del receptor, el tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, la frecuencia del tratamiento, grado de la enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1 y la naturaleza del efecto deseado. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden seleccionarse por el médico a la vista de la afección del paciente. La dosis deseada se puede presentar en una dosis única o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados.

La "prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con niveles elevados de SSAO/VAP-1" o "la prevención o el tratamiento de la enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1" está previsto que incluya la administración de un compuesto que tiene actividad inhibidora de SSAO/VAP-1 (es decir, inhibidor de SSAO/VAP-1) a un individuo con fines terapéuticos, que puede incluir profilaxis, mejora, prevención y cura de la enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1 descrita anteriormente. Como se emplea en la presente memoria, por el término "individuo" se entiende un objetivo de la administración de un inhibidor de SSAO/VAP-1 en la presente invención, tal como un mamífero, especialmente humano. La aplicación terapéutica comprende la administración de un inhibidor de SSAO/VAP-1 en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1. Cualquier inhibidor de SSAO/VAP-1 puede utilizarse en la aplicación de la presente invención siempre y cuando sea seguro y eficaz.

Por supuesto, en los compuestos detallados anteriormente de fórmula general (I'), el uso, las composiciones farmacéuticas, el método de prevención y tratamiento, es aconsejable aplicar los compuestos preferidos de fórmula general (I) expuestos anteriormente.

En los compuestos para su uso en la invención puede ensayarse la actividad inhibidora de SSAO/VAP-1 por el protocolo en los ejemplos siguientes.

#### 45 Métodos de síntesis

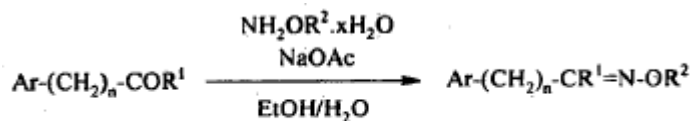
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los métodos conocidos con utilización de materiales de partida que están disponibles en el mercado o pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula general  $Ar-(CH_2)_n-CR^1=N-OR^2$  se preparan según, pero no se limitan a, los siguientes procedimientos.

#### Procedimiento A

Un método de síntesis de las oximas apropiadas (Esquema 1) que se puede adaptar para la síntesis de los compuestos abarcados en la presente invención se basa en condiciones bien conocidas en la técnica haciendo reaccionar los aldehídos con hidrocioruro de (O-alkil)hidroxilamina en presencia de, p. ej. acetato de sodio en, p. ej. etanol/agua a temperatura ambiente/a reflujo. Los productos así obtenidos pueden aislarse o purificarse por métodos de separación o purificación conocidos, tales como la concentración al vacío, extracción con disolventes,

cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

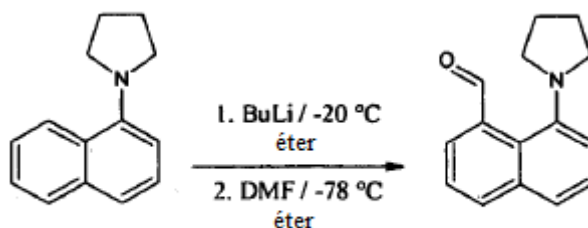


Esquema 1

Algunos de los métodos utilizados para la síntesis de aldehídos de partida no disponibles en el mercado se ejemplifican en los procedimientos siguientes. Las reacciones dadas a continuación se preparan con compuestos de partida y reactivos preferidos, entre las condiciones de reacción preferidas. Los compuestos que son similares a los productos de los esquemas de reacción (es decir, análogos estructurales) pueden prepararse por selección de los correspondientes materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción. Dicha modificación de las reacciones dadas anteriormente y a continuación para preparar los análogos estructurales deseados está dentro del conocimiento de un experto en química orgánica de síntesis.

#### 10 Procedimiento B

Los naftaldehídos *peri*-sustituídos apropiados pueden sintetizarse a partir de la amina correspondiente como se ejemplifica en la síntesis de 8-pirrolidino-1-naftaldehído, que se muestra a continuación en el esquema 2:



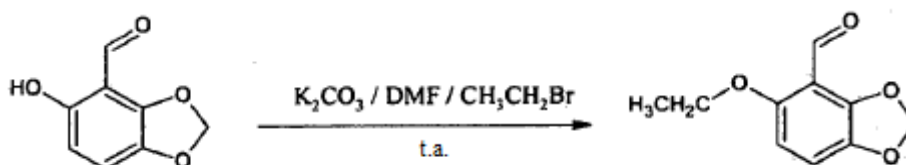
Esquema 2

Una solución de 1-(1-naftil)pirrolidina en éter se enfrió y se trató paso a paso con *n*-butil-litio y *N,N*-dimetilformamida para dar el aldehído.

#### Procedimiento C

Se pueden sintetizar aldehídos de benzodioxol por uno de los procedimientos ejemplificados a continuación.

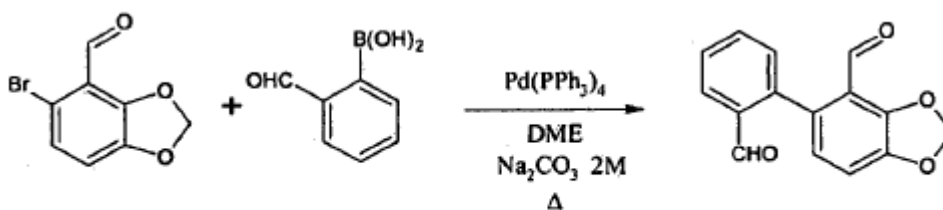
Un procedimiento para sintetizar derivados 5-alcoxi de 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído a partir del alcohol correspondiente se ejemplifica en la síntesis de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído, que se muestra a continuación en el Esquema 3:



Esquema 3

Una solución de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en *N,N*-dimetilformamida se trató con bromuro de etilo a temperatura ambiente para proporcionar el correspondiente derivado 5-etoxi.

Un método para sintetizar compuestos de 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído que tienen un sustituyente fenilo 2-sustituído en la posición 5 se ejemplifica en la síntesis de 5-(2-formilfenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído mostrada en el Esquema 4:



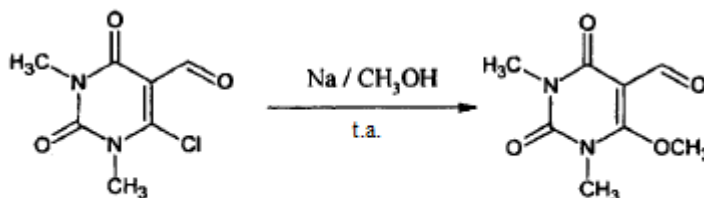
Esquema 4

La reacción de Suzuki de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído con ácido 2-formilfenilbórico en dimetoxietano, usando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M como base proporcionó el producto 5-(2-formilfenil) apropiado.

#### Procedimiento D

- 5 La síntesis de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina carbaldehídos se ejemplifica en los procedimientos siguientes.

Un método para la síntesis de derivados O-alquilo de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído se ejemplifica en la síntesis de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído, que se muestra en el esquema 5:

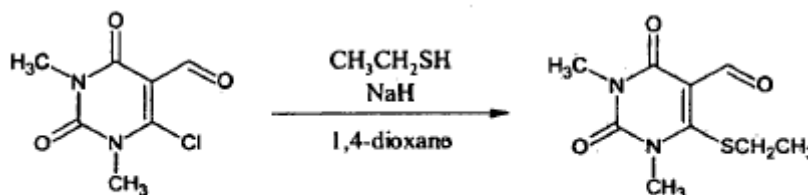


Esquema 5

10

Se añadió carbaldehído a una solución agitada de sodio en alcohol anhidro para proporcionar el derivado de alcoxicarbaldehído apropiado.

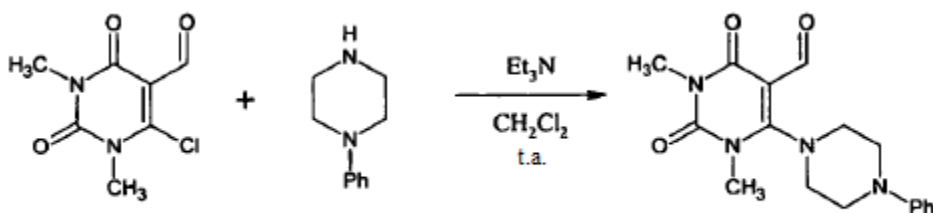
- 15 Un procedimiento para la síntesis de derivados S-alquil o S-aril de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído se ejemplifica en la síntesis de 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído, que se muestra en el Esquema 6:



Esquema 6

Se añadió 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído a una solución agitada de etanotiol en 1,4-dioxano e hidruro de sodio mientras se enfriaba la mezcla de y se agitaba a temperatura ambiente para proporcionar el derivado 6-etiltio apropiado.

- 20 Derivados sustituidos con un ciclo que contiene N en la posición 6 pueden sintetizarse por el método ejemplificado por la síntesis de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído, que se muestra en el Esquema 7:



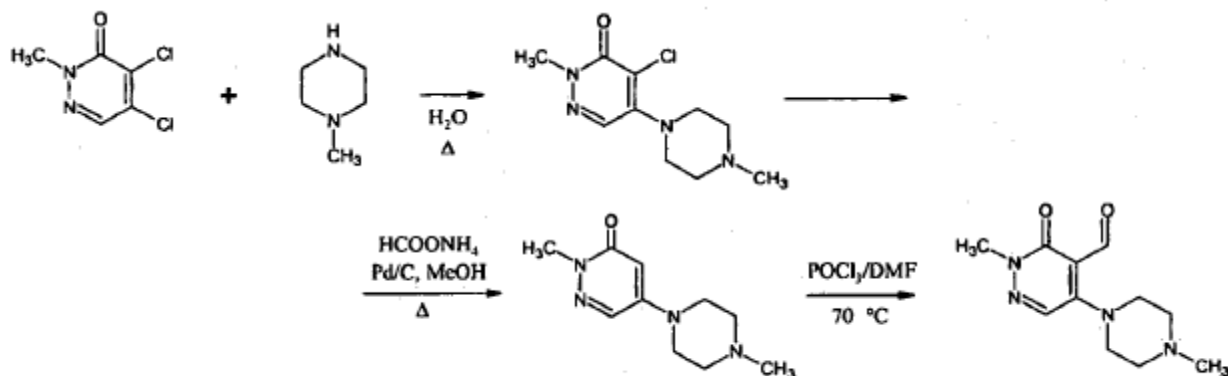
Esquema 7

Una solución del carbaldehído en diclorometano en presencia de trietilamina se enfrió y se trató con *N*-fenilpiperazina para dar el derivado de 6-(4-fenilpiperazin-1-il) apropiado.

Procedimiento E

- 5 Pueden sintetizarse carbaldehídos de piridazinona por uno de los métodos ejemplificados a continuación.

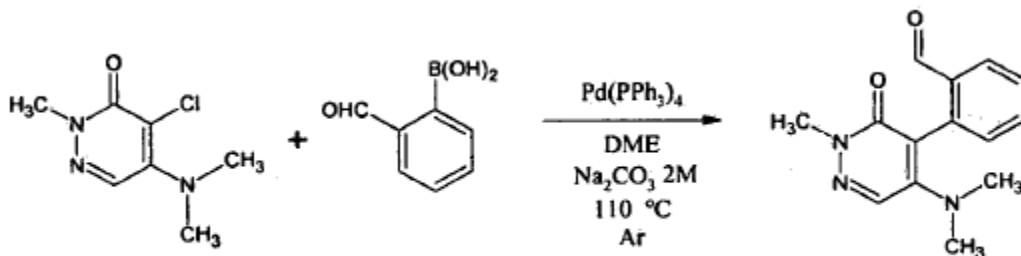
Derivados sustituidos con un ciclo que contiene N en la posición 5 pueden sintetizarse por el método ejemplificado por la síntesis de 2-metil-5-(4-metilpiperazino)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído, que se muestra en el Esquema 8:



Esquema 8

- 10 El producto del título se obtuvo a partir de 4,5-dicloro-2-metilpiridacín-3-(2H)-ona en 3 etapas, en primer lugar tratándolo con 1-metilpiperazina en agua a reflujo, en la segunda etapa eliminando el sustituyente 4-cloro mediante el tratamiento con formiato de amonio en metanol en presencia de Pd/C, y en el último etapa por formilación de Vilsmeier.

- 15 Pueden sintetizarse benzaldehídos de piridazino por el método ejemplificado en la síntesis de 2-[5-(dimetilamino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]benzaldehído, que se muestra en el Esquema 9:



Esquema 9

La reacción de Suzuki de 4-cloro-5-(dimetilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona con ácido 2-formilfenilbórico en dimetoxietano, usando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M como base proporcionó el compuesto del título.

- 20 Los ejemplos siguientes se proporcionan a modo de ilustración y no tienen por objeto limitar el alcance de la presente invención. La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones ejemplificadas, que están pensadas como ilustraciones de aspectos individuales de la invención. De hecho, los expertos en la técnica deducirán varias modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria a

partir de la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Tales modificaciones se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

### Ejemplos

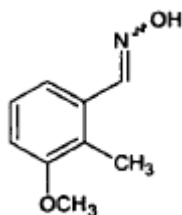
5 Todos los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi o en un microscopio de placa caliente de Kofler y están sin corregir. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron a temperatura ambiente en el disolvente indicado, utilizando la señal  $^2\text{H}$  del disolvente como bloqueo y tetrametilsilano o el disolvente no deuterado residual como patrón interno. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón y todas las constantes de acoplamiento (J) en hercios. Se utilizó el espectrómetro Varian Mercury Plus a 400 MHz o un espectrómetro Varian Unity Plus a 300 MHz. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en Kieselgel 60 (Merck, 0,040-0,063 mm). Los análisis elementales se han llevado a cabo con un aparato Elementar Vario EL III. Para el análisis de TLC en gel de sílice se aplicaron placas 60 F<sub>254</sub> (Merck). Las mezclas de disolventes utilizados para la cromatografía se expresan siempre en una relación v/v. Los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron. Los disolventes se secaron y se destilaron antes de su uso.

15 La síntesis de los compuestos se representa en los esquemas 1-9 anteriores, así como en los siguientes ejemplos, que no deben considerarse limitativos.

