CAVELIER
ABOGADOS

251
232

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - [illegible]
BOGOTA 8, COLOM

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net co

7-3611
1-4995

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 453
Fecha (AMD): 2000-12-19 16:54:38
Tramite : 002 PATENTES O 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
E. S.

Referencia : Expediente No. **00.080.138**

Solicitante : **TAKEDA CHEMICALS INDUSTRIES, LTD.**

Asunto : Solicitud de patente para:
"1-SUSTITUIDO-1-(1H-IMIDAZOL-4-IL) METANOLES, SU PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN"

Fecha de solicitud : 20 de octubre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito las copias certificadas de las solicitudes de patente japonesas No. 301556/1999 del 22 de octubre de 1999 y No.189728/2000 del 20 de junio de 2000, junto con las respectiva traducciones de sus carátulas, descripciones y reivindicaciones de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 19 DIC. 2000
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 01763-801-009-4
JJC-ID-56

233

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: １９９９年１０月２２日

出 願 番 号
Application Number: 平成１１年特許願第３０１５５６号

出 願 人
Applicant (s): 武田薬品工業株式会社

２０００年 ９月 ８日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office 及川耕造

出証番号 出証特２０００－３０７１１６４

233
234

【書類名】　特許願

【整理番号】　A99210

【提出日】　平成11年10月22日

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　C07C 15/24

【発明の名称】　１－置換－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール類

【請求項の数】　14

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府吹田市山田東２丁目９番２０－１０２号

【氏名】　田坂　昭弘

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県西宮市神垣町５番２１号　武田薬品夙川寮内

【氏名】　王子田　彰夫

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県西宮市神垣町５番２１号　武田薬品夙川寮内

【氏名】　加来　智弘

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県神戸市西区学園東町１丁目４番１０２－３０１号

【氏名】　日下　雅美

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県神戸市長田区庄山町２丁目５番１０号　庄山ピラ－２０２号

【氏名】　山岡　万寿夫

【特許出願人】

【識別番号】　000002934

【氏名又は名称】　武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】　100114041

254
235

【弁理士】

【氏名又は名称】　高橋　秀一

【選任した代理人】

【識別番号】　100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】　内山　務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　005142

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　図面　1

【物件名】　要約書　1

【包括委任状番号】　9909276

【包括委任状番号】　9721047

【プルーフの要否】　要

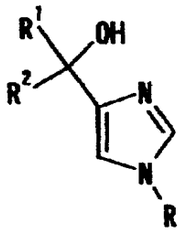
【書類名】明細書

【発明の名称】１－置換－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール類

【特許請求の範囲】

【請求項１】式：

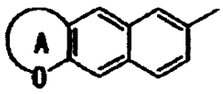
【化１】



(I)

[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

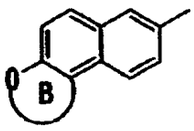
【化２】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

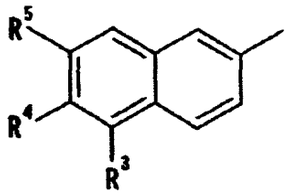
【化３】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化４】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を

、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩。

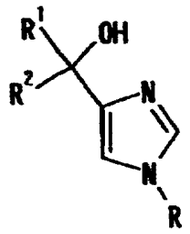
【請求項２】（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩。

【請求項３】（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩。

【請求項４】（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩。

【請求項５】（１）式：

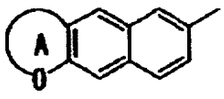
【化５】



(I)

［式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

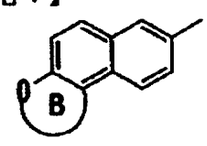
【化６】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

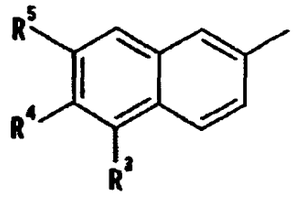
【化７】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化８】



(3)

（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩、（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩または（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩のプロドラッグ。

【請求項６】Ｒが水素原子、R^1がイソプロピル基、R^2が式（３）で表される基であって、R^4が置換基を有していてもよいカルバモイル基である請求項１記載の化合物。

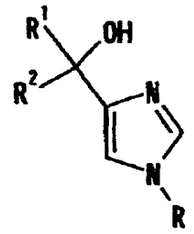
【請求項７】旋光度（$[\alpha]_D$）が（－）である請求項１記載の化合物。

【請求項８】フマル酸塩である請求項２記載の化合物。

【請求項９】結晶である請求項８記載の化合物。

【請求項１０】（１）式：

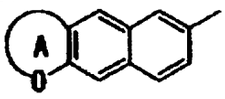
【化９】



(I)

［式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

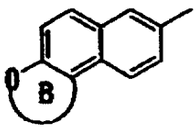
【化１０】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

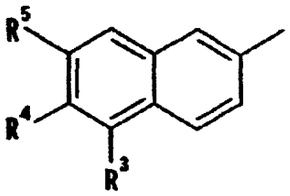
【化１１】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化１２】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示し、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩、（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩、または（５）そのプロドラッグを含有する医薬組成物。

【請求項１１】ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤である請求項１０記載の組成物。

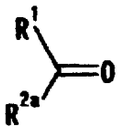
259
240

【請求項１２】抗腫瘍剤である請求項１１記載の組成物。

【請求項１３】乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である請求項１１記載の組成物。

【請求項１４】式：

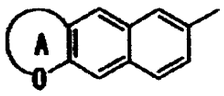
【化１３】



(11a)

[式中、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^{2a}は式：

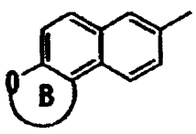
【化１４】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

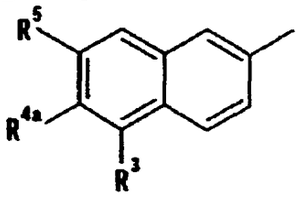
【化１５】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化１６】

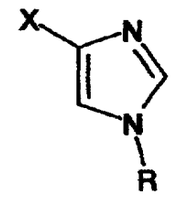


(3a)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示し、R^{4a}は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を

有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいカルバモイル基またはハロゲン原子を示す。）で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩と、式：

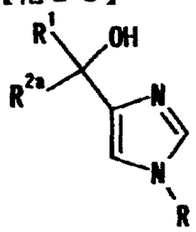
【化１７】



(III)

（式中、Ｘは脱離基を、Ｒは水素原子または保護基を示す）とグリニヤール試薬またはアルキルリチウムとの反応生成物とを反応させることを特徴とする式：

【化１８】



(Ia)

（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬とりわけステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害作用を有する新規ナフタレン誘導体とその塩、及びそれを含んでなる医薬組成物に関する。

【０００２】

【従来の技術】

性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンは細胞の分化・増殖を始めとする生体に必須で多彩な生理活性を有している。一方、ある種の疾患ではアンドロゲンやエストロゲンが増悪因子として作用することが明らかになっている。生体内におけるアンドロゲンの生合成においてステロイド$C_{17,20}$リアーゼがその最終段階に関与していることが知られている。すなわち、ステロイド$C_{17,20}$リア

ーゼは、コレステロールから生成する１７－ヒドロキシプレグネノロン及び１７－ヒドロキシプロゲステロンを基質として、デヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド$C_{17,20}$リアーゼを阻害する薬剤は、アンドロゲンの生成を抑制するとともにアンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲンやエストロゲンを憎悪因子とする疾患の予防及び治療薬として有用である。アンドロゲンまたはエストロゲンが憎悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子宮癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、多嚢胞性卵巣症候群などが挙げられる。

すでにステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤としてステロイドタイプの化合物及び非ステロイドタイプの化合物が知られている。ステロイドタイプの化合物は、例えば、WO ９２／１５４０４，WO ９３／２００９７，ＥＰ－Ａ ２８８０５３，ＥＰ－Ａ ４１３２７０等に開示されている。非ステロイドタイプの化合物としては、例えば、特開昭６４－８５９７５に（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル置換ベンズイミダゾール誘導体、ＷＯ９４／２７９８９及びＷＯ９６／１４０９０にカルバゾール誘導体、ＷＯ９５／０９１５７にアゾール誘導体、ＵＳ５，４９１，１６１ に１Ｈ－ベンズイミダゾール誘導体、ＷＯ９９／１８０７５にジヒドロナフタレン誘導体が示されている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

現在まで、医療の場で使用できるステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤はまだ得られておらず、医薬として有用性の高いステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤の早期開発が期待されている。

【０００４】

【課題を解決するための手段】

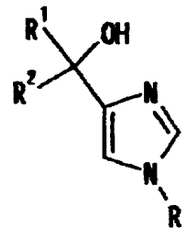
本発明者らは、優れたステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤を見いだすために鋭意研究を重ねた結果、式（Ｉ）で示す化合物がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた医薬用途、特に優れたステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有しており、しかも毒性が少なく医薬品として優れた性質を有していることを見出

し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

（１）式：

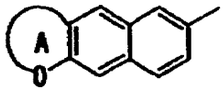
【化１９】



(I)

[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

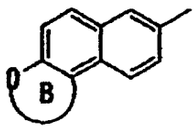
【化２０】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

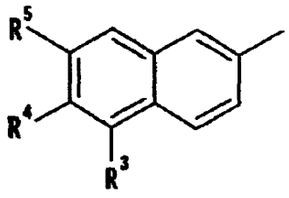
【化２１】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化２２】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を、R^4は置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換され

ていてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩［以下化合物（Ｉ）という］、

（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩（以下、化合物Ａという）、

（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩（以下、化合物Ｂという）、

【０００５】

（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩（以下、化合物Ｃという）、

（５）化合物（Ｉ）、化合物Ａ、化合物Ｂまたは化合物Ｃのプロドラッグ、

（６）Ｒが水素原子、R^1がイソプロピル基、R^2が式（３）で表される基であって、R^4が置換基を有していてもよいカルバモイル基である上記（１）記載の化合物、

（７）旋光度（$[\alpha]_D$）が（－）である上記（１）記載の化合物、

（８）フマル酸塩である上記（２）記載の化合物、

（９）結晶である上記（８）記載の化合物、

（１０）（１）化合物（Ｉ）、（２）化合物Ａ、（３）化合物Ｂ、（４）化合物Ｃまたは（５）そのプロドラッグを含有する医薬組成物、

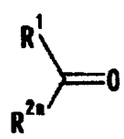
（１１）ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤である上記（１０）記載の組成物、