I. Tipo 1 de ejemplos de producción - *Síntesis de oximas de benzaldehído (Procedimiento A)*

I.1: Ejemplo 1

Oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído (compuesto 1)



20 Etapa 1: 3-metoxi-2-metilbenzaldehído

La preparación de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído a partir de *m*-anisaldehído está descrita por Comins D. L. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54 (15), 3730 (1989).

Rendimiento: 0,390 g (44%), aceite amarillo pálido.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,54 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 3,90 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 7,08 (dd, 1H, Ar); 7,31 (t, 1H, Ar); 7,43 (dd, 1H, Ar); 10,32 (s, 1H, CHO).

Etapa 2: Oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído (Método A, como una realización preferida del Procedimiento A, Esquema 1) (compuesto 1)

30 A una suspensión agitada y enfriada con hielo de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído (0,269 g, 1,8 mmol) en etanol (15 ml) se añadió una solución de NaOAc·3H<sub>2</sub>O (1,3 eq) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (1,3 eq) en agua (5 ml) gota a gota en 5 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (controlado por TLC). Después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:acetato de etilo (95:5) como eluyente.

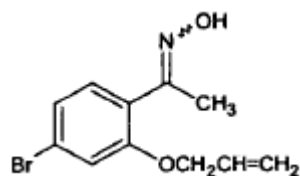
Rendimiento: 0,218 g (74%), cristales blancos. P. f.: 110°C

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,29 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 3,84 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 6,88 (d, 1H, Ar); 7,18 (t, 1H, Ar); 7,30 (d, 1H, Ar); 8,42 (s, 1H, CH); 8,47 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (165,19): C 65,44%; H 6,71%; N 8,48%. Encontrado: C 65,45%; H 6,64%; N 8,45%.

I.2: Ejemplo 2

40 Oxima de 1-[2-(aliloxi)-4-bromofenil]etanona (compuesto 2)



Se siguió el procedimiento descrito en el método A. Se utilizó 1-[2-(aliloxi)-4-bromofenil]etanona (0,088 g, 0,34 mmol, véase en *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15 (12), 4048 -4056) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y n-pentano.

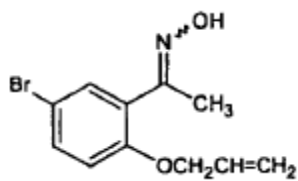
Rendimiento: 0,074 g (79%), cristales blancos. P. f.: 115°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,65 (d, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 5,27 y 5,37 (dd, 2H, =CH<sub>2</sub>); 6,02 (m, 1H, CH); 7,15 (m, 2H, Ar); 7,25 (m, 1H, Ar); 11,13 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> (270,12): C 48,91%; H 4,48%; N 5,19%. Encontrado: C 48,44%; H 4,22%; N 5,11%.

### I.3: Ejemplo 3

Oxima de 1-[2-(aliloxi)-5-bromofenil]etanona (compuesto 3)



Se siguió el procedimiento descrito en el método A. 1-[2-(aliloxi)-5-bromofenil]etanona (0,090 g, 0,35 mmol, véase en *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15 (12), 4048 hasta 4056) se utilizó para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y n-pentano.

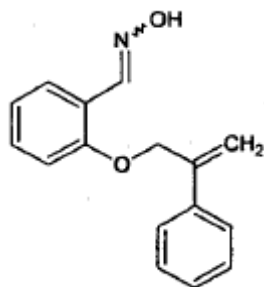
Rendimiento: 0,082 g (87%), cristales blancos. P. f.: 110-111°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,61 (d, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 5,26 y 5,37 (dd, 2H, =CH<sub>2</sub>); 6,02 (m, 1H, CH); 7,03 (d, 1H, Ar); 7,32 (d, 1H, Ar); 7,50 (dd, 1H, Ar); 11,18 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> (270,12): C 48,91%; H 4,48%; N 5,19%. Encontrado: C 48,81%; H 4,16%; N 5,13%.

### I.4: Ejemplo 4

Oxima de 2-[(2-fenilprop-2-en-1-il)oxi]benzaldehído (compuesto 4)



25

Etapas 1: 2-[(2-fenilprop-2-en-1-il)oxi]benzaldehído

Una suspensión de 0,763 g (6,25 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído, 1,009 g (5,12 mmol) de

[1-(bromometil)vinil]benceno y 0,850 g (6,15 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 20 ml de acetona se agitó a temperatura ambiente

durante 48 h. Después de la evaporación a sequedad, se añadió al residuo 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con otros 2 x 20 ml de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con cloroformo como eluyente.

5 Rendimiento: 0,102 g (8%), aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 5,02 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>, *J* = 0,9); 5,48 y 5,63 (q, 1H, =CH<sub>2</sub>, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 0,9); 7,00-7,86 (m, 9H, Ar); 10,39 (s, 1H, CHO).

Etapa 2: Oxima de 2-[(2-fenilprop-2-en-1-il)oxi]benzaldehído (compuesto 4)

10 Se siguió el procedimiento descrito en el método A. Se utilizó 2-[(2-fenilprop-2-en-1-il)oxi]benzaldehído (0,102 g, 0,43 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol en vacío, se añadió agua al residuo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

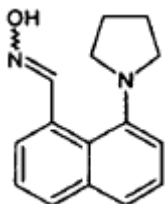
15 Rendimiento: 0,09 g (83%), cristales blancos. P. f.: 61-62°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,95 (s ancho, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,45 y 5,60 (s ancho, 1H, =CH<sub>2</sub>); 6,92-7,76 (m, 9H, Ar); 8,24 (s, 1H, NOH); 8,45 (s, 1H, CHN).

II. Tipo 2 de Ejemplos de Producción - Síntesis de oximas de naftaldehído (Procedimiento B)

II.1: Ejemplo 5

20 Oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído (compuesto 5)



Etapa 1: 8-pirrolidino-1-naftaldehído

25 Se añadió *n*-butil-litio (14,7 ml de una solución 1,7 M en hexano) gota a gota a una solución agitada de 1-(1-naftil)pirrolidina (25,00 mmol, 5,00 g) en éter anhidro (50 ml) a -20°C. en atmósfera de argón. Después de 48 horas una solución de *N,N*-dimetilformamida anhidra (6,2 ml, 75,00 mmol) en éter (10 ml) se añadió gota a gota a -78°C a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó calentar a -20°C durante 4 horas, después se inactivó con una solución de metanol (15 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua (3 x 150 ml) y con salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano como eluyente para dar el aldehído que se  
30 cristalizó en hexano.

Rendimiento: 3,54 g (63%), cristales amarillos. P. f.: 44,1-44,5°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,96 (s, 4H, H-3, H-4 pirrolidina); 2,65-3,45 (ancho, 4H, H-2, H-5 pirrolidina); 7,32 (d, 1H, H-7 Ar, *J* = 7,4); 7,42-7,58 (m, 3H, H-3, H-5, H-6 Ar); 7,62 (d, 1H, H-4 Ar, *J* = 8,2); 7,88 (d, 1H, H-2 Ar, *J* = 8,2); 10,63 (s, 1H, CHO).

35 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (225,28): C 79,97%; H 6,71%; N 6,22%. Encontrado: C 79,77%; H 6,72%, N 6,14%.

Etapa 2: Oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído (compuesto 5)

Se siguió el procedimiento descrito en el método A. Se utilizó 8-pirrolidin-1-il-1-naftaldehído (0,500 g, 2,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

40 Preparación/Purificación: el producto precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y etanol. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

Rendimiento: 0,344 g (65%), cristales amarillos. P. f.: 187,4-188,5°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,88 (s ancho, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> pirrolidina); 2,70 y 3,24 (s ancho, 2H y s ancho, 2H,



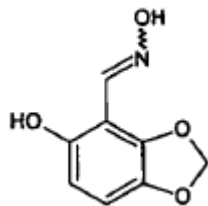
$N(CH_2)_2$  pirrolidina); 7,21-7,23 (m, 1H, H-7); 7,39-7,47 (m, 2H, H-2, H-6); 7,56-7,60 (m, 2H, H-3, H-5); 7,86-7,88 (m, 1H, H-4); 9,08 (s, 1H, HO-N=C-H); 10,81 (1H, s, OH).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_2O$  (240,30): C 74,97%; H 6,71%; N 11,66%. Encontrado: C 75,09%; H 6,66%; N 11,49%.

### 5 III. Tipo 3 de Ejemplos de Producción - Síntesis de oximas de benzodioxol (Procedimiento C)

#### III.1: Ejemplo 6

Oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 6)



Etapa 1: 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

- 10 La preparación de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído a partir de 1,3-benzodioxol-5-ol ha sido descrita por Birch A. M. *et al.*, documento WO1998/9840386.

Rendimiento: 1,00 g (56%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 112-115°C.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 6,07 (s, 2H, O- $CH_2$ -O); 6,37 (d, 1H, Ar); 6,97 (d, 1H, Ar); 10,14 (s, 1H, Ar-OH); 10,42 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $C_8H_6O_4$  (166,13): C 57,84%; H 3,64%. Encontrado: C 57,88%; H 3,39%.

- 15 Etapa 2: Oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 6)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,249 g, 1,50 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y n-pentano.

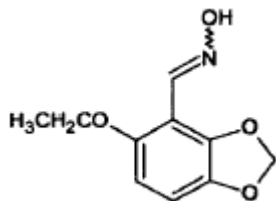
- 20 Rendimiento: 0,231 g (88%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 161-162°C.

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ): 5,97 (s, 2H, O- $CH_2$ -O); 6,29 (d, 1H, Ar); 6,75 (d, 1H, Ar); 8,18 (s, 1H, CH); 9,60 (s, 1H, Ar-OH); 11,45 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para  $C_8H_7NO_4$  (181,15): C 53,04%; H 3,89%, N 7,73%. Encontrado: C 53,09%; H 3,80%; N 7,78%.

#### III.2: Ejemplo 7

- 25 Oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 7)



Etapa 1: 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

- 30 Se añadió en atmósfera de argón a una solución agitada de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,151 g, 0,91 mmol) y  $K_2CO_3$  (1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) de bromuro de etilo (1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h hasta que se había consumido el material de partida (control por TLC). A continuación, la mezcla se vertió en agua con hielo (15 ml). Esta fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1x40 ml, a continuación 2x15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,071 g (40%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 155-156°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,06 (q, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 6,08 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 6,32 (d, 1H, Ar); 6,89 (d, 1H, Ar); 10,40 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (194,18): C 61,85%; H 5,19%. Encontrado: C 61,61%; H 5,49%.

5 Etapa 2: Oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 7)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,090 mg, 0,46 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y n-pentano.

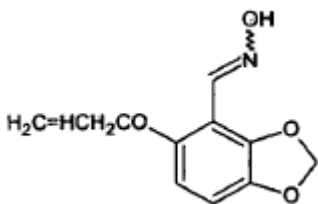
10 Rendimiento: 0,075 g (77%), cristales amarillos. P. f.: 161-164°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,98 (q, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 6,04 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 6,31 (d, 1H, Ar); 6,73 (d, 1H, Ar); 8,47 (s, 1H, CH); 9,62 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (209,19): C 57,41%; H 5,30%; N 6,70%. Encontrado: C 57,30%; H 4,93%; N 6,69%.

15 III.3: Ejemplo 8

Oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 8)



Etapa 1: 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

- 20 A una solución agitada de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,166 g, 1,00 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadió bromuro de alilo (1,00 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h hasta que se consumió el material de partida (controlado por TLC). A continuación, la mezcla se vertió sobre hielo-agua (15 ml). La fase acuosa se separó por filtración, el producto precipitado se lavó con agua y n-heptano y se secó para dar cristales analíticamente puros.

Rendimiento: 0,148 g (80%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 102-103°C.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,57 (dt, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,32 (dq, 1H, =CH<sub>2</sub> cis); 5,43 (dq, 1H, =CH<sub>2</sub> trans); 6,06 (ddt, 1H, CH); 6,10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6,34 (d, 1H, Ar); 6,90 (d, 1H, Ar); 10,42 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (206,19): C 64,07%; H 4,89%. Encontrado: C 64,20%; H 5,23%.

Etapa 2: Oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 8)

- 30 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,090 mg, 0,43 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano:acetato de etilo (2:1) como eluyente.

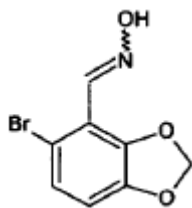
Rendimiento: 0,078 g (81%), cristales amarillos. P. f.: 166-167°C.

- 35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,50 (dt, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,29 (dq, 1H, =CH<sub>2</sub> cis); 5,40 (dq, 1H, =CH<sub>2</sub> trans); 6,03 (ddt, 1H, CH); 6,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6,33 (d, 1H, Ar); 6,73 (d, 1H, Ar); 8,49 (s, 1H, NCH); 9,60 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (221,21): C 59,73%; H 5,01%; N 6,33%. Encontrado: C 59,80%; H 4,78%, N 6,21%.

III.4: Ejemplo 9

- 40 Oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 9)



Se siguió el procedimiento descrito en el Método A. Se utilizó 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (2,00 g, 8,50 mmol, disponible en el mercado, p. ej. de Aldrich, para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua.

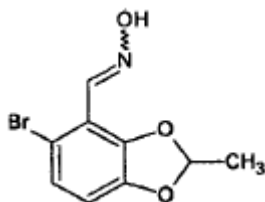
Rendimiento: 2,02 g (95%), cristales blancos. P. f.: 239-240°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 6,13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6,90 y 7,15 (d, 2H, protones aromáticos,  $J = 8,2$ ); 8,18 (s, 1H, CHN); 11,73 (s, 1H, NOH).

Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>3</sub> (244,04): C 39,37%, H 2,48%, N 5,74%. Encontrado: C 39,37%, H 2,25%, N 5,65%.

### III.5: Ejemplo 10

Oxima de 5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 10)



Etapa 1: (R,S)-5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol

15 La preparación de 5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol a partir de catecol la ha descrito Lynch G. S. *et al.*, documento WO1994/9402475.

5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

Se añadió gota a gota (R,S)-5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol (5,00 g, 23,25 mmol) en atmósfera de argón a una solución agitada de diisopropilamida de litio (13 ml, 2 M en THF/heptano/etilbenceno) en THF anhidro (70 ml) a -78°C a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de -70°C. La solución resultante se agitó durante 15 min a -78°C, y a continuación se añadió N,N-dimetilformamida (2,25 ml, 29,06 mmol) a la solución. A continuación, se agitó durante 15 min, y se retiró el baño de enfriamiento a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, en una pequeña porción de agua (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1M (2x50 ml) y con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se purificó por cristalización en n-hexano.

Rendimiento: 0,890 g (16%), cristales amarillos. P. f.: 81,8-85,1°C.

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,76 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 4,8$ ); 6,47 (q, 1H, H-2); 6,79 (d, 1H, H-7,  $J = 8,4$ ); 7,07 (d, 1H, H-6,  $J = 8,4$ ); 10,28 (s, 1H, CHO).

30 Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub> (243,05): C 44,47%; H 2,90%. Encontrado: C 44,20%; H 2,66%.

Etapa 2: Oxima de 5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 10)

Se siguió el procedimiento descrito en el método A. Se utilizó 5-bromo-2-metil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,500 g, 2,05 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, se separaron por filtración los cristales precipitados. El producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de acetona y agua (2:1).

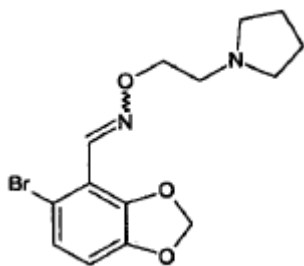
Rendimiento: 0,289 g (55%), cristales blancos. P. f.: 208,0 a 208,9°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,62 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 5,1$ ); 6,47 (q, 1H, H-2); 6,84 (d, 1H, H-7,  $J = 8,4$ ); 7,12 (d, 1H, H-6,  $J = 8,4$ ); 8,18 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,77 (1H, s, OH).

Análisis calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}_3$  (258,07): C 41,89%; H 3,12%; N 5,43%. Encontrado: C 41,37%; H 2,76%; N 5,42%.

### 5 III.6: Ejemplo 11

1-(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)-N-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]metanimina (compuesto 11)



A una solución agitada de oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,244 g, 1 mmol) en DMF anhidra (15 ml), se añadieron 1-(2-cloroetil)pirrolidina (0,207 g, 1,22 mmol) y NaH (0,138 g, 3,45 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 80°C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con metanol (4 ml). Después de la evaporación del disolvente al vacío, se añadió agua (25 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con diclorometano (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:acetato de etilo (10: 1) como eluyente. Después del aislamiento del material de partida sin reaccionar, el eluyente se cambió por acetato de etilo: isopropanol:cc.  $\text{NH}_3$  (9:1:0,5). El producto en bruto se digirió con agua.

Rendimiento: 0,083 g (24%), polvo blanco parduzco. P. f. 68,5-70,0°C

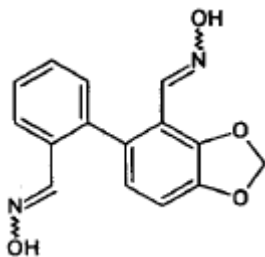
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,82 (m, 4H); 2,64 (m, 4H); 2,87 (t, 2H); 4,39 (t, 2H); 6,09 (s, 2H); 6,67 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 8,43 (s, 1H).

20 Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$  (341,20): C 49,28%; H 5,02%; N 8,21%. Encontrado: C 49,16%; H 4,91%; N 8,11%.

### III.7: Ejemplo 12

Oxima de 5- {2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 12)

25 Etapa 1: 5-(2-formilfenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (Método B, como una realización preferida del procedimiento C, Esquema 4)



A una solución de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,458 g, 2,00 mmol) en dimetoxietano anhidro se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5% mol, 0,10 mmol), 2,5 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M y ácido 2-formilfenilbórico (0,450 g, 3,00 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida (controlado por TLC). A continuación, la mezcla se vertió sobre hielo-agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente.

35 Rendimiento: 0,400 g (79%), cristales de color rosa. P. f.: 76-78°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,24 (AB, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 1,1); 6,76 (d, 1H, Ar, J = 7,8); 7,05 (d, 1H, Ar, J = 7,8); 7,31-7,34 (m, 1H, Ar); 7,54-7,59 (m, 1H, Ar); 7,61-7,67 (m, 1H, Ar); 8,00-8,05 (m, 1H, Ar); 9,80 (s, 1H, CHO); 9,90 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (254,24): C 70,86%; H 3,96%. Encontrado: C 70,87%; H 3,92%.

5 Etapa 2: Oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 12)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-(2-formilfenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,350 g, 1,38 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, se añadió el agua residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización (dos veces) en una mezcla de etanol y agua (4:1).

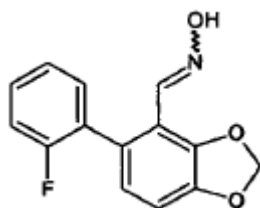
Rendimiento: 0,114 g (29%), cristales de color rosa. P. f.: 227-229°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 6,15+6,17 (AB, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 1,0); 6,67 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 6,99 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 7,17-7,23 (m, 1H, Ar); 7,40-7,45 (m, 2H, Ar); 7,46 (s, 1H, OH-N=C-H); 7,64 (s, 1H, OH-NH=C-H); 7,83-7,88 (m, 1H, Ar); 11,30 (s, 1H, OH); 11,39 (s, 1H, OH).

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (284,27): C 63,38%; H 4,25%; N 9,85%. Encontrado: C 63,30%; H 4,14%; N 9,73%.

III.8: Ejemplo 13

20 Oxima de 5-(2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 13)



Etapa 1: 5-(2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método B*. Se utilizaron 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,458 g, 2,00 mmol) y ácido 2-fluorofenilbórico (0,420 g, 3,00 mmol) para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano:acetato de etilo (4: 1) como eluyente.

Rendimiento: 0,453 g (93%), cristales amarillos. P. f.: 84-86°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,83 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 7,05 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 7,11-7,17 (m, 1H, Ar); 7,20-7,33 (m, 2H, Ar); 7,36-7,43 (m, 1H, Ar); 9,82 (d, 1H, CHO, J = 2,9).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>3</sub> (244,22): C 68,85%; H 3,71%. Encontrado: C 68,91%; H 3,53%.

30 Etapa 2: Oxima de 5-(2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 13)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-(2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,350 g, 1,43 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, se añadió agua al residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización (dos veces) en una mezcla de etanol y agua (4:1).

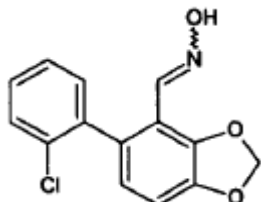
Rendimiento: 0,180 g (49%), cristales blancos. P. f.: 197-198°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 6,15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,78 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 7,00 (d, 1H, Ar, J = 8,0); 7,24-7,34 (m, 3H, Ar); 7,42-7,49 (m, 1H, Ar); 7,66 (d, 1H, OH-N=C-H, J = 2,2); 11,38 (s, 1H, OH).

Análisis calculado para  $C_{14}H_{10}FNO_3$  (259,23): C 64,87%; H 3,89%; N 5,40%. Encontrado: C 64,82%; H 3,65%; N 5,34%.

### III.9: Ejemplo 14

#### 5 Oxima de 5-(2-clorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 14)



#### Etapa 1: 5-(2-clorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método B*. Se utilizaron 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,458 g, 2,00 mmol) y ácido 2-clorofenilbórico (0,469 g, 3,00 mmol) para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,420 g (81%), cristales amarillos. P. f.: 84-86°C.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): 6,20 (AB, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 1,2$ ); 6,76 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 7,04 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 7,28-7,40 (m, 3H, Ar); 7,44-7,49 (m, 1H, Ar); 9,69 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $C_{14}H_9ClO_3$  (260,67): C 64,51%; H 3,48%. Encontrado: C 64,37%; H 3,30%.

#### 15 Etapa 2: Oxima de 5-(2-clorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 14)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-(2-clorofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,350 g, 1,34 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, se añadió agua al residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización (dos veces) en una mezcla de etanol y agua (4:1).

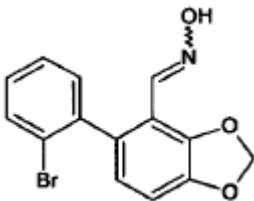
Rendimiento: 0,079 g (21%), cristales blancos. P. f.: 182-183°C.

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ): 6,15 (AB, 2H,  $CH_2$ ,  $J = 1,0$ ); 6,69 (d, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 7,00 (d, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 7,29-7,33 (m, 1H, Ar); 7,39-7,46 (m, 2H, Ar); 7,51 (s, 1H, OH-N=C-H); 7,53-7,57 (m, 1H, Ar); 11,37 (s, 1H, OH).

25 Análisis calculado para  $C_{14}H_{10}ClNO_3$  (275,69): C 60,99%; H 3,66%; N 5,08%. Encontrado: C 61,41%; H 3,42%; N 5,03%.

### III.10: Ejemplo 15

#### Oxima de 5-(2-bromofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 15)



30

#### Etapa 1: 5-(2-bromofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método B*. Se utilizaron 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (1,15 g, 5,00 mmol) y ácido 2-bromofenilbórico (1,10 g, 5,50 mmol) para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,900 g (59%), cristales amarillos. P. f.: 89-91°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,21 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 1,4$ ); 6,73 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 7,04 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 7,25-7,33 (m, 2H, Ar); 7,36-7,41 (m, 1H, Ar); 7,63-7,69 (m, 1H); 9,68 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_3$  (305,12): C 55,11%; H 2,97%. Encontrado: C 56,53%; H 2,85%.

5 Etapa 2: Oxima de 5-(2-bromofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (compuesto 15)

Se siguió el procedimiento descrito en el *Método A*. Se utilizó 5-(2-bromofenil)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (0,350 g, 1,15 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad, se añadió el agua residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización (dos veces) en una mezcla de etanol y agua (4:1).

Rendimiento: 0,139 g (38%), cristales amarillos. P. f.: 168-169°C.

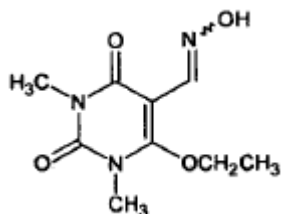
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 6,15 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,4$ , 1,0); 6,66 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 6,99 (d, 1H, Ar,  $J = 8,0$ ); 7,28-7,33 (m, 1H, Ar); 7,33-7,37 (m, 1H, Ar); 7,43-7,48 (m, 1H, Ar); 7,49 (s, 1H, OH-N=C-H); 7,70-7,74 (m, 1H, Ar); 11,37 (s, 1H, OH).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$  (320,14): C 52,52%; H 3,15%; N 4,38%. Encontrado: C 52,66%; H 2,97%; N 4,35%.

20 IV. Tipo 4 de Ejemplos de Producción - *Síntesis de oximas de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (Procedimiento D)*

IV.1: Ejemplo 16

Oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 16)



25 Etapa 1: 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (*Método C, como una realización preferida del Procedimiento D, Esquema 5*)

A una solución agitada de sodio (3,82 mmol) en etanol (3,8 ml) en atmósfera de argón a 5-7°C, se añadió 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (2,67 mmol) (*Tetrahedron Lett.* 1993, 34 (51), 8213-8216). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 h. a continuación se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se agitó en una mezcla de hielo-agua (40 ml) y acetato de etilo (20 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,203 g (36%), cristales blancos. P. f.: 110-111°C.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,50 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,38 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,44 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 4,54 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ ); 10,08 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  (212,20): C 50,94%; H 5,70%; N 13,20%. Encontrado: C 49,89%; H 5,30%, N 13,14%.

Etapa 2: Oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 16)

40 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,386 g, 1,82 mmol) para obtener el compuesto del título.

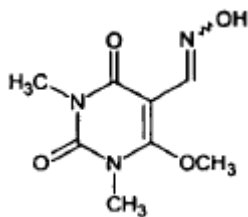
Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y n-pentano.

Rendimiento: 0,256 g (62%), cristales blancos. P. f.: 115°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,34 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,17 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,29 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,89 (s, 1H, CH); 11,02 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (227,22): C 47,57%; H 5,77%; N 18,49%. Encontrado: C 47,49%; H 5,66%; N 18,34%.

#### IV.2: Ejemplo 17



10

Etapa 1: 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método C*. Se utilizaron 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,270 g, 1,33 mmol) y metanol para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente.

15 Rendimiento: 0,089 g (34%), cristales blancos. P. f.: 105-107°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,38 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,44 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,25 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 10,08 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (198,18): C 48,48%; H 5,09%, N 14,14%. Encontrado: C 48,43%; H 5,40%; N 13,93%.

Etapa 2: Oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 17)

20 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,125 g, 0,63 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:metanol (95:5) como eluyente.

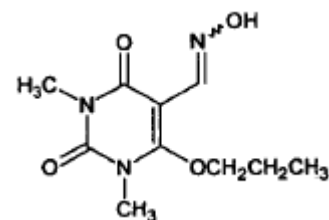
25 Rendimiento: 0,090 g (67%), cristales blancos. P. f.: 127-128°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,17 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,29 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 7,90 (s, 1H, CH); 11,09 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (213,19): C 45,07%; H 5,20%; N 19,71%. Encontrado: C 44,46%; H 5,07%; N 19,20%.

#### 30 IV.3: Ejemplo 18

Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 18)



Etapa 1: 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método C*. Se utilizaron 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-



tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,270 g, 1,33 mmol) y propanol para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo (1:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,118 g (40%), cristales blancos. P. f.: 57-58°C.

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,04 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,88 (sx, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,38 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,45 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 4,43 (t, 2H, O- $\text{CH}_2$ ); 10,06 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (226,23): C 53,09%; H 6,24%; N 12,38%. Encontrado: C 53,04%; H 7,02%; N 12,42%.

Etapa 2: Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 18)

10 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,110 g, 0,48 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:metanol (9:1) como eluyente.

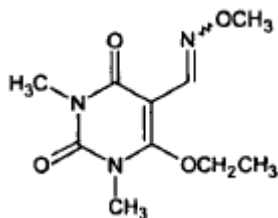
Rendimiento: 0,086 g (73%), cristales blancos. P. f.: 119-120°C.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0,95 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,76 (sx, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,17 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,30 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 4,10 (t, 2H, O- $\text{CH}_2$ ); 7,88 (s, 1H, CH); 11,05 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  (241,24): C 49,79%; H 6,27%; N 17,42%. Encontrado: C 49,33%; H 6,10%; N 17,08%.