（１２）抗腫瘍剤である上記（１１）記載の組成物、

（１３）乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である上記（１１）記載の組成物、

（１４）式：

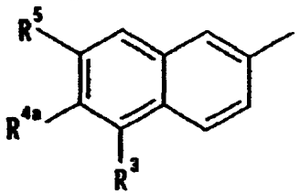
【化２３】



(IIa)

[式中、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^{2a}は式（１）で表される基、式（２）で表される基または式：

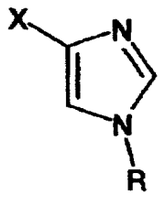
【化２４】



(3a)

（式中、R^{4a}は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいカルバモイル基またはハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。）で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩と、式：

【化２５】



(III)

（式中、Ｘは脱離基を、Ｒは水素原子または保護基を示す。）とグリニヤール試薬またはアルキルリチウムとの反応生成物とを反応させることを特徴とする化合物（Ｉａ）の製造法、

に関する。

【０００６】

R^1で示される低級アルキル基としては炭素数１ないし６の直鎖状または分枝状のものであり、その具体例としては、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシルなどのC_{1-6}アルキル基などが挙げられ、環状アルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-6}シク

ロアルキル基などが挙げられる。R^1としては例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチルなどのC_{1-4}アルキル基が好ましい。

R^2またはR^{2a}で表される式（１）または（２）中、Ａ環またはＢ環は、環構成原子として炭素原子の他、酸素原子を含む５または６員環であるが、さらに窒素原子、イオウ原子を環構成原子として含んでいてもよい。

Ａ環またはＢ環の具体例としてはたとえば、フラン環、ジヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、ジオキソレン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換のC_{1-4}アルキルの他、これらのアルキル基にアセチル、プロピオニルなどのアルカノイル、カルボキシル、C_{1-4}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）などのが置換したものなどが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよい水酸基としては、無置換の水酸基の他たとえば低級アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのC_{1-4}アルコキシ基）、低級アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなどC_{1-4}アルカノイルオキシ），置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ（例、無置換のカルバモイルオキシの他たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、メチルエチルカルバモイルオキシなど１または２個のC_{1-4}アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ）などが挙げられる。

【０００７】

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよいチオール基としては無置換のチオール基の他たとえば低級アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC_{1-4}アルキルチオ基）、低級アルカノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオなどC_{1-4}アルカノイルチオ）などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他たとえば低級アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ

266
247

、プロピルアミノなどのC_{1-4}アルキルアミノ基）、ジ低級アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジC_{1-4}アルキルアミノ）、C_{1-4}アルカノイルアミノ（例、アセトアミド、プロピオンアミドなど）などが挙げられる。R^3，R^{4a}およびR^5で示されるアシル基としては、たとえばアルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどのC_{1-6}アルカノイル）、アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC_{1-4}アルキルスルホニル）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルカルバモイル基など）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルスルファモイル基など）などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、沃素が挙げられる。

R^4で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、例えば６ないし１８個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基などが挙げられ、具体的には、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－インデニル、２－アンスリルなどのC_{6-14}アリール基が挙げられ、C_{6-10}アリール基（例えば、フェニルなど）などが好ましい。

【０００８】

R^4で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば芳香族複素環基（例えば、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリ

ジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－フリル、３－フリル、２－キノリル、４－キノリル、８－キノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、ピラジニル、２－ピリミジニル、３－ピロリル、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、１－ピラゾリル、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、３－イソオキサゾリル、３－ピリダジニル、１－インドリル、１－イソインドリル、２－イソインドリル、１－テトラゾリル、２－テトラゾリル、５－テトラゾリルなど）、非芳香族複素環基（例えば、１－ピロリジル、１－ピペリジルなど）が挙げられる。

R^4で示される「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」は、環の置換可能な位置に、１～３個置換していてもよく、該置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルコキシ基、アシル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよい低級アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換のC_{1-4}アルキルの他、これらのアルキル基にアセチル、プロピオニルなどのアルカノイル、カルボキシル、C_{1-4}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）などのが置換したものなどが挙げられる。該低級アルコキシ基としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどのC_{1-3}アルコキシ基が挙げられる。該アシル基としては、たとえばアルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどのC_{1-6}アルカノイル）、アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC_{1-4}アルキルスルホニル）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルカルバモイル基など）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルな

どのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルスルファモイル基など）などが挙げられる。R^4で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としてはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなどのモノーまたはジーアルキルカルバモイル基、メトキシカルバモイルなどのアルコキシカルバモイル基、フェニルカルバモイルなどのアリールカルバモイル基、ベンジルカルバモイルなどのアラルキルカルバモイル基が挙げられるが、低級アルキルカルバモイル基が好ましい。

【０００９】

Ｒで示される保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C_{1-6}アルキルーオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはＮ，Ｎージメチルアミノスルホニルなどが用いられる。保護基中の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

Ｘで示される脱離基としては、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、ｐートルエンスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

本発明の式（Ｉ）で表わされる化合物は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚

酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩など）などが挙げられる。

尚、一般式（Ｉ）で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物（Ｉ）と称する。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応によりステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害作用を有する化合物（I）に変換する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のイミダゾール窒素がアシル化またはアルキル化された化合物（例、ジメチルアミノスルホニル化、アセトキシメチル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ベンジルオキシメチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、硫酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

【００１０】

化合物（I）のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物（Ｉ）のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

化合物（Ｉ）のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸

、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物（I）のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物（Ｉ）は分子内に１ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関しＲ配置、Ｓ配置のいずれも本発明に包含される。

本明細書全体において式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＩＶ’）、（Ｖ）、（ＶＩ）、(XIV)、（ＸＶ）および（XVI)で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記化合物（Ｉ）で述べたものと同様のものが挙げられる。

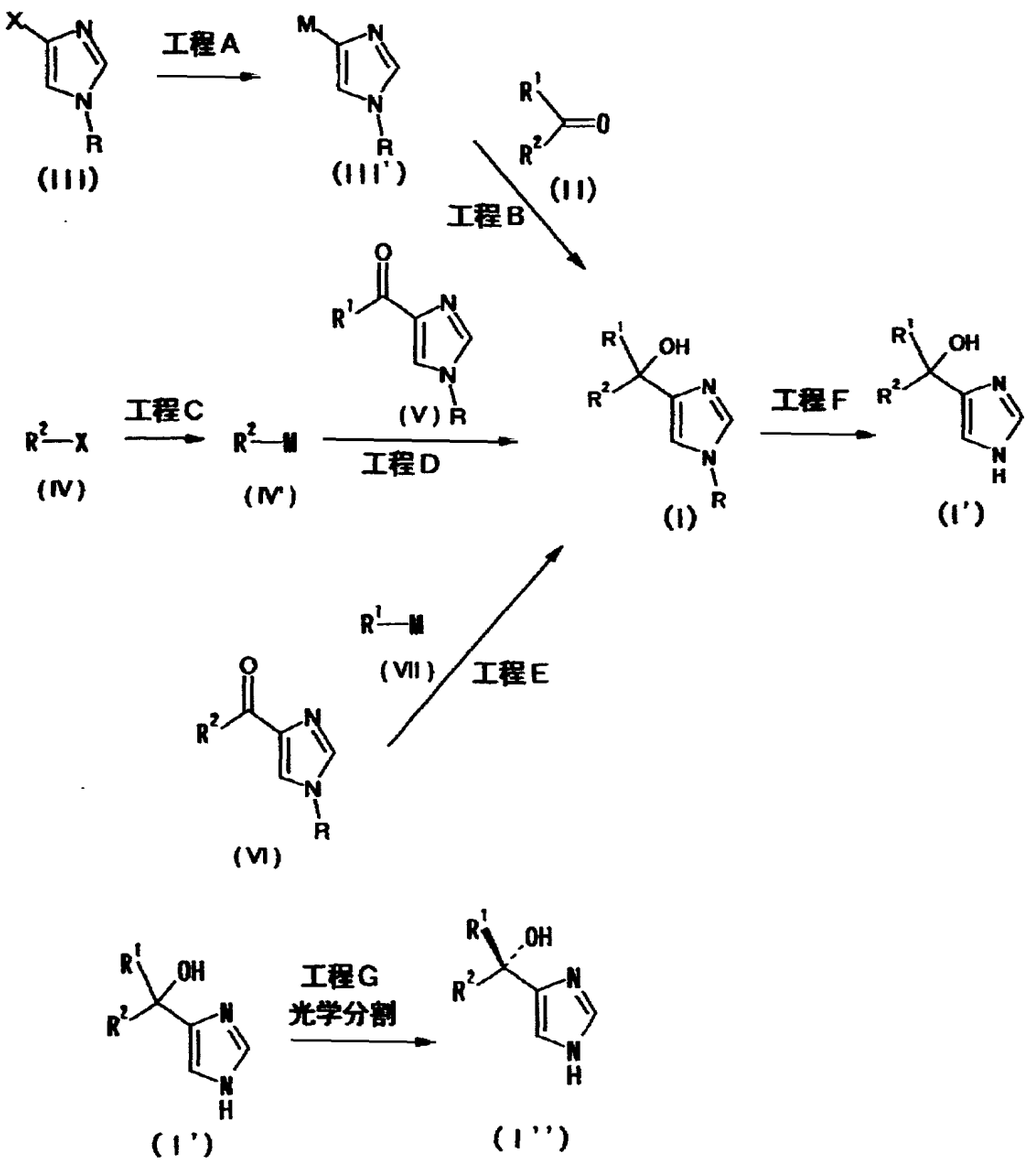
以下それぞれの式で表される化合物はその塩を含めて化合物（式の符号）と略す。たとえば式（ＩＩ）で表される化合物およびその塩を単に化合物（ＩＩ）という。