#### 20 IV.4: Ejemplo 19

O-metiloxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 19)



25 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizaron 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (Ejemplo 16, etapa 1) (0,168 g, 0,79 mmol) e hidrócloruro de metoxiamina (0,087 g, 1,04 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

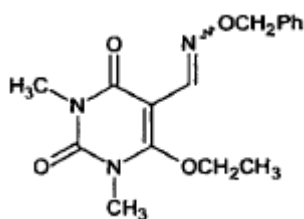
Rendimiento: 0,154 g (81%), cristales blancos. P. f.: 108-109°C.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,38 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,17 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,31 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,83 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 4,22 (q, 2H, O- $\text{CH}_2$ ); 7,97 (s, 1H, CH).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  (241,24): C 49,79%; H 6,27%; N 17,42%. Encontrado: C 49,99%; H 6,34%; N 17,47%.

#### 35 IV.5: Ejemplo 20

O-benciloxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 20)



Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizaron 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,074 mg, 0,35 mmol) (Ejemplo 16, etapa 1) y hidrocloreuro de *O*-bencil-hidroxilamina (0,073 mg, 0,46 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 5 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y *n*-pentano.

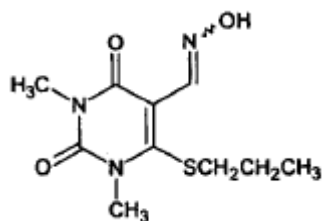
Rendimiento: 0,102 g (93%), cristales blancos. P. f.: 93-94°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,21 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,27 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,05 (q, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 5,10 (s, 2H, N-CH-Ar); 7,27-7,39 (m, 5H, Ar); 8,06 (s, 1H, CH).

- 10 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (317,34): C 60,56%; H 6,03%; N 13,24%. Encontrado: C 60,07%; H 5,86%; N 13,10%.

#### IV.6: Ejemplo 21

Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 21)



15

Etapa 1: 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (*Método D*, como una realización preferida del Procedimiento D, Esquema 6)

- A una solución agitada de propano-1-tiol (2,30 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml), se añadió NaH (2,30 mmol) en atmósfera de argón. A la mezcla, se añadió a 5-8°C en una porción una solución de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (controlado por TLC). A continuación, la mezcla se vertió en agua con hielo (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

- 25 Rendimiento: 0,160 g (39%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 53-55°C.

$^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,69 (sx, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,02 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 3,40 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 10,19 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (242,29): C 49,57%; H 5,82%; N 11,56%. Encontrado: C 49,22%; H 6,33%; N 11,72%.

- 30 Etapa 2: Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 21)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,144 g, 0,60 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y *n*-pentano.

- 35 Rendimiento: 0,106 g (69%), cristales blancos. P. f.: 161-162°C.

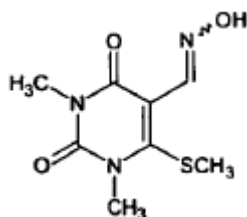
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,54 (sx, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,89 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 3,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H,

N-CH<sub>3</sub>); 8,00 (s, 1H, CH); 11,29 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (257,31): C 46,68%; H 5,88%; N 16,33%. Encontrado: C 46,49%; H 5,54%; N 16,32%.

#### 5 IV.7: Ejemplo 22

Oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 22)



Etapa 1: 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

- 10 Se siguió el procedimiento descrito en el *método D*. Se utilizaron 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,404 g, 2,00 mmol) y tiometóxido de sodio (0,154 g, 2,20 mmol en 4 ml de 1,4-dioxano) para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por lavado con *n*-pentano.

Rendimiento: 0,302 g (70%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 104°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,58 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>); 3,38 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 10,16 (s, 1H, CHO).

- 15 Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (214,24): C 44,85%; H 4,70%; N 13,08%. Encontrado: C 44,80%; H 4,82%; N 13,05%.

Etapa 2: Oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 22)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,546 g, 2,55 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 20 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:metanol (9:1) como eluyente.

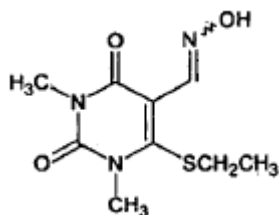
Rendimiento: 0,443 g (76%), cristales blancos. P. f.: 165°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,43 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>); 3,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,98 (s, 1H, CH); 11,29 (s, 1H, N-OH).

- 25 Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (229,26): C 41,91%; H 4,84%; N 18,33%. Encontrado: C 41,55%; H 4,83%; N 18,00%.

#### IV.8: Ejemplo 23

Oxima de 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 23)



30

Etapa 1: 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método D*. Se utilizaron 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,303 g, 1,50 mmol) y etanotiol para obtener el compuesto del título. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

Rendimiento: 0,102 g (30%), cristales blancos. P. f.: 72°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,06 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,38 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 10,18 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (228,27): C 47,36%; H 5,30%; N 12,27%. Encontrado: C 47,24%; H 5,35%; N 12,20%.

5 Etapa 2: Oxima de 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 23)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,200 g, 0,87 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y *n*-pentano.

10 Rendimiento: 0,097 g (40%), cristales blancos. P. f.: 161-163°C.

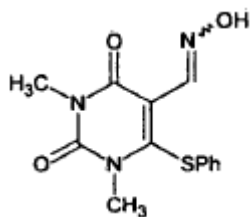
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,93 (q, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 3,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 8,00 (s, 1H, CH); 11,29 (s, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (243,28): C 44,43%; H 5,39%; N 17,27%. Encontrado: C 44,18%; H 5,24%; N 16,93%.

15

IV.9: Ejemplo 24

Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 24)



Etapa 1: 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

20 Se siguió el procedimiento descrito en el *método D*. Se utilizaron 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (1,50 g, 7,40 mmol) y bencenotiol para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió al residuo de acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x40 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de etanol y éter dietílico (1:1).

25 Rendimiento: 0,612 g (30%), cristales de color crema. P. f.: 132,4 a 133,5°C (descomp.).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,21 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,27 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,30-7,55 (m, 5H, fenilo); 10,02 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (276,31): C 56,51%; H 4,38%; N 10,14%. Encontrado: C 56,30%; H 4,07%; N 10,08%.

Etapa 2: Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 24)

30 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,400 g, 1,44 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavó con agua y etanol. El producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de alcohol isopropílico y agua (20:1).

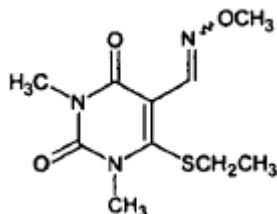
Rendimiento: 0,195 g (45%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 151,7-152,5°C.

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,22 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,24 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 7,45-7,30 (m, 5H, fenilo); 7,99 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,45 (1H, s, OH).

Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (291,32): C 53,60%; H 4,50%; N 14,42%. Encontrado: C 53,57%; H 4,21%; N 14,37%.

## IV.10: Ejemplo 25

O-metiloxima de 6-(etilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 25)



- 5 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizaron 6-(etilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (Ejemplo 23, etapa 1) (0,148 mg, 0,65 mmol) e hidrocloreto de metoxiamina (0,072 mg, 0,86 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

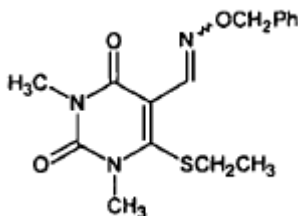
Rendimiento: 0,130 g (78%), cristales blancos. P. f.: 74-75°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,20 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,94 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,84 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 8,08 (s, 1H, CH).

- 15 Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (257,31): C 46,68%; H 5,88%; N 16,33%. Encontrado: C 46,81%; H 5,80%; N 16,32%.

## IV.11: Ejemplo 26

O-benciloxima de 6-(etilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 26)



- 20 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizaron 6-(etilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (Ejemplo 23, etapa 1) (0,070 mg, 0,30 mmol) e hidrocloreto de *O*-bencil-hidroxiilamina (0,063 mg, 0,40 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación, los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente.

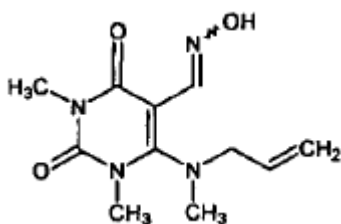
Rendimiento: 0,079 g (78%), cristales blancos. P. f.: 76°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,86 (q, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 3,18 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,56 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 5,12 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ar); 7,28-7,43 (m, 5H, Ar); 8,15 (s, 1H, CH).

- 30 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (333,41): C 57,64%; H 5,74%; N 12,60%. Encontrado: C 57,62%; H 5,48%; N 12,61%.

## IV.12: Ejemplo 27

Oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 27)



Etapa 1: 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

A una solución agitada de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,500 g, 2,47 mmol) y trietil-amina (0,52 ml, 3,71 mmol) en etanol anhidro (10 ml), se añadió N-metilprop-2-en-1-amina (0,36 ml, 3,71 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. Después de la evaporación del disolvente en vacío, se añadió agua (15 ml) al residuo oleoso de color amarillo, y la mezcla se extrajo con diclorometano (4x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de ciclohexano: alcohol isopropílico (4:1).

10 Rendimiento: 0,330 g (55%), cristales de color crema. P. f.: 81,6-83,5°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,89 (s, 3H, N(6)CH<sub>3</sub>); 3,35 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,41 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,78 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, J = 3,4); 5,20-5,40 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,65-5,75 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 9,95 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (237,25): C 55,69%; H 6,37%; N 17,71%. Encontrado: C 55,58%; H 6,09%; N 17,65%.

15 Etapa 2: Oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 27)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,120 g, 0,50 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de etanol y agua (2:1).

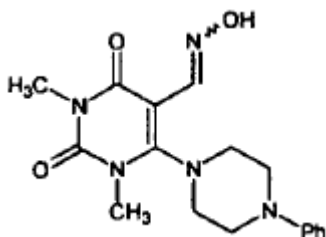
Rendimiento: 0,022 g (55%), cristales blancos. P. f.: 95,5-97,1°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,61 (s, 3H, N(6)CH<sub>3</sub>); 3,16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,32 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,54 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, J = 6,4); 5,05-5,15 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,70-5,90 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 7,88 (s, 1H, HO-N=C-H); 10,98 (s, 1H, OH).

25 Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> × 0,5 H<sub>2</sub>O (261,27): C 50,57%, H 6,56%, N 21,44%. Encontrado: C 49,83%, H 7,12%, N, 21,02%.

#### IV.13: Ejemplo 28

Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 28)



30

Etapa 1: 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído

A una solución agitada y enfriada con hielo de 6-cloro-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,600 g, 2,96 mmol) y trietil-amina (0,45 ml, 3,26 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió gota a gota, una solución de N-fenilpiperazina (0,49 ml, 3,26 mmol) en diclorometano (10 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (3,5 h, controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua (3x10 ml), y la fase orgánica se secó sobre 20, MgS<sub>4</sub>.

anhidro. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto oleoso de color marrón se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de diclorometano:acetato de etilo (1:1) como eluyente y se cristalizó en etanol.

Rendimiento: 0,710 g (73%), cristales de color naranja. P. f.: 167,2-168,5°C.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,33-3,35 (m, 4H, N-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 3,36 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,43-3,45 (m, 4H, N-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 3,51 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 6,94-6,97 (m, 3H, Ar); 7,28-7,33 (m, 2H, Ar); 10,0 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  (328,36): C 62,18%, H 6,14%, N 17,06%. Encontrado: C 61,93%, H, 6,02%, N 16,95%.

- 10 Etapa 2: Oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (compuesto 28)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó como material de partida 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (0,400 g, 1,20 mmol).

Preparación/purificación: los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con agua y etanol. El producto en bruto se purificó por cristalización en una mezcla de etanol y agua (4:1).

- 15 Rendimiento: 0,153 g (37%), cristales blancos. P. f.: 173,4-174,3°C.

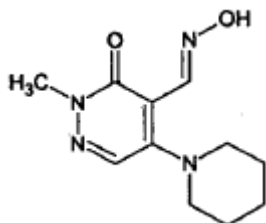
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,07-3,14 (m, 4H, N( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 3,16 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,30-3,37 (m, 4H, N( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 6,75-6,83 (m, 1H, H-4 fenil); 6,90-7,10 (m, 2H, H-2, H-6 fenil); 7,20-7,30 (m, 2H, H-3, H-5 fenil); 7,92 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,10 (1H, s, OH).

- 20 Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$  (343,38): C 59,46%, H, 6,16%, N 20,40%. Encontrado: C 59,11%, H 5,97%, N 20,13%.

#### V. Tipo 5 de Ejemplos de Producción - Síntesis de oximas de piridazinona (Procedimiento E)

V.1: Ejemplo 29

Oxima de *E*-2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (Compuesto 29)



25

Etapa 1: 2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído

- Una solución de 2-metil-5-(piperidin-1-il) piridazin-3(2H)-ona [F. Farina, M. V. Martín y A. Tito, *An. Quim.*, 77, 188-195 (1981)] (1,35 g, 7 mmol) en DMF anhidra (23,3 ml) se enfrió a 5°C, a continuación se añadió gota a gota una solución de  $\text{POCl}_3$  (1,44 ml, 15,4 mmol) en DMF anhidra (3,5 ml). Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se elevó la temperatura a 70°C y se continuó la agitación durante 75 min. Después de enfriar, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con hielo picado (15 g). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con NaOH acuoso. A continuación, se extrajo con diclorometano (4x40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El material volátil residual se eliminó a  $10^{-2}$  mbar para dejar un residuo oleoso que se solidificó lentamente en almacenamiento en un refrigerador.

Rendimiento: 1,35 g (87%), material similar a la cera amarillo-anaranjado. P. f.: 78-79°C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,70-1,74 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 3,39-3,42 (m, 4H, N $\text{CH}_2$ ); 3,64 (s, 3H, N $\text{CH}_3$ ); 7,69 (s, 1H, H-6); 10,16 (s, 1H, CHO).

- 40 Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (221,26): C 59,71%, H 6,83%, N 18,99%. Encontrado: C 59,80%, H 6,83%, N 18,81%.

Etapa 2: Oxima de *E*-2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 29)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (663 mg, 3,00 mmol) para obtener el compuesto del título. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que el material de partida se consumió completamente (aprox. 3 h; seguimiento por TLC: diclorometano:metanol (9:1)).

- 5 Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. Después de la adición de agua, el pH se ajustó a 7-8 con amoníaco. La mezcla se extrajo exhaustivamente con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El producto en bruto (que contiene una mezcla *E/Z*) se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar el isómero *E* puro.

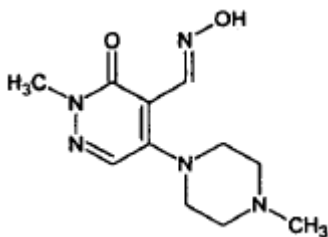
Rendimiento: 326 mg (46%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 170-171°C.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,60-1,70 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 3,18-3,23 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,73 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,65 (s, 1H, H-6); 8,06 (s, 1H, HO-N=C-H; presenta NOE en irradiación a 11,31 ppm); 11,31 (s ancho, 1H, N-OH).

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  (236,28): C 55,92%, H 6,83%, N 23,71%. Encontrado: C 56,12%, H 6,80%, N 23,68%.

- 15 V.2: Ejemplo 30

Oxima de *E*-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 30)



Etapa 1: 4-cloro-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)piridazin-3(2*H*)-ona

- 20 Una mezcla de 4,5-dicloro-2-metilpiridacín-3(2*H*)-ona [S.-F. Chen y R. P. Panzica, *J. Org. Chem.*, 46, 2467-2473 (1981)] (8,95 g, 50 mmol) y 1-metilpiperazina (12,5 g, 125 mmol) en agua (150 ml) se calentó a reflujo durante 30 h. Después de enfriar, se eliminaron alrededor de dos tercios del disolvente a presión reducida y la mezcla se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. A continuación, se extrajo con diclorometano (4x40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por recrystalización en etanol (95%).

- 25 Rendimiento: 7,97 g (66%), cristales incoloros. P. f.: 132-133°C.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,31 (s, 3H, piperazina  $\text{NCH}_3$ ); 2,50-2,53 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3,36-3,39 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3,72 (s, 3H, piridazina  $\text{NCH}_3$ ); 7,55 (s, 1H, H-6).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$  (242,71): C 49,49%, H 6,23%, N 23,08%. Encontrado: C 49,63%, H 6,33%, N 22,84%.

- 30 Etapa 2: 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)piridazin-3(2*H*)-ona

- 35 A una mezcla de 4-cloro-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)piridazin-3(2*H*)-ona (4,85 g, 20 mmol) y 10% de catalizador Pd/C (1,14 g) en metanol (100 ml) se añadió formiato de amonio (2,90 g, 46 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de argón con seguimiento por TLC (diclorometano:metanol (9:1)). Se añadieron porciones adicionales de formiato de amonio hasta que se consumió completamente el material de partida. El catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (4x40 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por recrystalización en acetato de etilo:éter de petróleo.

Rendimiento: 2,57 g (62%), cristales incoloros. P. f.: 127-128°C.

- 40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,31 (s, 3H, piperazina  $\text{NCH}_3$ ); 2,46-2,49 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3,26-3,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3,66 (s, 3H, piridazina  $\text{NCH}_3$ ); 5,88 (d, 1H, H-4,  $J = 2,7$ ); 7,60 (d, 1H, H-6,  $J = 2,7$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$  (208,27): C 57,67%, H 7,74%, N 26,90%. Encontrado: C 57,88%, H 7,94%, N 26,85%.



## Etapa 3: 2-metil-5-(4-metilpiperazino)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído

Una solución de 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il) piridazin-3(2*H*)-ona (416 mg, 2 mmol) en DMF anhidra (6,7 ml) se enfrió a 5°C, a continuación se añadió gota a gota una solución de POCl<sub>3</sub> (0,41 ml, 4,4 mmol) en DMF anhidra (1 ml). Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la temperatura se elevó a 70°C y se continuó la agitación durante 75 min. Después del enfriamiento, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y el residuo se trató con hielo picado (15 g). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con NaOH acuoso. A continuación se extrajo con diclorometano (4x40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El material volátil residual se eliminó a 10<sup>-2</sup> mbar para dejar un residuo oleoso que se solidificó lentamente en almacenamiento en un refrigerador.

10 Rendimiento: 376 mg (80%), material amarillenta como la cera. P. f.: 85-102°C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,32 (s, 3H, piperazina NCH<sub>3</sub>); 2,55-2,59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,47-3,50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,67 (s, 3H, piridazina NCH<sub>3</sub>); 7,69 (s, 1H, H-6), 11,20 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (236,28): C 55,92%, H 6,83%, N 23,71%. Encontrado: C 55,91%, H, 6,97%, N 23,30%.

15 Etapa 4: Oxima de *E*-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 30)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-metil-5-(4-metilpiperazino)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (472 mg, 2,00 mmol) para obtener el compuesto del título. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que el material de partida se consumió completamente (aproximadamente 3 h; seguimiento por TLC: diclorometano: metanol (9:1)).

20 Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad. Después de la adición de agua; el pH se ajustó a 7-8 con amoníaco. La mezcla se extrajo exhaustivamente con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto (que contiene una mezcla *E/Z*) se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar el isómero *E* puro.

Rendimiento: 240 mg (48%), cristales incoloros. P. f.: 168-169°C.

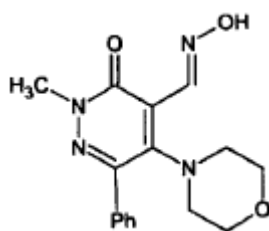
25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,35 (s, 3H, piperazina NCH<sub>3</sub>); 2,54-2,57 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,33-3,36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,72 (s, 3H, piridazina NCH<sub>3</sub>); 7,65 (s, 1H, H-6); 8,25 (s, 1H, HO=N=C-H; presenta NOE en irradiación a 11,65 ppm); 11,65 (s ancho, 1H, N-OH).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (251,29): C 52,58%, H 6,82%, N 27,87%. Encontrado: C 52,67%, H 6,72%, N 27,73%.

30

V.3: Ejemplo 31

Oxima de *E*-2-metil-5-morfolino-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 31)



Etapa 1: 2-metil-5-morfolino-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído

35 La preparación de 2-metil-5-morfolino-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído a partir de 5-cloro-2-metil-6-fenilpiridazin-3 (2*H*)-ona está descrita por Dajka-Halász B. *et al.*, *ARKIVOC* 2008 (iii), 102-126.

Etapa 2: Oxima de 2-metil-5-morfolino-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 31)

40 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-metil-5-morfolino-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (0,500 g, 1,67 mmol) para obtener el compuesto del título. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

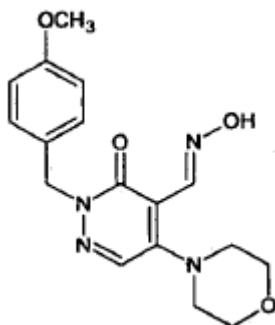
Rendimiento: 0,208 g (35%), cristales amarillos. P. f.: 182,4 a 183,2°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,72 (t, 4H, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> morfolino, *J* = 4,8); 3,36 (t, 4H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> morfolino, *J* = 5,2); 3,61 (s, 3H, N(2)CH<sub>3</sub>); 7,55-7,40 (m, 3H, Ar); 7,63-7,59 (m, 2H, Ar); 8,12 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,59 (s, 1H, OH).

5 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (314,34): C 61,13%, H 5,77%, N 17,82%. Encontrado: C 61,03%, H 5,73%, N 17,66%.

V.4: Ejemplo 32

Oxima de E-2-(4-metoxibencil)-5-morfolino-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 32)



Etapas 1: 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-morfolinopiridazin-3 (2H)-ona

10 Se calentó a reflujo durante 18 h una mezcla de 4,5-dicloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona [P. Matyus, Gy. Rabloczky, L. Jaszliits, J. Kosary, M. Kürthy, A. Papp Behr, D. Zara, E. Karpati, A. Kovacs, documento WO1992/9212137] (10,15 g, 35,61 mmol) y morfolina (7,66 g, 87,92 mmol) en agua (200 ml). Después de enfriar, la mezcla se extrajo con diclorometano (4x40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por recristalización en etanol (95%).

15 Rendimiento: 8,66 g (72%), cristales incoloros. P. f.: 125-127°C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,35-3,38 (m, 4H, morfolina-CH<sub>2</sub>); 3,66-3,69 (m, 4H, morfolina-CH<sub>2</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,13 (s, 2H, bencil-CH<sub>2</sub>); 6,86-6,88 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,22-7,25 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,91 (s, 1H, H-6).

20 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (335,79): C 57,23%, H 5,40%, N 12,51%. Encontrado: C 57,03%, H 5,42%, N 12,59%.

Etapas 2: 2-(4-metoxibencil)-5-morfolinopiridazin-3 (2H)-ona

25 A una mezcla de 4-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(morfolin-4-il) piridazin-3(2H)-ona (8,56 g, 25,50 mmol) y 10% de catalizador Pd/C (1,45 g) en metanol (105 ml) se añadió formiato de amonio (3,70 g, 58,7 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de argón con seguimiento por TLC (acetato de etilo). Se añadieron porciones adicionales de formiato de amonio hasta que el material de partida se consumió completamente. El catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (4x40 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (95%).

Rendimiento: 4,25 g (85%), cristales incoloros. P. f.: 132-133°C.

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,26-3,29 (m, 4H, morfolina-CH<sub>2</sub>); 3,64-3,67 (m, 4H, morfolina-CH<sub>2</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,05 (s, 2H, bencil-CH<sub>2</sub>); 5,85 (d, 1H, H-4, *J* = 2,7 Hz); 6,84-6,87 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,18-7,21 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,96 (d, 1H, H-6, *J* = 2,7 Hz).

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (301,35): C 63,77%, H 6,36%, N 13,94%. Encontrado: C 63,79%, H 6,38%; N 14,11%.

35 Etapas 3: 2-(4-metoxibencil)-5-morfolino-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído

40 Una solución de 2-(4-metoxibencil)-5-(morfolin-4-il) piridazin-3(2H)-ona (6,22 g, 20,60 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se enfrió a 5°C, a continuación se añadió gota a gota una solución de POCl<sub>3</sub> (4,21 ml, 45,1 mmol) en DMF anhidra (12 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la temperatura se elevó a 70°C y se continuó la agitación durante 80 min. Después de enfriar, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se trató con hielo picado (70 g). La mezcla se ajustó a pH 7-8 con NaOH acuoso. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2x60 ml) y los extractos

combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (95%).

Rendimiento: 6,09 g (90%), cristales amarillos. P. f.: 130-132°C.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,44-3,47 (m, 4H, morfolina- $\text{CH}_2$ ); 3,70-3,73 (m, 7H,  $\text{OCH}_3$ , morfolina- $\text{CH}_2$ ); 5,07 (s, 2H, bencil- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6,86-6,89 (AA' parte de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,23-7,27 (BB' parte de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 8,10 (s, 1H, H-6); 10,00 (s, 1H, CHO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  (329,36): C 62,00%, H 5,81%, N 12,76%. Encontrado: C 61,71%, H 5,83%; N 12,82%.

Etapa 4: Oxima de *E*-2-(4-metoxibencil)-5-morfolino-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (compuesto 32)

- 10 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-(4-metoxibencil)-5-(morfolin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazina-4-carbaldehído (1,69 g, 5,1 mmol) para obtener el compuesto del título. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que el material de partida se consumió completamente (aproximadamente 3 h; seguimiento por TLC: acetato de etilo:metanol (19:1)).

- 15 Preparación/purificación: la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. Después de la adición de agua, el pH se ajustó a 7-8 con amoniaco. La mezcla se extrajo exhaustivamente con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El producto en bruto (que contiene una mezcla *E/Z*) se recrystalizó en etanol (95%) para proporcionar el isómero *E* puro.

Rendimiento: 755 mg (43%), cristales casi incoloros. P. f.: 166-168°C.

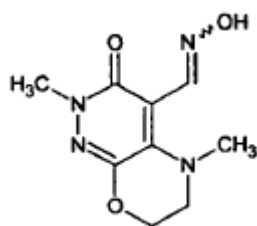
- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 3,20-3,24 (m, 4H, morfolina- $\text{CH}_2$ ); 3,63-3,67 (m, 4H, morfolina- $\text{CH}_2$ ); 3,71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,08 (s, 2H, bencil- $\text{CH}_2$ ); 6,85-6,88 (parte AA' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,21-7,25 (parte BB' de un sistema AA'BB', 2H, fenil-H); 7,94 (s, 1H, H-6); 8,17 (s, 1H, HO-N=C-H; presenta NOE en irradiación a 11,34 ppm); 11,34 (s ancho, 1H, N-OH).

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$  (344,37): C 59,25%, H 5,85%, N 16,27%. Encontrado: C 59,27%, H 5,83%; N 16,27%.

25

V.5: Ejemplo 33

Oxima de 2,5-dimetil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazina-4-carbaldehído (compuesto 33)



Etapa 1: 2,5-dimetil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazina-4-carbaldehído

- 30 2,5-dimetil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazina-4-carbaldehído puede sintetizarse por el método descrito por Elias O. *et al.* *THEOCHEM*, 666-667, 625 (2003).

Etapa 2: Oxima de 2,5-dimetil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazina-4-carbaldehído (compuesto 33)

- 35 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2,5-dimetil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]oxazina-4-carbaldehído (0,800 g, 3,80 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

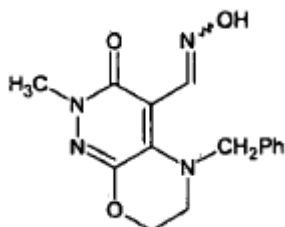
Rendimiento: 0,270 g (31%), cristales de color crema. P. f.: 200,7-202,8°C (descomp.).

- 40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 2,81 (s, 3H, N(5) $\text{CH}_3$ ); 3,38 (s, 3H, N(2) $\text{CH}_3$ ); 3,51 (t, 2H,  $\text{H}_2-6$ ,  $J = 4,8$ ); 4,26 (t, 2H,  $\text{H}_2-7$ ,  $J = 4,8$ ); 8,14 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,12 (s, 1H, OH).

Análisis calculado para  $C_9H_{12}N_4O_3$  (224,22): C 48,21%, H 5,39%, N 24,99%. Encontrado: C 47,96%, H 5,38%, N 24,36%.

## V.6: Ejemplo 34

- 5 Oxima de 5-bencil-2-metil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-piridazino[3,4-b][1,4]oxazina-4-carbaldehído (compuesto 34)



Etapa 1: 5-bencil-2-metil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-piridazino[3,4-b][1,4]oxazina-4-carbaldehído

La preparación de 5-bencil-2-metil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-piridazino[3,4-b][1,4]oxazina-4-carbaldehído está descrita por Elias O. *et al. Theochem*, 666-667, 625 (2003).