【００１１】

化合物（Ｉ）は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

原料化合物及び合成中間体は、遊離体のほか化合物（Ｉ）と同様の塩として用いてもよく、また反応混合液のまま、あるいは公知の手段に従って単離した後に反応に供してもよい。

【化２６】



[式中、Mは 金属またはその塩を示し、 他の記号は前記と同意義である。]

Mで示される金属としてはリチウムまたはマグネシウムなどが挙げられ、金属塩としてはたとえばマグネシウムクロリド、マグネシウムブロミドなどの金属ハライドなどが挙げられる。

[工程AおよびB]

化合物（III）をアルキルリチウムまたはアルキルマグネシウムハライド等と反応させて有機金属化合物(III')に変換し、続いて化合物（II）と反応させると化合物（I）を得ることができる。

本反応で用いられるアルキルリチウムとしてはｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等のC_{1-4}アルキルリチウムが挙げられ、特にｔ－ブチルリチウムが好ましい。アルキルリチウムの使用量は原料化合物（III）１モルに対して１モルから３倍モル量、好ましくは１～１．５倍モル量である。アルキルリチウムを反応させる場合の反応温度は－１００℃から０℃、好ましくは－８０℃～－２０℃である。アルキルマグネシウムハライドとしてはエチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムクロリドなどが挙げられ、エチルマグネシウムハライドが好ましい。その使用量は原料化合物(III)１モルに対して１モルから１０倍モル量、好ましくは１モルから４モルである。化合物(III)に対してアルキルマグネシウムハライドを反応させる場合、反応温度は－４０℃から６０℃、好ましくは－２０℃から４０℃である。反応時間は５分から２０時間程度である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)などのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。化合物（II）は化合物（III）に対して０．１当量ないし１０当量、好ましくは０．２～２当量である。

【００１２】

[工程ＣおよびＤ]

化合物（IV）にアルキルリチウムやマグネシウム等の金属を反応させて有機金属化合物(IV')に変換した後、化合物（V）と反応させると化合物（I）を得ることができる。

本反応で用いられるアルキルリチウムとしては ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等のC_{1-4}アルキルリチウムが挙げられる。アルキルリチウムの使用量は原料化合物（IV）１モルに対して１モルから３倍モル量、好ましくは１～１．５倍モル量である。アルキルリチウムを反応させる場合の反応温度は－１００℃から０℃、好ましくは－８０℃～－２０℃である。反応時間は５分から２０時間程度である。化合物（ＩＶ）に金属マグネシウムを反応

させる場合、その使用量は化合物(IV)１モルに対して１モルから３倍モル量、好ましくは１モルから１．５倍モルである。反応温度は－２０℃ から１００℃、好ましくは１０℃から５０℃である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)などのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。化合物（Ｖ）の使用量は化合物（IV）1モルに対して０．１モルないし１０倍モル、好ましくは０．２～２倍モルである。

[工程Ｅ]

化合物(VI)に有機金属化合物(VII)を反応させると化合物(I)が得られる。化合物(VII)は化合物(VI)に対し、０．５ないし１０倍モル、好ましくは１ないし５倍モル用いられる。反応温度は－８０℃ から５０℃、好ましくは－５０℃から２０℃である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)などのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

【００１３】

[工程Ｆ]

化合物（Ｉ）のＲが保護基である場合、それ自体公知またはそれに準じた方法で保護基を除去し、化合物（Ｉ’）を得ることができる。例えば、Ｒがトリチル基の場合、酸性条件下での処理、または水素化分解によりトリチル基を除去することができる。該酸としては、ぎ酸、酢酸等の有機酸、塩酸等の無機酸などが使用される。反応にはアルコール類、ＴＨＦ等のエーテル類など、反応に不活性な溶媒を用いて行うこともできる。反応温度は通常 ０℃～１００℃である。

[工程G]

工程Ｇはラセミ体である化合物（Ｉ’）を光学活性な化合物（Ｉ’’）に分割する工程である。

化合物（Ｉ’）はそれ自体公知またはそれに準じた方法で光学分割を行い、化合物（Ｉ’’）を得ることができる。光学分割法としては光学活性体分離カラムを用いる液体クロマトグラフィー法、光学活性な酸または塩基を用いるジアステレオマー塩法等が挙げられる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（Ｉ）（Ｉ’）（Ｉ’’）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

また、上記各反応において、反応に供される化合物またはその塩において、反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基に対して、保護基を用いてもよく、保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C_{1-6}アルキルーオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル－C_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはＮ，Ｎージメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

【００１４】

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、ホルミル、C_{1-6}

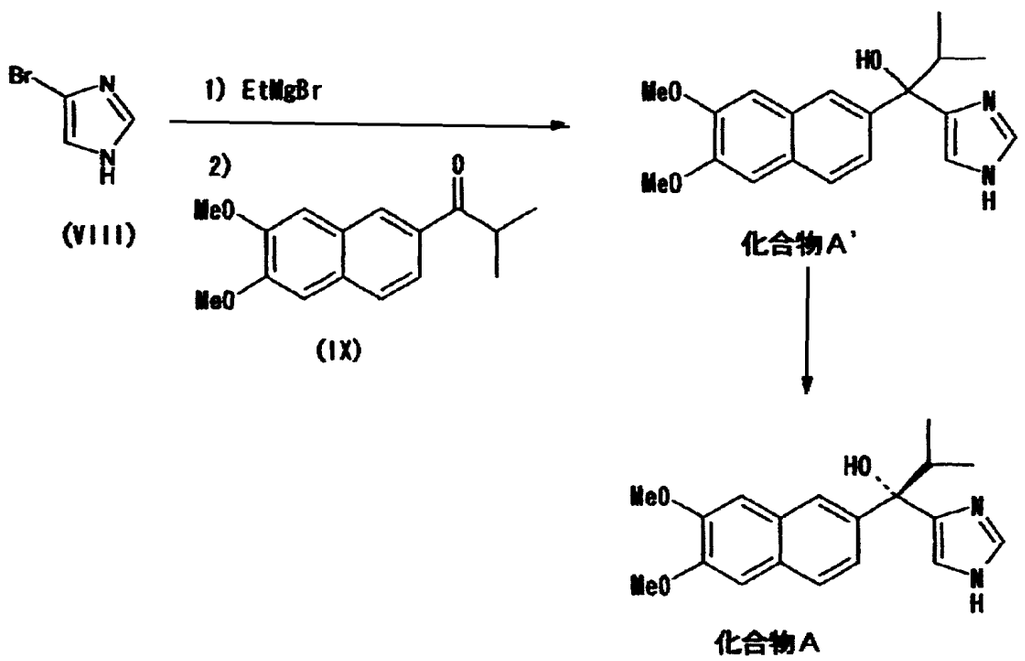
アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど）、フェニル、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルなど）、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、（C_{7-10}アラルキルオキシ）カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）、フェニル、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし４個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Nーメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

化合物Ａは例えば以下の方法で合成することが可能である。

【化２７】



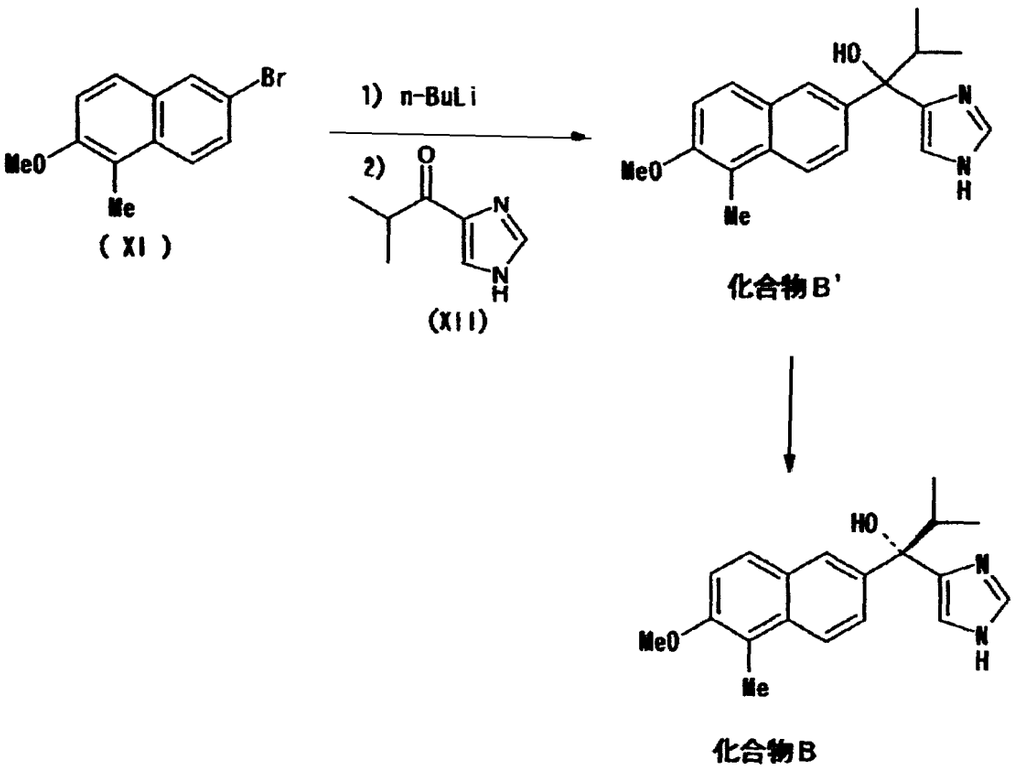
[式中、各記号は前記と同意義である。]

化合物(VIII)を不活性溶媒中（例、ＴＨＦ，ジエチルエーテル）、２ないし５当量のエチルマグネシウムブロミドで処理するとイミダゾールのグリニヤール試薬が得られる。本品と化合物(IX)を同溶媒中反応させると化合物（A'）を得ることができる。化合物（A'）は化合物(VIII)をｔ－ブチルリチウムで処理してイミダゾールのリチウム塩に変換した後、化合物(IX)と反応させることによっても得ることができる。化合物A'は光学活性体分離カラム（例、CHIRALPAK AD、ダイセル化学工業製）を用いるクロマトグラフィーによって化合物Aに分割することができる。また、光学活性な酸とのジアステレオマー塩を生成させ、溶解度の差を利用して所望の光学活性体を分離することもできる。