- 10 Etapa 2: Oxima de 5-bencil-2-metil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-piridazino[3,4-b][1,4]oxazina-4-carbaldehído (compuesto 34)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se usó 5-bencil-2-metil-3-oxo-3,5,6,7-tetrahidro-2H-piridazino[3,4-b][1,4]oxazina-4-carbaldehído (1,00 g, 3,50 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 15 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

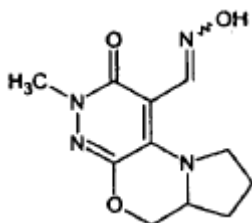
Rendimiento: 0,550 g (53%), cristales blancos. P. f.: 225,0-228,2°C (descomp.).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 3,35 (s, 3H, N(2)CH<sub>3</sub>); 3,61 (t, 2H, H<sub>2</sub>-6,  $J = 5,2$ ); 4,31 (t, 2H, H<sub>2</sub>-7,  $J = 5,2$ ); 4,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar); 7,00-7,15 (m, 2H, Ar); 7,20-7,40 (m, 3H, Ar); 7,74 (1H, s, HO-N=C-H); 11,29 (1H, s, OH).

- 20 Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_4O_3$  (300,31): C 59,99%, H 5,37%, N 18,66%. Encontrado: C 59,66%, H 5,21%; N 18,53%.

## V.7: Ejemplo 35

- 25 Oxima de 3-metil-2-oxo-2,3,6a,7,8,9-hexahidro-6H-piridazino[3,4-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina-1-carbaldehído (compuesto 35)



Etapa 1: 3-metil-2-oxo-2,3,6a,7,8,9-hexahidro-6H-piridazino[3,4-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina-1-carbaldehído

La preparación de 3-metil-2-oxo-2,3,6a,7,8,9-hexahidro-6H-piridazino[3,4-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina-1-carbaldehído está descrita por O. Elias *et al. THEOCHEM.*, 666-667, 625 (2003).

- 30 Etapa 2: Oxima de 3-metil-2-oxo-2,3,6a,7,8,9-hexahidro-6H-piridazino[3,4-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina-1-carbaldehído (compuesto 35)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 3-metil-2-oxo-2,3,6a,7,8,9-hexahidro-6H-piridazino[3,4-b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina-1-carbaldehído (0,235 g, 1,00 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

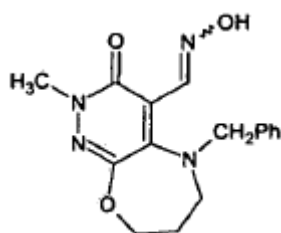
Rendimiento: 0,193 g (77%), cristales de color crema. P. f.: 195-198°C (descomp.).

- 5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,04-2,06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,02-3,44 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,64-3,85 (m, 2H, OCH<sub>2a</sub> y NCH); 4,47-4,57 (m, 1H, OCH<sub>2b</sub>); 8,05 (s, 1H, CHN); 11,13 (s, 1H, NOH).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (250,25): C 52,79%, H 5,64%, N 22,39%. Encontrado: C 52,72%, H 5,52%; N 22,38%.

V.8: Ejemplo 36

- 10 Oxima de 5-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidropiridazino[3,4-*b*][1,4]oxazepina-4-carbaldehído (compuesto 36)



Etapa 1: 5-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidropiridazino[3,4-*b*][1,4]oxazepina-4-carbaldehído

La preparación de 5-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidropiridazino[3,4-*b*][1,4]oxazepina-4-carbaldehído la ha descrito Elias O. *et al.* *THEOCHEM.*, 666-667, 625 (2003).

- 15 Etapa 2: Oxima de 5-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidropiridazino[3,4-*b*][1,4]oxazepina-4-carbaldehído (compuesto 36)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 5-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidropiridazino[3,4-*b*][1,4]oxazepina-4-carbaldehído (1,00 g, 3,34 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 20 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 95%.

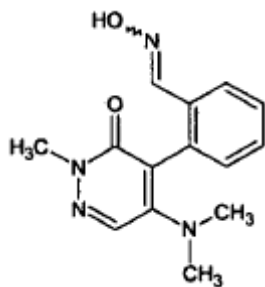
Rendimiento: 0,690 g (67%), cristales de color amarillo pálido. P. f.: 178,7-180,6°C (descomp.).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,91 (t, 2H, H<sub>2</sub>-7, *J* = 5,4); 3,26 (t, 2H, H<sub>2</sub>-6, *J* = 5,2); 3,43 (s, 3H, N(2)CH<sub>3</sub>); 4,09 (t, 2H, H<sub>2</sub>-8, *J* = 6,0); 4,18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar); 7,35-7,15 (m, 5H, Ar); 8,03 (s, 1H, HO-N=C-H); 11,50 (s, 1H, OH).

- 25 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (314,34): C 61,13%, H 5,77%, N 17,82%. Encontrado: C 61,13%, H 6,62%; N 17,72%.

V.9: Ejemplo 37

Oxima de 2-[5-(dimetilamino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]benzaldehído (compuesto 37)



30

Etapa 1: 2-[5-(dimetilamino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]benzaldehído (*Método E*)

4-cloro-5-(dimetilamino)-2-metilpiridacín-3(2*H*)-ona (50,00 mmol) se disolvió en dimetoxietano (155 ml), y se añadió

- Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,60 g, 1,38 mmol) en atmósfera de argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadieron ácido 2-formilbencenobórico (10,50 g, 70,00 mmol) y solución 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,5 ml). Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite: 110°C) durante 15 h. La reacción fue seguida de TLC (eluyente: cloroformo:acetona (9:1)). Después de enfriar la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (375 g), se filtró sobre Celite y se lavó con cloroformo (130 ml). Se separaron las dos capas y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (3x380 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida con una mezcla de éter de diisopropilo y acetona (8:1) como eluyente y se cristalizaron en una mezcla de acetato de etilo y hexano (2,3:1).

Rendimiento: 8,75 g (68%); cristales amarillos. P. f.: 153-154°C.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,69 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7,31 (dm, 1H, H-11, J = 7,6); 7,46 (tm, 1H, H-13, J = 7,6); 7,60 (tm, 1H, H-12, J = 7,6); 7,74 (s, 1H, H-5); 7,96 (dm, 1H, H-14, J = 7,6); 9,90 (d, 1H, CHO, J = 0,7).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (257,29): C 65,35%, H 5,88%, N 16,33%. Encontrado: C 65,27%, H 5,90%; N 16,29%.

Etapa 2: Oxima de 2-[5-(dimetilamino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]benzaldehído (compuesto 37)

- 15 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-[5-(dimetilamino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il] benzaldehído (1,00 g, 3,89 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 99%.

- 20 Rendimiento: 1,01 g (96%), cristales blancos. P. f.: 202-203°C.

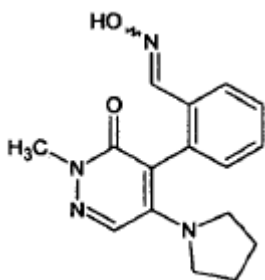
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,60 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,57 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7,11-7,15 (m, 1H, H-11); 7,30-7,40 (m, 2H, H-12, -13); 7,78 (dd, 1H, H-14, J = 7,5, 1,9); 7,79 (s, 1H, H-16); 7,90 (s, 1H, H-5); 11,18 (s, 1H, H-18).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (272,30): C 61,75%, H 5,92%, N 20,58%. Encontrado: C 61,52%, H 6,35%; N 20,50%.

25

V.10: Ejemplo 38

Oxima de 2-(2-metil-3-oxo-5-pirrolidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído (compuesto 38)



Etapa 1: 2-(2-metil-3-oxo-5-pirrolidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído

- 30 Se siguió el procedimiento descrito en el *método E*. Se utilizó 4-cloro-2-metil-5-pirrolidino-1-ilpiridazin-3(2H)-ona para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 9,20 g (65%); cristales amarillos. P. f.: 140-141°C.

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,67-1,90 (m, 4H, pirrolidina-CH<sub>2</sub>); 2,92-3,13 (m, 4H, pirrolidina-NCH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 7,29 (dm, 1H, H-13, J = 7,7); 7,45 (tm, 1H, H-15, J = 7,7); 7,56 (td, 1H, H-14, J = 7,7); 7,68 (s, 1H, H-7); 7,95 (dm, 1H, H-16, J = 7,7); 9,96 (d, 1H, H-18, J = 0,7).

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (283,33): C 67,83%, H 6,05%, N 14,83%. Encontrado: C 67,73%, H 6,12%; N 14,86%.

Etapa 2: Oxima de 2-(2-metil-3-oxo-5-pirrolidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído (compuesto 38)

- 40 Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-(2-metil-3-oxo-5-pirrolidino-2,3-dihidropiridazin-4-il) benzaldehído (1,00 g, 3,53 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 99%.

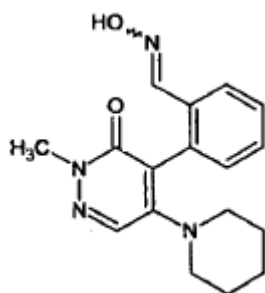
Rendimiento: 0,970 g (97%), cristales blancos. P. f.: 239°C.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,57-1,76 (m, 4H, piperidina- $\text{CH}_2$ ); 2,88-3,02 (m, 4H, piperidina- $\text{NCH}_2$ ); 3,56 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,10-7,16 (m, 1H, H-13); 7,29-7,38 (m, 2H, H-14, -15); 7,73-7,79 (m, 1H, H-16); 7,81 (s, 1H, H-18); 7,82 (s, 1H, H-7); 11,20 (s, 1H, H-20).

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$  (301,34): C 63,77%, H 6,13%, N 18,59%. Encontrado: C 64,13%, H 6,53%, N 18,58%.

## 10 V.11: Ejemplo 39

Oxima de 2-(2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído (compuesto 39)



Etapa 1: 2-(2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazin-4-il) benzaldehído

- 15 Se siguió el procedimiento descrito en el *método E*. Se utilizó 4-cloro-2-metil-5-piperidin-1-ilpiridazin-3(2H)-ona para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 9,07 g (61%), cristales amarillos. P. f.: 134-135°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,29-1,58 (m, 6H, piperidina- $\text{CH}_2$ ); 2,84-3,04 (m, 4H, piperidina- $\text{NCH}_2$ ); 3,75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,41 (dm, 1H, H-14,  $J = 7,8$ ); 7,46 (tm, 1H, H-16,  $J = 7,8$ ); 7,64 (tm, 1H, H-15,  $J = 7,8$ ); 7,72 (s, 1H, H-8); 7,98 (dm, 1H, H-17,  $J = 7,8$ ); 9,84 (s, 1H, H-19).

- 20 Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  (297,35): C 68,67%, H 6,44%, N 14,13%. Encontrado: C 68,65%, H 6,89%; N 14,07%.

Etapa 2: Oxima de 2-(2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído (compuesto 39)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 2-(2-metil-3-oxo-5-piperidino-2,3-dihidropiridazin-4-il)benzaldehído (1,00 g, 3,36 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 25 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol al 99%.

Rendimiento: 1,02 g (97%), cristales blancos. P. f.: 184-185°C.

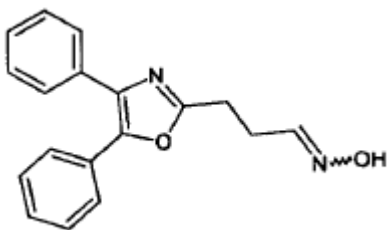
- 30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,23-1,33 (m, 4H, piperidina- $\text{CH}_2$ ); 1,34-1,43 (m, 2H, piperidina- $\text{CH}_2$ ); 2,81-2,98 (m, 4H, H-2, -6); 3,58 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,20 (dm, 1H, H-14,  $J = 7,7$ ); 7,35 (tm, 1H, H-16,  $J = 7,7$ ); 7,41 (td, 1H, H-15,  $J = 7,7$ , 1,6); 7,75 (s, 1H, H-19); 7,82 (dm, 1H, H-17,  $J = 7,7$ ); 7,90 (s, 1H, H-8); 11,19 (s, 1H, H-21).

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  (312,37): C 65,37%, H 6,45%, N 17,94%. Encontrado: C 65,39%, H 6,95%; N 17,93%.

## 35 VI. Tipo 6 de Ejemplos de Producción - Síntesis de oximas de oxazol

VI.1: Ejemplo 40

Oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto 40)



Etapa 1: 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal

La síntesis de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal ha sido descrita por Pridgen L. N. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 25 (27), 2835 (1984).

5 Etapa 2: Oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto 40)

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (277 mg, 1 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. A continuación los cristales precipitados se separaron por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de cloroformo:acetato de etilo (95:5) como eluyente.

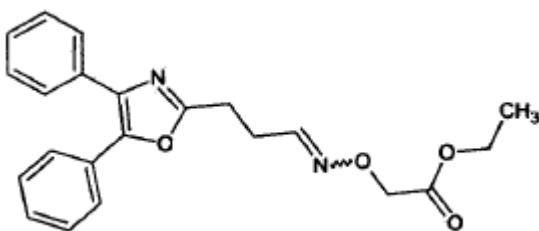
Rendimiento: 195 mg (67%), amorfo amarillo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,73-2,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,10-3,19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,28-7,42 (m, 6H, Ar y NCH); 7,52-7,68 (m, 5H, Ar); 8,56 (s, 1H, OH). Debido a la isomería E/Z de la oxima, aparecen dos conjuntos de señales en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN.

15 Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (292,33): C 73,96%, H 5,52%, N 9,58%. Encontrado: C 73,61%, H 5,22%, N 9,56%.

VI.2: Ejemplo 41

({[3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propilideno]amino}oxi)acetato de etilo (compuesto 41)



20 A una solución agitada de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (500 mg, 1,71 mmol, véase Pridgen L. N. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984)) en metiletilcetona anhidra (10 ml), se añadieron en una porción  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (260 mg, 1,88 mmol) y bromoacetato de etilo (0,20 ml, 1,88 mmol). La suspensión resultante se agitó a la temperatura de reflujo (80°C) hasta que se consumió el material de partida (2 h, controlado por TLC). La suspensión se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto oleoso de color marrón se purificó por cromatografía en columna con diclorometano como eluyente y se cristalizó en *n*-hexano.

Rendimiento: 0,323 g (50%), cristales blancos. P. f.: 58 a 59,5°C

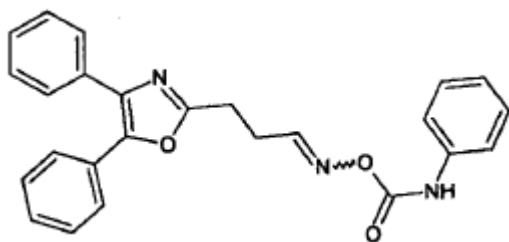
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,20 (t, 3H); 2,80 (m, 2H); 3,01 (m, 2H); 4,14 (q, 2H); 4,50/4,56 (s, 2H); 6,89/7,62 (t, 1H); 7,21-7,59 (m, 10H). Debido a isomería E/Z de la oxima aparecen dos conjuntos de señales en los espectros  $^1\text{H}$  RMN.

30 Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  (378,42): C 69,83%, H 5,86%, N 7,40%. Encontrado: C 69,67%, H 5,81%, N 7,32%.

VI.3: Ejemplo 42

O-(fenilcarbamoil)oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto 42)





- 5 A una solución enfriada (baño de hielo y agua) y agitada de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (300 mg, 1,02 mmol, L. N. Pridgen et al. en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984)) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se añadieron 2-3 gotas de trietilamina. Se añadió gota a gota una solución de isocianato de fenilo en 2 ml de acetonitrilo anhidro a un ritmo tal, que la temperatura interna permaneció por debajo de 30°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (19 h, controlado por TLC). El precipitado ligero se separó por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto oleoso de color amarillo se purificó por cromatografía en columna con diclorometano como eluyente y se cristalizó en n-hexano.

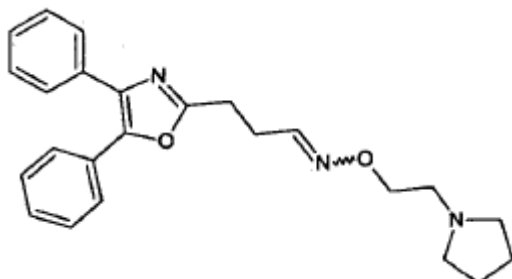
Rendimiento: 0,193 g (45%), cristales amarillos. P. f.: 117-118°C (descomp.).

- 10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,98/3,10 (m, 2H); 3,14/3,22 (m, 2H); 7,32/7,96 (t, 1H); 7,02-7,68 (m, 15H); 8,05/8,14 (s ancho, 1H). Debido a la isomería E/Z de la oxima aparecen dos conjuntos de señales en los espectros  $^1\text{H}$  RMN.

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  (411,45): C 72,98%, H 5,14%, N 10,21%. Encontrado: C 72,61%, H 5,06%; N 10,03%.

#### 15 VI.4: Ejemplo 43

O-(2-etilpirrolidina)oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto 43)



- 20 A una solución agitada de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (0,50 g, 1,71 mmol, véase Pridgen L. N. et al. en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984)) en metiletilcetona anhidra (10 ml), se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (2,12 g, 15,39 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se añadieron hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (0,87 g, 5,13 mmol) y una cantidad catalítica de NaOH y la mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta la finalización de la reacción (22 h, controlada por TLC, ningún cambio más observado). La suspensión se separó por filtración y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto oleoso de color marrón se purificó por cromatografía en columna con cloroformo:metanol (90:0) como eluyente. (Se aislaron 0,177 g de material de partida sin reaccionar).

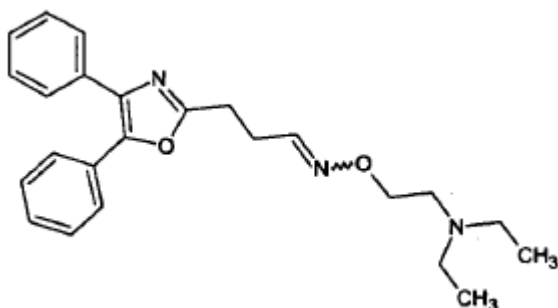
Rendimiento: 0,288 g (43%), aceite de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,78 (m, 4H); 2,59 (m, 4H); 2,77/2,81 (m, 2H); 2,77/2,88 (m, 2H); 3,05/3,08 (m, 2H); 4,19/4,27 (t, 2H); 6,86/7,57 (t, 1H); 7,28-7,68 (m, 10H). Debido a la isomería E/Z de la oxima dos conjuntos de señales aparecen en los espectros  $^1\text{H}$  RMN.

30

#### VI.5: Ejemplo 44

O-(2-N,N-dietiletanamina)oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (compuesto 44)



- 5 A una solución agitada de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (0,50 g, 1,71 mmol, véase Pridgen L. N. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984 )) en metiletilcetona anhidra (10 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2,12 g, 15,39 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se añadieron hidrocloreto de 2-cloro-*N,N*-dietiletanamina (0,88 g, 5,13 mmol) y una cantidad catalítica de NaOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta la finalización de la reacción (22 h, controlada por TLC, no se observaron más cambios). La suspensión se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto oleoso de color marrón se purificó por cromatografía en columna con cloroformo:metanol (90:10) como eluyente. (Se aislaron 0,156 g de material de partida sin reaccionar).

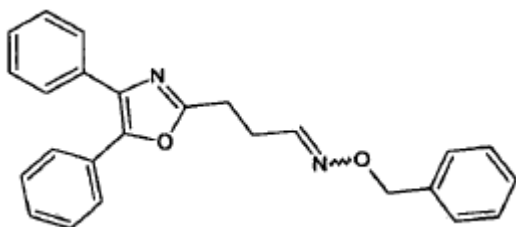
Rendimiento: 0,317 g (47%), aceite de color amarillo claro.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,03/1,05 (m, 6H); 2,60/2,62 (m, 4H); 2,75/2,79 (m, 2H); 2,77/2,88 (m, 2H); 3,04/3,07 (m, 2H); 4,14/4,21 (t, 2H); 6,86/7,56 (t, 1H); 7,28-7,68 (m, 10H). Debido a la isomería E/Z de la oxima aparecen dos conjuntos de señales en los espectros <sup>1</sup>H RMN.

#### VI.6: Ejemplo 45

15

O-bencil-oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-propionaldehído (compuesto 45)



- 20 Se siguió el procedimiento descrito en el método A. Se utilizaron 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (416 mg, 1,5 mmol, véase Pridgen L. N. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984)) e hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (319 mg, 2,0 mmol) para obtener el compuesto del título.

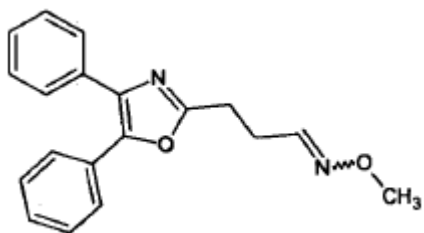
Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con cloroformo, diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo (5:1) como eluyente.

- 25 Rendimiento: 488 mg (85%), aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,74-2,81 (m, 1H); 2,89-2,95 (m, 1H); 3,3-3,10 (m, 2H); 5,06-5,13 (AB, 2H); 6,90 (t, 1H, J = 5,2); 7,27-7,39 (m, 11H); 7,55-7,66 (m, 4H).

#### VI.7: Ejemplo 46

- 30 O-metil-oxima de 3-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-propionaldehído (compuesto 46)



Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizaron 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal (554 mg, 2,0 mmol, véase Pridgen L. N. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, 25(27), 2835 (1984)) e hidrocloreto de metoxiamina (222 mg, 2,66 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 5 Preparación/purificación: después de la evaporación de etanol al vacío, se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con cloroformo, diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con hexano:acetato de etilo (5:1) como eluyente.

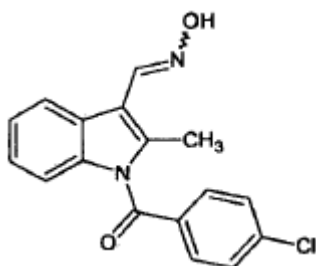
Rendimiento: 500 mg (82%), aceite amarillo.

- 10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,74-2,80 (m, 1H); 2,83-2,90 (m, 1H); 3,01-3,10 (m, 2H); 3,83-3,89 (s, 3H); 6,85 (t, 1H,  $J = 5,2$ ); 7,29-7,40 (m, 6H); 7,61-7,66 (m, 4H).

## VII. Tipo de 7 de Ejemplos de Producción - Síntesis de oximas de indol

### VII.1: Ejemplo 47

- 15 Oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (compuesto 47)



Etapa 1: 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído

1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído puede prepararse por un método análogo al de 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-carboxaldehído, descrito en el documento US4.981.865.

- 20 Etapa 2: Oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído

Se siguió el procedimiento descrito en el *método A*. Se utilizó el 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído de la etapa 1 (200 mg, 0,67 mmol) para obtener el compuesto del título.

Preparación/purificación: los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua, una mezcla de *n*-pentano:acetato de etilo (95:5) y *n*-hexano.

- 25 Rendimiento: 60 mg (28%), cristales amarillos. P. f.: 152°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,93 (d, 1H, Ar,  $J = 8,3$ ); 7,10-7,18 (m, 1H, Ar); 7,20-7,30 (m, 1H, Ar); 7,33 (s ancho, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ); 7,46-7,53 (m, 2H, Ar); 7,67-7,74 (m, 2H, Ar); 8,10 (d, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 8,44 (s, 1H, OH).

HRMS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : 313,0743. Encontrado: 313,0735.

- 30 Ejemplo de ensayo 1

#### *Inhibición in vitro de actividad de SSAO en la VAP-1 recombinante humana*

Para determinar la actividad de SSAO/VAP-1, se utilizó el método colorimétrico descrito por Holt, A. (Holt, A., *Anal.*

- Biochem.* 244, 384, 1997) para monoamina oxidasa y enzimas análogas. La enzima recombinante SSAO/VAP-1 se expresó en células de ovario de hámster chino (CHO). Estas células y cultivos celulares se han descrito anteriormente (Smith, D. J. *et al.*, *J. Exp. Med.* 188, 17, 1998). El homogeneizado celular se preparó de la forma siguiente: se preparó una suspensión de aproximadamente  $3,6 \times 10^8$  células en 25 ml de tampón de lisado (NaCl 150 mM, Tris-base 10 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  1,5 mM, NP40 al 1%), que se agitó durante 1 noche y se incubó a 4°C. El homogeneizado se centrifugó (18.000 g). El sobrenadante se utilizó directamente después de la medición. La medición de la actividad de SSAO/VAP-1 se llevó a cabo de la forma siguiente en placas de 96 pocillos exactamente microvaloradas, se añadió a cada uno una cantidad dada de inhibidor. La cantidad de los inhibidores varió entre las mediciones, estando la concentración final entre 1 nM y 50  $\mu$ M en general, en un volumen total acuoso de 20  $\mu$ l para todos los casos. A continuación, se añadió tampón fosfato de potasio 0,2 M (pH=7,6), para obtener un volumen total de 200  $\mu$ l. Se administraron 50  $\mu$ l de solución de cromógeno recién preparada, que contiene 1 mM de ácido vainílico, 500  $\mu$ M de 4-aminoantipirina, 8 U/ml de peroxidasa de rábano picante, y una cantidad tal de SSAO/VAP-1 que contiene homogeneizado de células CHO que produzca un cambio de 0,6  $A_{490}$  por h, estando esta última en el alcance de coherencia lineal del método. Se incubaron las placas durante 30 min a 37°C y se midió la absorbancia de fondo a 490 nm con un aparato Wallac Victor II. Para iniciar la reacción enzimática, se añadieron 20  $\mu$ l de solución 10 mM de bencilamina, cuya concentración final fue por tanto 1 mM. Se volvieron a incubar las placas a 37°C durante 1 h. El aumento en la absorbancia que muestra la actividad de SSAO/VAP-1 se midió a 490 nm. La inhibición se calculó en % de la absorbancia de referencia corregida con la absorbancia de fondo, los valores de  $IC_{50}$  se calcularon empleando GraphPad Prism.
- 20 Los efectos inhibidores de SSAO/VAP-1 (valores de  $IC_{50}$  o en algunos casos, el% de inhibición a una concentración dada) de compuestos representativos según la presente invención se enumeran en la tabla siguiente. Los números en la tabla corresponden respectivamente a los números de los compuestos de los Ejemplos de producción descritos anteriormente.

Tabla 1

Compuesto nº	$IC_{50}$ ( $\mu$ M) o inhibición (%)
1	102
5	32% (50 $\mu$ M)
6	4,3
7	40
8	95
9	14,9
10	35% (500 $\mu$ M)
12	180
16	53
17	30
18	18
19	29
21	58
22	48
23	111

Compuesto nº	IC <sub>50</sub> (µM) o inhibición (%)
24	106
25	113
27	41
29	240
32	263
35	55% (500 µM)
38	31% (500 µM)
40	3,5

Ejemplo de ensayo 2

*Inhibición del edema de la pata de rata provocado por carragenina*

- El edema de la pata de rata provocado por carragenina se ha utilizado extensamente en la evaluación de los efectos antiinflamatorios de diversos agentes y es útil en la evaluación de la eficacia de compuestos para aliviar la inflamación aguda (Whiteley P. E., Dalrymple S. A. (1998) Models of inflammation: carrageenan-induced paw edema in the rat, en *Current Protocols in Pharmacology* (Enna S. J., Williams M., Ferkany J. W., Kenakin T., Porsolt R. E., Sullivan J. P. eds.) págs 5.4.1-5.4.3, John Wiley & Sons, Nueva York.). Se provocó edema en las patas inyectando 0,1 ml de una solución al 1% de carragenina intraplantar. El tamaño del edema se midió por un método pletismográfico (Ugo-Basil) 3 horas después de la inyección de la solución de carragenina. Los compuestos de la invención se administraron por vía subcutánea (sc) y por vía oral (po) 60 o 30 minutos antes de la exposición a carragenina. Los efectos inhibidores se expresan en % de los valores.