【００１５】

化合物Ｂは例えば以下の方法で合成することが可能である。

【化２８】



(XI)

(XII)

化合物B'

化合物B

[式中、ｎ－ＢｕＬｉはｎ－ブチルリチウムを示す。]

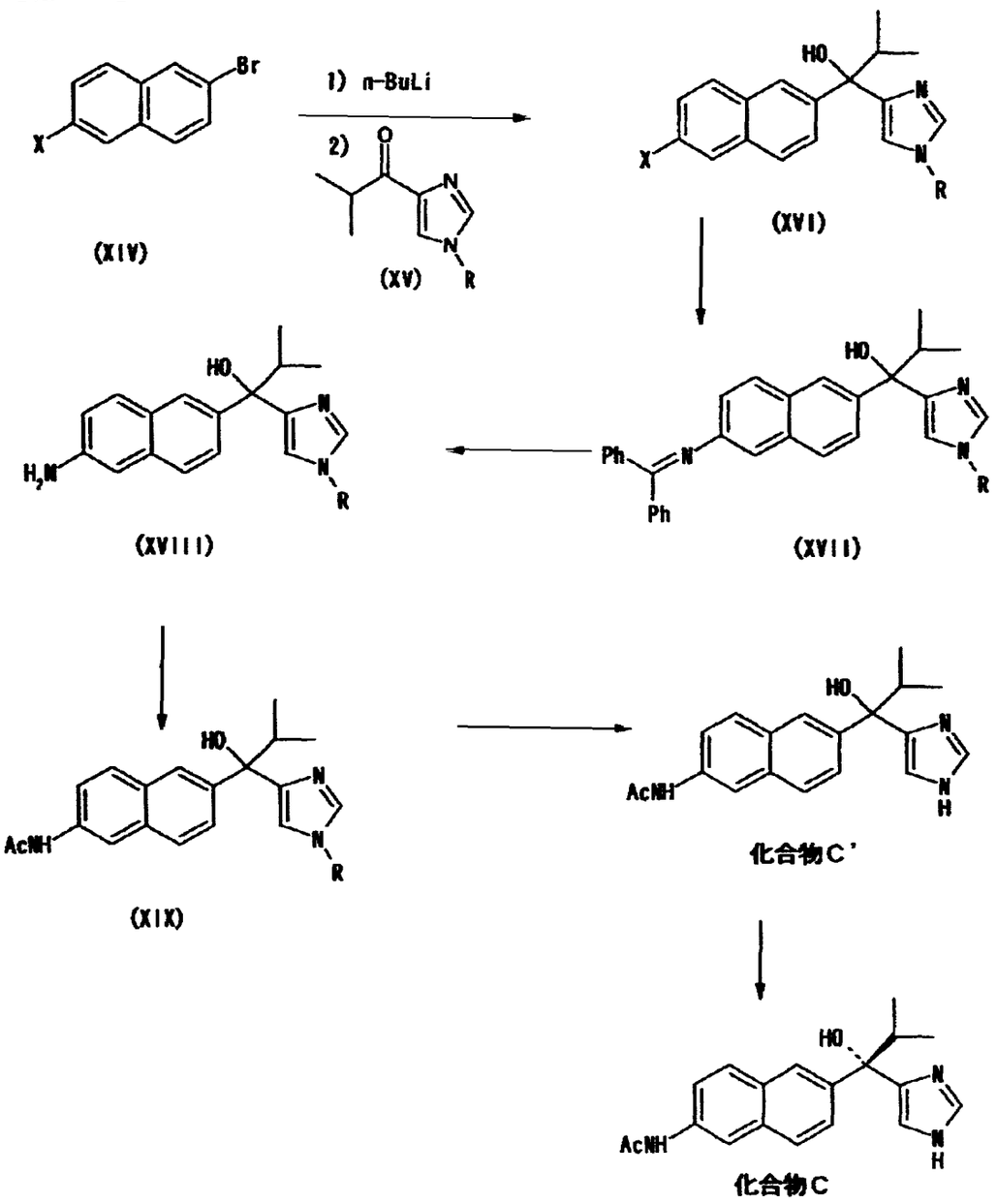
化合物(XI)をアルキルリチウム（例、ｎ－ブチルリチウム）と反応させてリチウム塩に変換した後、化合物(XII)と反応させることにより化合物Ｂ'を得ることができる。本反応で用いられるアルキルリチウムの量は１ないし２当量、好ましくは１ないし１．５当量である。反応温度は－８０℃から０℃、好ましくは－８０℃から－２０℃である。反応溶媒としてはＴＨＦなどが好ましい。化合物Ｂ'は化合物Ａ'と同様な方法により化合物Ｂに分割することができる。

化合物Ｃは例えば以下の方法で合成することが可能である

278

259

【化２９】



[式中、Ａｃはアセチル基を、Ｐｈはフェニル基を示し、他の記号は前記と同意義である。]

化合物(XI)をアルキルリチウム（例、ｎ－ブチルリチウム）と反応させてリチウム塩に変換した後、化合物(XV)と反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。本反応で用いられるアルキルリチウムの量は１ないし２当量、好ましくは１ないし１．５当量である。反応温度は－８０℃から０℃、好ましくは－８０℃から－２０℃である。反応溶媒としてはＴＨＦなどが好ましい。

化合物（XVI）は文献公知（Buchwaldら、Tetrahedron Letters, Vol.38, pp. 6367-6370, 1997）の方法で化合物（XVII）および化合物（XVIII）に変換することができる。化合物(XVIII)をアセチル化した後、保護基を除去すると化合物C'が得られる。化合物C'は化合物A'と同様な方法により化合物Cに分割することができる。

化合物A，化合物B，化合物Cは酸との塩を形成することにより安定な結晶として得ることができる。該塩は水に対する溶解度が高まり、経口吸収性も優れている。該酸としてはフマル酸、蓚酸、りんご酸などの有機酸が好ましく、特にフマル酸が好ましい。

【００１６】

化合物A，B，Cは光学活性体分割カラム（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ、ダイセル化学工業製）を用いることにより効率よく光学分割法することができる。また、光学活性な酸とのジアステレオマー塩を生成させ、溶解度の差を利用して所望の光学活性体を分離することができる。

化合物（Ｉ）、化合物A、化合物B、化合物C[以下本発明の化合物という]は医薬として優れた効果を有しており、特にステロイド$C_{17,20}$リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。本発明の化合物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）に対して、例えば（１）悪性腫瘍（例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌など）の原発癌、およびこれらの転移、再発、（２）それらの癌に伴う諸症状（例えば、痛み、悪液質など）、（３）前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防薬として有用である。

本発明の化合物は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤および療法としては、たとえば性ホルモン剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、免疫療法剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

ホルモン系薬剤として、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチイミド、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リューブロレリンなど）、ＬＨ－ＲＨアンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクスなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、５α－レダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾールなど）などが挙げられる。

【００１７】

アルキル化剤として、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタードＮ－オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ピゼレシンなどが挙げられる。

代謝拮抗剤として、例えば、メルカプトプリン、６－メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、５－ＦＵ系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフール、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフール、ガロシタビン、エミテフールなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフール、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

抗癌性抗生物質として、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、などが挙げられる。

【００１８】

植物アルカロイドとして、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

免疫療法剤（ＢＲＭ）として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、ＢＣＧワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドＫ、プロコダゾールなどが挙げられる。

その他、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼＩ阻害薬（例えば、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、分化誘導剤（例えば、レチノイド、ビタミンＤ類など）、増殖因子阻害薬（例えば、スラミンなど）、血管新生阻

害薬、α－ブロッカー（例えば、塩酸タムスロシンなど）、チロシンキナーゼ阻害薬なども用いることができる。

他の療法としては、手術、温熱療法、放射線療法などが挙げられる。

また本発明の化合物を投与する化学療法とともに、たとえば除睾術を含む手術、温熱療法、放射線療法など化学療法以外の療法を併用することもできる。

【００１９】

医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例えば、ツイーン（Tween）８０，ＨＣＯ　６０，ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエ

タノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【００２０】

本発明の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、製剤中の本発明の化合物の含有割合は通常０．１～１００％（ｗ／ｗ）である。具体例を以下に示す。

（１）錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：

本発明の化合物に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的とするコーティングを行うことにより製造することができる。

（２）注射剤：

本発明の化合物を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

（３）座剤：

本発明の化合物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類など）、中級脂肪

酸（例えば、ミグリオール類など）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

これらの製剤における本発明の化合物の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常０．０１～５０％配合される。

【００２１】

前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の本発明の化合物の有効量として、通常、約０．００１ないし約５００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．１ないし約４０ｍｇ／ｋｇ体重、さらに好ましくは、約０．５ないし約２０ｍｇ／ｋｇ体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内などへの投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、１日１ないし数回（特に１日2ないし３回）に分割して投与することが望ましい。また、徐放性の製剤として投与することや長時間かけて点滴静注することも可能である。

【００２２】

【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の実施例、製剤例、試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例中の略号は次の意味を有する。

s：シングレット，d：ダブレット，t：トリプレット，q：クワルテット，dd：ダブルダブレット，dt：ダブルトリプレット，m：マルチプレット，br：幅広い，J：カップリング定数，室温：０～３０℃，ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド，ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。

【実施例】

参考例1

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシナフタレン(60.0 g)をＴＨＦ(600 mL)に溶解させ-70 ℃に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M：111 mL)をゆっくりと滴下し30分間撹拌した後，１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イルカルボアルデヒド(52.1 g)のＴＨＦ溶液(200 mL)を滴下した。-70 ℃で30分間撹拌後、水を加え反応を停止させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出後、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残留物を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し無色粉末の表題化合物(79.5 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：0.23 (6H, s), 0.75 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (9H, s), 2.45-2.59 (1H, m), 3.66 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.11-7.16 (6H, m), 7.30-7.34 (11H, m), 7.49 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s).

IR (KBr)：3158, 2955, 2930, 1601, 1493, 1480, 1445, 1260, 843 cm^{-1}.

【００２３】

参考例2

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトールの製造

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(35.0 g)をＴＨＦ(100 mL)に溶解させ0 ℃に冷却後、テトラブチルアンモニウムフルオライドのＴＨＦ溶液(1 M : 100 mL)を滴下した。室温で１時間撹拌後、溶媒を留去し残さに水を加えた。生じた沈殿を濾取しエーテルおよび水で洗浄後、乾燥し無色粉末の表題化合物(28.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ : 0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.71 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.05-7.17 (7H, m), 7.31-7.38 (11H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s).

IR (KBr) : 3598, 2965, 1603, 1445, 1250, 1223, 1171, 760, 748, 702 cm^{-1}.

参考例3

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトール(27.0 g)をピリジン(200 mL)に溶解させ0 ℃に冷却後、無水トリフルオロメタンスルホン酸(9.1 mL)をゆっくり滴下した。氷冷下で1時間撹拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製後、イソプロピルエーテルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(29.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.72 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.17 (6H, m), 7.30-7.35 (11H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.6

Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.11 (1H, s).
IR (KBr) : 3164, 2965, 1431, 1412, 1242, 1211, 1142, 909, 897, 748, 702 cm^{-1}.

【００２４】

参考例4

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリルの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(2.0 g)、シアン化亜鉛(240 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(196 mg)をＤＭＦ(20 mL)に溶解させ80 ℃で4時間撹拌した。5%アンモニア溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、ヘキサン－ＴＨＦから再結晶を行い淡褐色粉末の表題化合物(1.60 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.72 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.76 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.09-7.16 (6H, m), 7.30-7.37 (10H, m), 7.57 (1H, dd, J=1.5, 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.17 (1H, s)
IR (KBr) : 3253, 2969, 2224, 1493, 1447, 1171, 747, 702 cm^{-1}.

参考例5

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトニトリルの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.40 g)とピリジン塩酸塩(606 mg)をメタノール－クロロホルム混合溶液(1：1, 8 mL)に溶解させ60 ℃で2 時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去し、残さをエタノールに溶解させ不溶物を濾過した。濾液を濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝３０：１→１０：１）で精製後、酢酸エチルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(737 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3250, 2980, 2230, 1346, 1242, 1113, 1034, 1019, 895, 822 cm^{-1}.

【００２５】

実施例1

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(2.0 g)、フェニルボロン酸(446 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(115 mg)およびリチウムクロライド(259 mg)をDME(20 mL)に溶解させ、2M炭酸ナトリウム溶液(4.5 mL)を加え、80 .Cで20時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝２：１）で精製後、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.50 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.49-2.63 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.17 (6H, m), 7.31-7.39 (12H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2967, 1491, 1470, 1445, 1142, 1015, 872, 820, 754 cm^{-1}.

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ

－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(629 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.83 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.33-7.52 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, s).

IR (KBr)：3401, 3241, 2973, 1393, 1017, 980, 897, 829, 756 cm^{-1}.

【００２６】

実施例2

１－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

(i) １－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(2.0 g)、２－（トリブチルスタニル）フラン(1.26 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(115 mg)およびリチウムクロライド(259 mg)をDMF(10 mL)に溶解させ80 ℃で4時間撹拌した。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝４：１）で精製後、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(1.48 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.51 (1H, dd, J=1.8, 3.4 Hz), 6.73 (1H, d , J=3.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.17 (6H, m), 7.25-7.7.34 (10H, m), 7.51 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.7, 6.7 Hz), 7.75-7.82 (2H, m), 7.99 (1H, s), 7.08 (1H, s).

IR (KBr)：3237, 2973, 1169, 1013, 747, 729, 702 cm^{-1}.

(ii) １－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

270
271

１－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(644 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.82 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.67-2.81 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=1.6, 3.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.83 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.09 (1H, s).

IR (KBr)：3248, 2971, 1381, 1013, 984, 901, 831, 810, 754 cm^{-1}.

【００２７】

実施例3

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(2.0 g)および２－（トリブチルスタニル）チオフェン(1.27 mL)を用い実施例2-(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.43 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.71 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.09-7.17 (7H, m), 7.29-7.34 (11H, m), 7.41 (1H, dd, J=1.1, 3.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2H, s).

IR (KBr)：3194, 2969, 1491, 1445, 1015, 814, 756, 748, 698 cm^{-1}.

(ii)１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.20 g)を用い参考例5

241
242

と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(607 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+ CD_3OD) δ：0.82 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.66-2.76 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=3.6, 5.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.0, 3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (2H, s).

IR (KBr)：3551, 3110, 2973, 1017, 941, 882, 826, 810, 702 cm^{-1}.

【００２８】

実施例4

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（５－トリメチルシリル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.0 g)のＴＨＦ(15 mL)溶液に氷冷下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M：2.57 mL)を加え20分間撹拌した後、トリメチルシリルジアゾメタン(10% wt.：6.0 g)のＴＨＦ溶液(15 mL)を滴下し氷冷下でさらに90分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水で希釈し酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、ヘキサン－酢酸エチル（１：１）から再結晶を行い無色粉末の表題化合物(881 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.34 (9H, s), 0.77 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.55-2.69 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.16 (6H, m), 7.33-7.38 (10H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.00-8.02 (2H, m)

IR (KBr)：3551, 3055, 2963, 1481, 1445, 1252, 1173, 995, 841, 747, 702 cm^{-1}.

(ii) ２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（５－トリメチルシリル－１Ｈ－１、２、３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(820 mg)のＴＨＦ(3 mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドのＴＨＦ溶液(1 M：3 mL)を加え室温で1時間撹拌した。水で希釈後酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(703 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.78 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.63-2.77 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.18 (6H, m), 7.31-7.40 (10H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, s), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr) : 3584, 3058, 2973, 1480, 1445, 1171, 992, 748, 702 cm^{-1}.

【００２９】

(iii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(680 mg)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(314 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.91 (2H, m), 8.01 (2H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr) : 3117, 2969, 1134, 999, 976, 897, 816 cm^{-1}.

実施例5

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.0 g)およびアジドトリメチルスズ(770 mg)のトルエン(10 mL)溶液を48時間加熱環流した。生じた沈殿を濾取し、ＴＨＦ－メタノール（１：１）混合溶液に溶解させ濃縮後、水で希釈し、酢酸エチル－ＴＨＦ（１：１）で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：３）で精製後、酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(469 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.58-2.72 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.33-7.38 (9H, m), 7.41 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 8.46 (1H, s).

IR (KBr)：3389, 3057, 2967, 1493, 1445, 1157, 1140, 1015, 748, 702 cm^{-1}.

【００３０】

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１、２、３、４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(400 mg)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(71 mg)を得た。

274

275

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ：0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.78-2.92 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=1.2, 8.6 Hz), 7.87-7.95 (2H, m), 8.09-8.17 (3H, m), 8.49 (1H, s).

IR (KBr)：3140, 2973, 1497, 1441, 1356, 1252, 1140, 903, 841, 758 cm^{-1}.

実施例6

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－ピラゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－（６－（１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(3.0 g)および４－トリブチルスタニル－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール(5.48 g)を用い実施例2-(i)と同様の反応を行い淡褐色粉末の表題化合物(3.54 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.45-2.59 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.35 (31H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.66-7.76 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3463, 3032, 2965, 1493, 1445, 1165, 747, 700 cm^{-1}.

【００３１】

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－（６－（１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノール(3.0 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(935 mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：0.67 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.85 (3H, s), 2.10-2.37 (1H, m), 5.04 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.71-7.86 (4H, m), 8.03

295

296

(2H, s), 8.16 (2H, s), 11.22 (1H, s).

IR (KBr) : 3208, 2976, 1337, 1146, 1024 cm^{-1}.

実施例7

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトアルデヒド(2.0 g)、トシルメチルイソシアニド(800 mg)、炭酸カリウム(1.0 g)をメタノール(20 mL)に溶解させ2時間加熱環流した。水で希釈後、生じた沈殿を濾取しＴＨＦ－ヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(1.39 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.75 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48-2.61 (1H, m), 3.74 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.11-7.15 (6H, m), 7.30-7.36 (10H, m), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) : 3258, 2971, 1489, 1169, 1015, 828, 818, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１、３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.20 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(407 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (s, 2H), 8.09 (1H, s).

IR (KBr) : 3227, 2971, 1138, 1028, 982, 955, 868, 818 cm^{-1}.

276
277

【００３２】

実施例8

メチル　６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトエートの製造

(i) メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエートの製造

２－メチル－１－（６－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(7.0 g)、(1,１０－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム　ジクロロメタンコンプレックス (441 mg)およびトリエチルアミン(2.98 mL)をＤＭＦ－メタノール（１：１）混合溶液(80 mL)に溶解させ常圧の一酸化炭素雰囲気下60 ℃で10時間撹拌した。溶媒を留去し残さを水で希釈、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製し淡黄色粉末の表題化合物(5.65 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.74 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.61 (1H, m), 3.75 (1H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.10-7.16 (6H, m), 7.29-7.35 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) : 3542, 2965, 1707, 1441, 1279, 1231, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) メチル　６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトエートの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.40 g)を用い参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(751 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.80 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.0, 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, J=8,4 Hz), 8.01 (1H

, dd, J=1.0, 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) : 3542, 2965, 1707, 1441, 1279, 1231, 747, 700 cm^{-1}.

【００３３】

実施例9

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.80 g)をＴＨＦ(20 mL)に溶解させ50 ℃に加熱後、メタノール(4 mL)および4規定水酸化ナトリウム水溶液(4 mL)を加え90分間撹拌した。濃塩酸で中和した後、溶媒を留去、水を加え酢酸エチルで抽出後、濃縮し６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をＴＨＦ(30 mL)に溶解後、氷冷下でメチルアミンのＴＨＦ溶液(2.0 M : 3.50 mL)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(536 mg)および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(671 mg)を加え室温で20時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製後、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.55 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (1H, d, J=7.0 Hz), 2.60-2.74 (1H, m), 3.01 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.89 (1H, s), 7.10-7.14 (6H, m), 7.27-7.38 (10H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 7.82-7.86 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s).

IR (KBr) : 3345, 2969, 1657, 1443, 1302, 1011, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール

－4－イル）プロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミド（1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(424 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.67-2.80 (1H, m), 3.00 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)：3565, 3351, 3318, 2973, 1638, 1628, 1549, 1308, 993 cm^{-1}.

【００３４】

実施例10

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

(i) ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.0 g)を用い、実施例9-(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をＴＨＦ(30 mL)に溶解後、氷冷下でメトキシアミン塩酸塩(354 mg)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(594 mg)，１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(744 mg)およびトリエチルアミン(1.13 mL)を加え室温で15時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製後、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.90 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.58-2.71 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.14 (6H, m), 7.30-7.35 (10H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 7.83 (3H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (3H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s).

IR (KBr) : 3347, 2967, 1736, 1661, 1493, 1445, 1244, 812, 745, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミド(1.60 g)用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(655 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.79 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.80 (1H, m), 3.84 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.52 (1H, d,, J=1.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr) : 3418, 3243, 2967, 1634, 1622, 1011 cm^{-1}.

【００３５】

実施例１１

1-(１Ｈ-イミダゾール-4-イル)-1-(ナフト[2,1-b]フラン-7-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i) 2-ブロモ-6-（２，２-ジエトキシエトキシ）ナフタレンの製造

6-ブロモ-2-ナフトール (25.07 g)、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (21 mL)、炭酸カリウム (19.80 g) をＤＭＦ (100 mL) 中110 ℃で20時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝10:1) で精製し、ヘキサンから再結晶して、無色固体の表題化合物(15.63 g)を得た。また、再結晶の母液より表題化合物(13.86 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (6H, t, J=7.1 Hz), 3.57-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d, J=5.3 Hz), 4.90 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.20 (1H, d d, J=8.8, 2.6 Hz), 7.45-7.68 (3H, m), 7.91 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr): 2976, 2880, 1626, 1590, 1501, 1211, 1074 cm^{-1}

(ii) 7-ブロモナフト[2,1-b]フランの製造

ポリリン酸 (32 g)、トルエン (150 mL) を激しく撹拌しながら100 ℃に昇温し

300
281

、トルエン（50 mL）に溶解した2-ブロモ-6-（２，２-ジエトキシエトキシ）ナフタレン（13.86 g）をゆっくりと滴下した。1時間加熱還流した後、反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（200 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をヘキサンから再結晶して、無色固体の表題化合物(6.54 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.59-7.77 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：3401, 1505, 1136, 820 cm^{-1}

【００３６】

(iii) （ナフト[2,1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-１H-イミダゾール-4-イル）メタノールの製造

ＴＨＦ（5 mL）にマグネシウム（0.719 g）を加え、撹拌しながらヨウ化メチル（0.05 mL）を加えた。反応液に7-ブロモナフト[２，1-b]フラン（6.09 g）のＴＨＦ（20 mL）溶液を滴下し、２時間加熱還流した。反応液を0 ℃に冷却し、4-ホルミル-1-トリチル-１H-イミダゾール（4.71 g）のＴＨＦ（40 mL）溶液を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1→1:2）で精製し、酢酸エチルで洗浄して、無色固体の表題化合物(2.30 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.81 (1H, brs), 5.96 (1H, s), 6.63 (1H, m), 7.07-7.36 (17H, m), 7.43 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz)

IR (KBr)：3061, 1493, 1445, 1132, 909, 702 cm^{-1}1

(iv) （ナフト[2,1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-１H-イミダゾール-4-イル）ケトンの製造

（ナフト[２，1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-１H-イミダゾール-4-イル）メタノール(2.30 g)をジクロロメタン(50 ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.22 g)を加えて室温で１４時間撹拌した。セライトろ過した後、減圧下溶媒を留去

し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(2.14 g)を得た.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.12-7.44 (16H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.10 (1H, s)

IR (KBr) : 1622, 1520, 1235, 1167, 702 cm^{-1}

【００３７】

(v) （１H-イミダゾール-４-イル）（ナフト[２,１-b]フラン-７-イル）ケトンの製造

ナフト[２, １-b]フラン-７-イル）（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（1.88 g）およびピリジン塩酸塩（0.72 g）をメタノール（40 ml）に溶解した後、６０℃で２時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて濃縮した後、水およびエーテルを加えて結晶を析出させた。得られた結晶を水およびエーテルで洗浄して、無色固体の表題化合物(0.86 g)を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ: 7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85-8.10 (4H, m), 8.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.20-8.32 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.96 (1H, brs)

IR (KBr) : 3204, 1626, 1418, 1163, 760 cm^{-1}

(vi) １-（１H-イミダゾール-４-イル）-１-（ナフト[２,１-b]フラン-７-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

（ナフト[２,１-b]フラン-７-イル）（１-１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（0.71 g）をTHF（40 ml）に溶解させ0 ℃に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリドのTHF溶液（0.9 M ; 12 ml)をゆっくりと滴下した後、室温まで昇温し2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝30：1）に付して精製し、ヘキサンで洗浄して表題化合物（0.54 g）をアモルファスとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.74 (1H, m), 3.20-3.80 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53 (1

302
783

H, s), 7.59-7.77 (4H, m), 8.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz)
IR (KBr) : 3127, 2975, 909, 824, 737 cm^{-1}

【００３８】

実施例１２

１－（１，２－ジヒドロナフト[２，１－ｂ]フラン－７－イル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－（ナフト[２，１－ｂ]フラン－７－イル）－２－メチル－１－プロパノール(0.310 g)を酢酸 (50 mL)に溶解した後、５％ロジウム炭素(1.50 g)を加え４気圧の水素雰囲気下、室温で７時間撹拌した。触媒をろ別した後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20: 1)にて精製し、酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(0.107 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.61-2.78 (1H, m), 3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.74 (2H, t, J=9.0 Hz), 6.98 (1H, t, J=0.8 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.46-7.78 (4H, m), 7.99 (1H, d, J=1.6 Hz)
IR (KBr) : 3125, 2967, 1470, 1244, 970, 909, 731 cm^{-1}

実施例１３

１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－（ナフト[２，３－ｄ][１，３]－ジオキソール－６－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

(i) エチル　ナフト[２，３－ｄ][１，３]－ジオキソール－６－カルボキレートの製造

リチウムジイソプロピルアミドTHF溶液(2M; 60 mL)をＴＨＦ (100 mL)で希釈し、-78℃に冷却した後、ピペロナール(14.50 g)のＴＨＦ (30 mL)溶液をゆっくりと滴下し、-78℃で１時間撹拌した。さらにエチル １，３－ジオキサン－３－プロパノエート(18.05 g)のＴＨＦ (30 mL)溶液をゆっくりと滴下し、-78℃で１時間撹拌した後、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2: 1)にて精製

し、油状物(19.60 g)を得た。続いて、得られた油状物をトルエン (50 mL)で希釈し、ポリリン酸(39.70 g)を加えて、100℃で30分撹拌した。反応液に水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1: 1)にて精製し、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色固体の表題化合物(5.83 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.07 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.2 Hz)

IR (KBr) : 2905, 1713, 1470, 1240, 1206, 1040 cm^{-1}

【００３９】

(ii) (ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-イル) メタノールの製造

水素化リチウムアルミニウム(1.10 g)をＴＨＦ (50 mL)に加え、0℃に冷却した後、エチル ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-カルボキシレート(5.43 g)を加えて室温で１時間撹拌した。反応液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(3.21 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.61 (1H, brs), 4.80 (2H, s), 6.04 (2H, s), 7.11 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.61-7.69 (2H, m)

IR (KBr) : 3237, 2909, 1478, 1260, 932 cm^{-1}

(iii) 6-ホルミルナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソールの製造

(ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-イル) メタノール (3.40 g) をジクロロメタン(100ｍＬ)に溶解し、二酸化マンガン(5.90ｇ)を加えて室温で24時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残留物をヘキサン－酢酸エチルから再結晶すると表題化合物(3.16ｇ)が無色結晶として得られた。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, m), 8.14 (1H, s), 10.08 (1H, s)

IR (KBr) : 1698, 1474, 1260, 1182, 1042, 864 cm^{-1}

(iv) (１H-イミダゾール-4-イル) (ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール

-6-イル）ケトンの製造

4-ブロモ-1H-イミダゾール(2.00 g)をTHF(30 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、t-ブチルリチウムのペンタン溶液(1.7 M; 22 ml)を加えた。0℃で1.5時間撹拌した後、再び-78℃に冷却し、6-ホルミルナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール(3.00 g)のTHF溶液(30 ml)を加えた。-78℃から室温まで昇温した後、さらに16時間室温で撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて析出した結晶をろ別し、水および酢酸エチルで洗浄して無色固体の表題化合物(1.10 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6.19 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.70-8.18 (5H, m)

IR (KBr) : 3142, 1632, 1478, 1254, 872 cm^{-1}

【００４０】

(v) １-（１H-イミダゾール-４-イル）-１-（ナフト[２,３-d][１,３]-ジオキソール-６-イル）-２-メチル-1-プロパノールの製造

（１H-イミダゾール-４-イル）（ナフト[２，３-d][１，３]-ジオキソール-６-イル）ケトン（0.911 g）を用いて、実施例１１-(vi)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.490 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.80 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.56-2.80 (1H, m), 6.01 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.40-7.64 (3H, m), 7.87 (1H, s)

IR (KBr) : 3071, 2967, 1470, 1238, 1040 cm^{-1}

実施例１４

１-（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）-１-（１H-イミダゾール-４-イル）-２-メチル-1-プロパノールの製造

(i) １-アリルオキシ-６-ブロモナフタレンの製造

60%水素化ナトリウム(14.7 g)をDMF(500 ml)に懸濁し、氷冷下、6-ブロモ-2-ナフトール(76.1 g)を加えた。5℃で１時間撹拌した後、3-ブロモ－１－プロペン（42.7 g）を加え、さらに2時間室温で撹拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加えて、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をヘキサンから再結晶して無色固体の表題化合物(49.30 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：4.60-4.70 (2H, m), 5.26-5.54 (2H, m), 6.00-6.23 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.9, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：2901, 1591, 1499, 1458, 1262, 1022 cm^{-1}

(ii) 1-アリル-6-ブロモナフタレン-2-オールの製造

1-アリルオキシ-6-ブロモナフタレン（49.30 g）を190℃で３時間撹拌して、褐色固体の表題化合物（48.90 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.79 (2H, dt, J=5.4, 1.6 Hz), 4.95-5.16 (3H, m), 5.92-6.16 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.2 Hz)

IR (KBr)：3314, 1590, 1497, 1346, 1204, 878 cm^{-1}

【００４１】

(iii) 6-ブロモ-1-(3-ヒドロキシプロピル) ナフタレン-2-オールの製造

1-アリル-6-ブロモナフタレン-2-オール（23.80 g)をＴＨＦ（400 mL)に溶解し、0℃に冷却した後、9-ＢＢＮ(9-ホウ素化ビシクロ[3.3.1]ノナン)のＴＨＦ溶液（0.5M; 400 mL)を滴下し、0℃から室温に昇温して６０時間撹拌した。その後、反応液に３Ｎ水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)および過酸化水素水(100 mL)を加え室温で４時間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1: 1)にて精製し、無色固体の表題化合物(22.27 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.90-2.08 (2H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=5.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J=9.2, 2.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.2 Hz)

IR (KBr)：3175, 1590, 1501, 1264 cm^{-1}

(iv) 8-ブロモ-2，3-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメンの製造

6-ブロモ-1-（3-ヒドロキシプロピル）ナフタレン-2-オール（22.27 g)をトルエン（500 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・１水和物(0.43g)を加えて６時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5: 1)にて精製し、無色固体の表題化合物(13.35 g)を得た.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.98-2.15 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.9, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.0 Hz)

IR (KBr) : 2948, 1590, 1497, 1397, 1240, 1096, 804 cm^{-1}

(v) ２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）メタノールの製造

8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[f]クロメン(13.35 g)をTHF(250 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M; 41 ml)を加えて-78℃で３０分撹拌した。4-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール(16.83 g)のTHF溶液(150 ml)を加えた後、さらに30分撹拌した。-78℃から室温まで昇温した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して無色固体の表題化合物(11.80 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2.06-2.24 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (1H, m), 4.23 (2H, t, J=5.1 Hz), 5.88 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=9.0Hz), 7.06-7.17 (6H, m), 7.25-7.37 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70-7.78 (2H, m)

IR (KBr) : 3056, 1603, 1480, 1240, 1127, 702 cm^{-1}

【００４２】

(vi) （２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）メタノール（11.50 g）を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（9.11 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.08-2.24 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, t

, J=5.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12-7.23 (6H, m), 7.32-7.43 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr) : 3061, 1615, 1520, 1476, 1240, 1179, 702 cm^{-1}

(vii) （２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル）ケトン（8.90 g）を用いて、実施例11－(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（4.53 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.96-2.18 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.82-8.03 (4H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.79 (1H, brs)

IR (KBr) : 3144, 1634, 1345, 1240, 853 cm^{-1}

(vii) １-（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）-１-（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）ケトン（2.43 g）を用いて、実施例１１-(vi)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（1.65 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.79 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.56-2.74 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr) : 2969, 1601, 1478, 1240, 1096, 814, 733 cm^{-1}

【００４３】

実施例１５

１-（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）-１-（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）エタノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（0.50 g）を THF（20 ml）に溶解させ0 ℃に冷却した。メチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液（3M ；３ ml)をゆっくりと滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。無色固体の表題化合物（0.49 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：1.94 (3H, s), 2.06-2.24 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.24 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr) ：3085,1603, 1480, 1242, 1096, 808 cm^{-1}

実施例１６

１-（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）-１-（１H-イミダゾール-４-イル）プロパノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（0.523 g）をTHF（20 ml）に溶解させ0 ℃に冷却した。エチルマグネシウムブロミドのTHF溶液（ 3M ; 3mL）をゆっくりと滴下した後、室温まで昇温し2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝20：1）に付して精製し、無色固体の表題化合物（0.512 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.84 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.38 (4H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.40-5.20 (2H, br), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 1.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5 Hz)

IR (KBr) ：3123, 2973, 1603, 1478, 1248, 1096 cm^{-1}

【００４４】

実施例１７

１-（１，２-ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-７-イル）-１-（１H-イミダゾ

290

ール-4-イル）-1-エタノールの製造

(i)６－ブロモ－１－（２－ヒドロキシエチル）－２－ナフトールの製造

１－アリル－６-ブロモ-２-ナフトール（3.29 g）をメタノール（100 ml）に溶解し、－７８℃に冷却した後、反応溶液にオゾンを注入しながら4時間攪拌した。反応液にテトラヒドロほう酸ナトリウム（1.00 g）を加えて、室温まで昇温した後、溶媒を留去した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝3:1）で精製し、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して、無色固体の表題化合物(0.805 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.32 (1H, brs), 3.30 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.78 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr)：3196, 1519, 1501, 1348, 1038, 812 cm^{-1}.

(ii)7-ブロモ－１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フランの製造

６－ブロモ－１－（２－ヒドロキシエチル）－２－ナフトール（0.660 g）を用いて、実施例１４-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.430 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.75 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.60 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz).

IR (KBr)：2922, 1510, 1348, 1244, 970, 878 cm^{-1}.

(iii)１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-4-イル）メタノールの製造

7-ブロモ－１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン（7.70 g）を用いて、実施例１４-(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（7.48 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.47 (2H, t, J=9.0 Hz), 5.89 (1H, s), 6.33 (1H, m), 7.05-7.17 (7H, m), 7.26-7.36 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48-7.57 (2H, m) , 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, s).

IR (KBr) : 3059, 1481, 1445, 1244, 733, 702 cm^{-1}.

【００４５】

(iv) (１, ２－ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル) (１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル) ケトンの製造

１, ２－ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル (１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル) メタノール (7.48 g) を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物 (5.82 g) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.51 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.80 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.10-7.24 (7H, m), 7.32-7.47 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 9.00 (1H, d, J=1.8 Hz) .

IR (KBr) : 3395, 1620, 1522, 1175, 747, 702 cm^{-1}.

(v) (１, ２－ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル) (１H-イミダゾール-４-イル) ケトンの製造

(１, ２－ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル) (１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル) ケトン (5.50 g) を用いて、実施例１１-(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物 (2.56 g) を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ: 3.51 (2H, t, J=9.1 Hz), 4.78 (2H, t, J=9.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88-8.03 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 8.86 (1H, s).

IR (KBr) : 2969, 1620, 1468, 1356, 1246, 1154, 858 cm^{-1}.

(vi) １-(１, ２-ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル)-１-(１H-イミダゾール-４-イル)-１-エタノールの製造

２－ジヒドロナフト[２, １-b]フラン-７-イル) (１H-イミダゾール-４-イルケトン (0.501 g) を用いて実施例１５と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物 (0.491 g) を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ: 1.83 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=8.9 Hz), 4.69 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, s).

IR (KBr) : 3164, 1248, 970, 802 cm^{-1}.

【００４６】

実施例１８

1-（1，2-ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）-1-（1H-イミダゾール-4-イル）-1-プロパノールの製造

（1，2－ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）（1H-イミダゾール-4-イル）ケトン（0.523 g）を用いて、実施例１６と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.512 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.12-2.40 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.73 (2H, t, J=9.0 Hz), 6.84 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.2 Hz).

IR (KBr) : 3121, 2973, 1480, 1244, 970, 820, 733 cm^{-1}.

実施例１９

1-（2，3-ジヒドロナフト[2，3-b]フラン-6-イル）-1-（1H-イミダゾール-4-イル）-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i)エチル 2，3-ジヒドロナフト[2，3-b]フラン-6-カルボキシレートの製造

文献（Alabaster. Ramon J. et al.,Synthesis, 1988, 12, 950.）に従って合成した５－ブロモ－２,3－ジヒドロベンゾフラン（38.86 g）をＴＨＦ(300 ml)に溶解し、-78℃に冷却した。反応溶液にｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M；160 ml)を滴下して、30分撹拌した後、ＤＭＦ（40 ml)を加えて、室温まで昇温した。反応液に水を加え、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、５－ホルミル-2，3-ジヒドロベンゾフラン（28.47 g）の粗生成物を油状物として得た。粗５－ホルミル-2，3-ジヒドロベンゾフラン（25.85 g）を用いて、実施例１３-(i)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（10.15 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.38 (2H, dt, J=1.0, 8.5 Hz), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.68 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.68 (1H,

d, J=9.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J=1.4, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m).
IR (KBr) : 2982, 1703, 1466, 1285, 1204, 1096, 868 cm^{-1}.

【００４７】

(ii) (２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-イル) メタノールの製造

エチル ２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-カルボキレート (9.35 g) を用いて、実施例１３-(ii)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物 (6.88 g) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.35 (2H, dt, J=1.4, 8.3 Hz), 4.63 (2H, t, J=8.3 Hz), 4.75 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.57-7.70 (3H, m).

IR (KBr) : 3322, 2901, 1478, 1240, 1034, 988, 866 cm^{-1}.

(iii) ６-ホルミル-２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フランの製造

(２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-イル) メタノール (5.96 g) を用いて、実施例１３-(iii)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物 (4.22 g) を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.41 (2H, t, J=8.7 Hz), 4.71 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.60-7.90 (3H, m), 8.20 (1H, s), 10.07 (1H, s).

IR (KBr) : 1698, 1464, 1175, 988, 868 cm^{-1}.

(iv) ２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル (１H-イミダゾール-４-イル) メタノールの製造

4-ブロモ-1H-イミダゾール(2.11 g)をTHF(40 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、t-ブチルリチウムのペンタン溶液(1.7 M; 13 ml)を加えた。5℃で2時間撹拌した後、再び-78℃に冷却し、６-ホルミル-２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン (1.46 g) のTHF溶液(30 ml)を加えた。-78℃から室温まで昇温した後、さらに20時間室温で撹拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、THF-酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝20：1～10：1)にて精製し、酢酸エチルで洗浄して無色固体の表題化合物(1.01 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.33 (2H, t, J=8.2 Hz), 4.59 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.79

(1H, s), 6.79 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (1H, s).

IR (KBr) : 3069, 1460, 1229, 1028, 886, 839 cm^{-1}.

【００４８】

(v)（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル（１H-イミダゾール-４-イル）メタノール（0.850 g）を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.754 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 3.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.67 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (2H, s), 8.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.71 (1H, s).

IR (KBr) : 2892, 1632, 1458, 1171, 1148, 880 cm^{-1}.

(vi)１-（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）-１-（１H-イミダゾール-４-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（0.620 g）を用いて、実施例１１-(vi)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.366 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.80 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.56-2.77 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.55-7.66 (2H, m), 7.85 (1H, s).

IR (KBr) : 2973, 1460, 1219, 990, 853 cm^{-1}.

【００４９】

実施例２０

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i)１－（ベンジルオキシメチル－１H－イミダゾール－４－イル）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

アルゴン雰囲気下、1-ベンジルオキシメチル-4-ヨードイミダゾール(３１．５ｇ)をジクロロメタン(５００ｍL)に溶解した。 氷冷撹拌下、この溶液にエチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(0.96M ；１１０ｍL)を8℃以下で滴下した。 1時間後、6,7-ジメトキシ-2-イソブチリルナフタレン(３１ｇ)のジクロロメタン(５０ｍL)溶液を加え、反応液を室温で 24時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水(150ml)と水(350ml)を加えて分液し、有機層を濃縮乾固した。残渣をテトラヒドロフラン(200ml)－酢酸エチル(1L)混液に溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下、抽出液を1/10量まで濃縮し、析出した結晶を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄後、乾燥し表題化合物(２３．４ｇ)を無色結晶として得た。 第2次晶として表題化合物(４．５３ｇ)を回収した。

mp 156-157℃(AcOEt-hexane)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:0.82(3H,d,J=6.8Hz), 0.99(3H,d,J=6.8Hz), 2.71(1H,quintet, J=6.8Hz), 3.50(1H,s), 3.97(6H,s), 4.41(2H,s), 5.26(2H,s), 7.01(1H,d,J=1.2Hz), 7.08(1H,s), 7.14(1H,s), 7.20-7.37(5H,m), 7.49(1H,d,J=1.2Hz), 7.53(1H,dd,J=1.8Hz,8.4Hz), 7.64(1H,d,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr):3455, 3061, 2967, 2938, 2907, 2874, 2830, 1630, 1607, 1580, 1510, 1487, 1464, 1437, 1418, 1383, 1252, 1204, 1163, 1134, 1096, 1038, 1005 cm^{-1}.

元素分析 calcd for $C_{27}H_{30}N_2O_4$:C,72.62;H,6.77;N,6.27. Found:C,72.52;H,6.75;N,6.21.

【００５０】

(ii) 1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

1-(1-ベンジルオキシメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-メチル-1-プロパノール(２０ｇ)をメタノール(1L)に加温溶解し、酢酸(１０．２４ｍL)と50%含水-10%パラジウム炭素(２０ｇ)を加えて40℃で４気圧の水素雰囲気下、9時間激しく撹拌した。 触媒を濾去してメタノールで洗浄した。 濾液、洗液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(６００ｍ

L)に溶解し、飽和重層水で洗浄した。 有機層を1M-亜硫酸水素ナトリウム(４５０ｍL)で洗浄し、次いで飽和重層水で洗浄した。この洗液を合わせ飽和重層水で中和し、再度酢酸エチルで抽出した。先の有機層と抽出液を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下、溶媒留去し、得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶することにより題記化合物(１１．１５ｇ)を無色結晶として得た.

^{1}H-NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ :0.81(3H,d,J=6.8Hz), 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.68(1H, quintet, J=6.8Hz), 3.97(6H,s), 6.98(1H,d,J=1.0Hz), 7.08(1H,s), 7.12(1H,s), 7.43(1H,dd, J=1.8Hz,8.4Hz), 7.48(1H,d,J=1.0Hz), 7.61(1H,d,J=8.4Hz), 7.84(1H,d,J=1.8Hz).

(iii) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールを光学異性体分離カラム（キラルパック ＡＤ）を用いるクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン－エタノール＝８：２）に付した。第一溶出分として(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールが得られた。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製)

$[\alpha]_D^{27}$ −51.3° (C=1.0, メタノール)

【００５１】

実施例２１

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール･(-)-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド塩の製造

1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール(485mg)と (-)-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスホリナン2-オキシド(653mg)をメタノール(4mL)に溶解した。 次いで

イソプロピルエーテル(3ｍＬ)を加え均一溶液とした後、5時間室温で放置した。析出した針状晶を濾取し、メタノール-イソプロピルエーテル混液(1：3; 4ｍＬ)、イソプロピルエーテル(2ｍＬ)で順次洗浄後、乾燥した。得られたジアステレオマー塩(486mg)をメタノールから再結晶した。結晶を濾取し、メタノール－イソプロピルエーテル混液(1：3; 2ｍＬ)、イソプロピルエーテル(1ｍＬ)で順次洗浄後、乾燥すると表題の塩（362mg）が無色針状晶として得られた。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製）

(ii) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

前項で得られたジアステレオマー塩(1.825g)に水(12.8ml)を加えて懸濁し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン混液(1：1;48ｍＬ)、次いで1規定水酸化ナトリウム(6.4ｍＬ)を加えて激しく撹拌した。 有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した．減圧下、溶媒を留去し題記化合物（1.05g）を無色粉末として得た。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製）

$[\alpha]_D^{27}$ －49.6° (C=1.0, メタノール)

【００５２】

実施例２２

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール・フマル酸塩の製造

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール（１２．６ｇ）およびフマル酸（４．４８ｇ）をメタノール（５０ｍＬ）に溶解した。本溶液を加熱下、減圧濃縮し、得られた油状物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈した。放冷後、析出結晶をろ取し、水蒸気気流中8時間静置後、乾燥した。表題化合物１５．３３ｇが無色粉末晶として得られた。

mp. １１７－１２０℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ :0.82(1H,d,J=6.8Hz), 1.01(1H,d,J=6.8Hz), 2.69(1H,q, J=6.8Hz), 3.99(6H,s), 6.81(2H,s), 7.07(1H,d,J=1.2Hz), 7.10(1H,s), 7.14(1H,s), 7.41(1H,dd,J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.63(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(1H,d,J=1.2Hz)

, 7.82(1H,s)

$[\alpha]_D^{20}$ －３４．４° (C=1.0, メタノール)

元素分析 Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_7 \cdot 0.5H_2O$:C,61.19;H,6.03;N,6.20.

Found:C,61.05;H,6.00;N,6.37.

粉末Ｘ線（図１）

実施例２３

(-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドの製造

(i)１-(６-ブロモナフタレン-２-イル)-２-メチル-1-(１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノールの製造

２,６-ジブロモナフタレン(25.0 g)をＴＨＦ(1250 ml)に溶解させ -50 ℃に冷却した。 n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M ; 57 ml)をゆっくり加え -50 ℃で20分間撹拌した後、１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イルカルボアルデヒド(22.2 g)のＴＨＦ溶液(200 ml)を滴下した。-50 ℃ で20分間撹拌後、水を加え有機層を分離し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥後濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液, ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１)により精製後、ヘキサン－ＴＨＦから再結晶を行い、淡褐色の表題化合物(31.2 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.72 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.45-2.58 (1H, m), 3.75 (1H, s), 6.80(1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.29-7.35 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) : 3241, 2967, 1493, 1445, 1169, 1017, 826, 812, 756, 747, 700 cm^{-1}.

【００５３】

(ii)１-{６-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ナフタレン-２-イル}-２-メチル-1-(１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノールの製造

１-(６-ブロモナフタレン-２-イル)-２-メチル-1-(１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノール(14.0 g)、ベンゾフェノンイミン(5.18 g)、トリ

スジベンジリデンアセトンジパラジウム(440 mg)、(R)-(+)-２,２'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-１,１'-ビナフチル(872 mg)、およびナトリウムt-ブトキシド(5.72 g)をトルエン(140 ml)に溶解させ、アルゴン気流下80 ℃で18時間撹拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈しセライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１)に付して精製した後、ヘキサン－ＴＨＦ(４：１)から再結晶を行い黄色の表題化合物(14.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.74 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.42-2.56 (1H, d), 3.65 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.10-7.57 (28H, m), 7.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.86 (1H, s).

IR (KBr) : 3453, 2969, 1493, 1445, 1256, 1163, 1005, 812, 748 cm^{-1}.

(iii) N-{6-[1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1-トリチル-１H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミドの製造

1-{6-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ナフタレン-２-イル}-２-メチル-1-(１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノール(15.0 g)をＴＨＦ(100mL)-メタノール(100 mL)に溶解させ酢酸ナトリウム(4.29g)と塩酸ヒドロキシルアミン(2.73g)を加え室温で２０分間撹拌した。0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン(100 ml)に溶解させピリジン(5.3 ml)と無水酢酸(4.1 ml)を加え室温で４０分間撹拌した。飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出、乾燥後溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルから再結晶を行うことにより淡赤色結晶の表題化合物(11.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.75 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.57-2.71 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.32-7.54 (12H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

IR (KBr) : 3058, 2969, 1686, 1611, 1547, 1493, 1445, 1298, 1011, 766, 747, 700 cm^{-1}.

【００５４】

(iv)N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドの製造

N-{6-[1-ヒドロキシ-２-メチル-1-(１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル)プロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミド（11.5 g)を用い、参考例５同様の反応を行うことにより淡赤色粉