Tabla 2

Compuesto nº	Dosis mg/kg	n	Inhibición de edema de pata de rata en%		
			60 min	120 min	180 min
9	30 sc	10	54 ± 6 *	40 ± 5 *	50 ± 5 *
	15 sc	5	53 ± 5 *	52 ± 3 *	66 ± 7 **
	7,5 sc	5	63 ± 7 *	62 ± 6 *	66 ± 5 **
	30 po	5	0	5 ± 1	0
16	30 sc	10	8 ± 1	19 ± 2	31 ± 4
22	30 sc	10	58 ± 7 *	54 ± 5 *	72 ± 8 **
	15 sc	5	60 ± 6 *	63 ± 7 **	65 ± 7 **
	7,5 sc	5	15 ± 2	55 ± 5 *	60 ± 5 *
	30 po	5	0	21 ± 2	21 ± 2
Indometacina	2,5 po	5	32 ± 2 *	51 ± 4 *	53 ± 5 **

		Inhibición de edema de pata de rata en%		
Disolvente	10	0	0	10 ± 1

\* p <0,05 \*\* p <0,01 (ANOVA, ensayo Newmann-Keuls post hoc)

### Ejemplo de ensayo 3

#### *Inhibición de contorsiones provocadas por ácido acético en ratones*

Se aplicó el método descrito por Van der Wende (Van der Wende C., Margolin S., *Fed. Proc.*, 15, 494, 1956) con las modificaciones de Witkin *et al.* (L. B. Witkin *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 133, 400, 1961). Se inyectó por vía intraperitoneal 0,2 ml de una solución de ácido acético al 0,6%, causando un síndrome típico de contorsiones en el 90% de los animales. Los compuestos de la invención se administraron por vía subcutánea, 20 minutos antes de la exposición al ácido acético. El efecto antianalgésico se determinó por la fórmula, que se muestra a continuación, y se expresa en % de valores.

$$10 \left( \frac{\text{número de contorsiones en el grupo de tratamiento (5')}{\text{número de contorsiones en el grupo de referencia (5')}} \times 100 \right)$$

Tabla 3

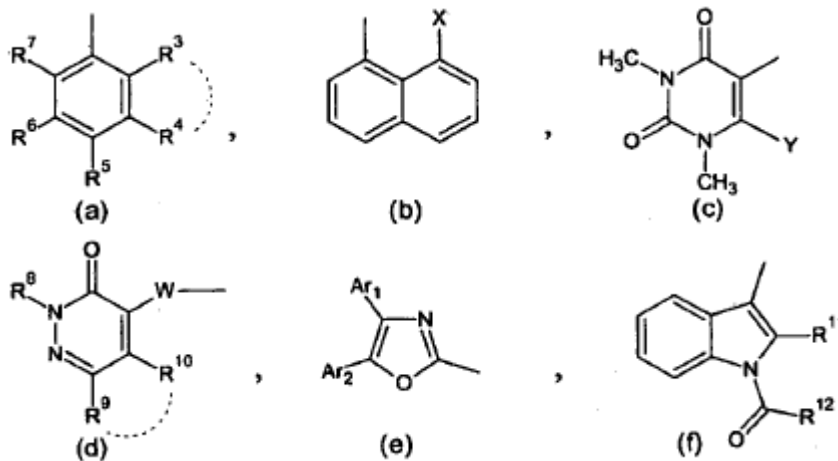
Compuesto nº	Dosis mg/kg	Inhibición del síndrome de contorsiones en %
9	30 sc	80 ± 7 **
	15 sc	84 ± 8 **
16	30 sc	96 ± 6 **
	15 sc	86 ± 7 **
22	15 sc	100
	5 sc	70 ± 5 **
Disolvente	sc	10 ± 1

\* p <0,01 \*\* p <0,05 (ANOVA, ensayo Newmann-Keuls post hoc), n = 5

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para claridad de comprensión, para los expertos en la técnica es evidente que se pueden practicar determinados cambios y modificaciones de menor importancia. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como restrictivos del alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general de  $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n-\text{CR}^1=\text{N}-\text{OR}^2$  (I) o a una de sus sales, hidratos o solvatos, en donde Ar es un grupo de fórmula:



- 5  $\text{R}^1$  es H o alquilo inferior;
- $\text{R}^2$  es H, alquilo inferior, bencilo,  $-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^{14}\text{R}^{15})$  o  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^{16}$ ,  
 en donde  $\text{R}^{13}$  es alquilo inferior,  
 k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;  
 m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;
- 10  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  son independientemente el uno del otro alquilo inferior, o  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heteroanillo de 5 a 7 eslabones, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomo(s) más seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,  
 $\text{R}^{16}$  es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;
- 15  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  junto con los carbonos a los que están unidos para formar un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene uno o dos oxígeno(s), preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferiblemente con metilo; o  
 $\text{R}^3$  es H, halógeno, alquilo inferior u  $\text{OR}^{17}$ , en donde  $\text{R}^{17}$  es H, alquilo inferior, alqueno inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;
- 20  $\text{R}^4$  es H o  $\text{OR}^{19}$ , en donde  $\text{R}^{19}$  es alquilo inferior;  
 $\text{R}^5$  es H o halógeno;  
 $\text{R}^6$  es H o halógeno;  
 $\text{R}^7$  es H, halógeno, OH,  $\text{OR}^{20}$  o un fenilo sustituido con Z,  
 en donde  $\text{R}^{20}$  es alquilo inferior o alqueno inferior, y Z es  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$  o halógeno;
- 25 siempre y cuando si Ar es fenilo sustituido del grupo (a), entonces  
 el anillo fenilo tenga al menos un halógeno y un sustituyente aliloxi, excluidos los siguientes patrones de sustitución del anillo fenilo: si  $n = 0$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  y  $\text{R}^1 = \text{H}$ : 2-aliloxi-4-bromo, 2-aliloxi-5-bromo, 2-aliloxi-5-cloro, 4-aliloxi-3-cloro, disponible en el mercado; o si  $n = 0$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  y  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ : 2-aliloxi-5-cloro; o
- 30 el anillo fenilo tiene al menos un metilo y un sustituyente alcoxi, con exclusión de los siguientes patrones de sustitución del anillo fenilo: si  $n = 0$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  y  $\text{R}^1 = \text{H}$ : 2-metoxi-6-metilo, disponible en el mercado; o si  $n = 0$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$  y  $\text{R}^1 = \text{H}$ : 2-metoxi-6-metilo; o  
 el anillo fenilo tiene un sustituyente (2-fenilprop-2-eno-1-il)oxi;

- X es un heteroanillo 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- Y es SR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alquenil inferior)amino, opcionalmente N-sustituido con alquilo inferior; en donde R<sup>21</sup> es alquilo inferior o fenilo y R<sup>22</sup> es alquilo inferior;
- R<sup>8</sup> es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxi inferior, preferiblemente metoxi;
- R<sup>9</sup> es H o fenilo;
- R<sup>10</sup> es di(alquil inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior y fenilo;
- o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 5 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alquileo inferior forman un grupo bicíclico fusionado;
- W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;
- R<sup>11</sup> es alquilo inferior;
- R<sup>12</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;
- n es un número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;
- Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;
- con la condición de que:
- cuando n = 0, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H y Ar = 2,4-diclorofenilo, entonces Z no es 4-fluoro; y
- cuando n = 0, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup> = -O-CH<sub>2</sub>-O-, entonces uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no es H; y
- cuando R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>4</sup> + R<sup>3</sup> = -O-CH<sub>2</sub>-O- y R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = H, entonces R<sup>5</sup> no es metoxi;
- y cualquier estereoisómero, una de sus mezclas de estereoisómeros, de sus formas E o Z, de sus mezclas de formas E y Z, de sus formas cristalinas o de sus formas no cristalinas,
- en donde
- "alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen hasta 6 átomos de carbono;
- "alquenilo inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos insaturados incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y sus combinaciones, que tienen hasta 6 átomos de carbono, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-);
- "alcoxi inferior" se refiere a un grupo "(alquilo inferior)-O-", donde el "alquilo inferior" tiene el significado anteriormente definido.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup> es metilo, aliloxi o (2-fenilprop-2-eno-1-il)oxi.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde Y es fenilpiperazino o un (alquenilo inferior)-amino N-sustituido con alquilo inferior, preferiblemente alil(metil)amino.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>10</sup> es pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino sustituido con metilo o fenilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 6-7 eslabones, preferiblemente una 1,4-oxazina o 1,4-oxazepina, u opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo y bencilo, opcionalmente fusionado con alquileo C<sub>3</sub> para formar un grupo bicíclico.



7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo siguiente:

Oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído;

oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído;

oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

5 oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

10 oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-O-metiloxima;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

15 oxima de 6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-(etiltio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-O-metiloxima;

oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y

20 oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído,

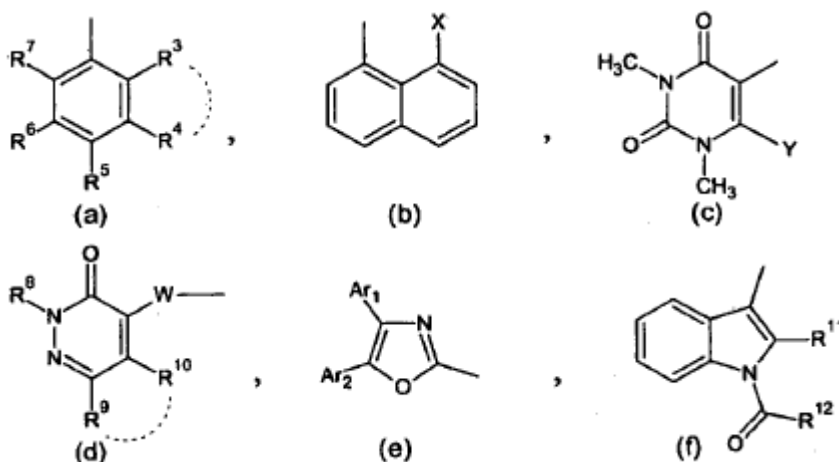
o cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina o uno de sus hidratos, solvatos o sales.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo siguiente: oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído.

25 9. Una composición farmacéutica, que comprende, como principio activo, uno o más compuesto(s) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mezclado(s) con una o más sustancia(s) auxiliar(es).

10. Un compuesto de fórmula general de  $Ar-(CH_2)_n-CR^1=N-OR^2$  (I') o una de sus sales, hidratos o solvatos, en donde

Ar es un grupo de fórmula:



- R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior;
- R<sup>2</sup> es H, alquilo inferior, bencilo,  $-(CH_2)_k-COOR^{13}$ ,  $-(CH_2)_m-N(R^{14}R^{15})$  o  $-CO-NH-R^{16}$ ,  
 en donde R<sup>13</sup> es alquilo inferior,
- 5 k es 1, 2 o 3, preferiblemente 1;  
 m es 1, 2 o 3; preferiblemente 2;
- R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente el uno del otro alquilo inferior, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heteroanillo de 5 a 7 eslabones, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomo(s) más seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 10 R<sup>16</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los carbonos a los que están unidos para formar un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene uno o dos oxígeno(s), preferiblemente 1,3-dioxolano, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, preferiblemente con metilo; o
- 15 R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo inferior u OR<sup>17</sup>, en donde R<sup>17</sup> es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, opcionalmente sustituido con fenilo;
- R<sup>4</sup> es H o OR<sup>19</sup>, en donde R<sup>19</sup> es alquilo inferior;
- R<sup>5</sup> es H o halógeno;
- R<sup>6</sup> es H o halógeno;
- 20 R<sup>7</sup> es H, halógeno, OH, OR<sup>20</sup> o un fenilo sustituido con Z,  
 en donde R<sup>20</sup> es alquilo inferior o alquenilo inferior, y Z es  $-CH=N-OH$  o halógeno;
- X es un heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- Y es SR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con fenilo o un (alquenil inferior)amino, opcionalmente N-sustituido con alquilo inferior; en donde R<sup>21</sup> es alquilo inferior o fenilo y R<sup>22</sup> es alquilo inferior;
- 25 R<sup>8</sup> es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente es 1 o 2 alcoxi inferior, preferiblemente metoxi;
- R<sup>9</sup> es H o fenilo;
- 30 R<sup>10</sup> es di(alquil inferior)amino, preferiblemente dimetilamino, heteroanillo de 5 a 7 eslabones que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior, alquenilo inferior y fenilo;
- o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos de carbono unidos forman un heteroanillo de 5 a 8 eslabones opcionalmente

sustituido que contiene 1 o 3 heteroátomo(s) seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo inferior y bencilo, y opcionalmente junto con alquileo inferior forman un grupo bicíclico fusionado;

W es un enlace o un grupo fenileno, preferiblemente un grupo 1,2-fenileno;

5 R<sup>11</sup> es alquilo inferior;

R<sup>12</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno; preferiblemente con cloro;

n es un número entero de 0 a 4, preferiblemente 0, 1 o 2;

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior, preferiblemente ambos son fenilo;

10 y cualquier estereoisómero, una de sus mezclas de estereoisómeros, de sus formas E o Z, de sus mezclas de formas E y Z, de sus formas cristalinas, de sus formas no cristalinas;

en donde

"alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen hasta 6 átomos de carbono;

15 "alqueno inferior" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos insaturados incluidos los grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y sus combinaciones, que tienen hasta 6 átomos de carbono, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-);

"alcoxi inferior" se refiere a un grupo "(alquilo inferior)-O-", donde el "alquilo inferior" tiene el significado anteriormente definido - para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1.

20 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde dicha enfermedad relacionada con SSAO/VAP-1 se selecciona del grupo consistente en enfermedades o procesos inflamatorios, enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos, las complicaciones relacionadas con la diabetes, la retinopatía diabética, el edema macular, las enfermedades relacionadas con disfunciones de adipocitos o de los músculos lisos, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades vasculares.

25 12. Un compuesto según la reivindicación 10, que se selecciona del grupo siguiente:

Oxima de 3-metoxi-2-metilbenzaldehído;

oxima de 8-pirrolidino-1-naftaldehído;

oxima de 5-hidroxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-etoxi-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

30 oxima de 5-(aliloxi)-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 5-{2-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído;

oxima de 6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 6-metoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

35 oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-propoxi-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-etoxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-O-metiloxima;

oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(propiltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 1,3-dimetil-6-(metiltio)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

40 oxima de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

6-(etiltilio)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído-O-metiloxima;

oxima de 6-[alil(metil)amino]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído;

oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y

oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído,

o cualquier estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, formas E o Z, mezcla de formas E y Z, forma cristalina, forma no cristalina o uno de sus hidratos, solvatos o sales.

- 5 13. Un compuesto según la reivindicación 10, que se selecciona del grupo siguiente: oxima de 3-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)propanal y oxima de 1-(4-clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído.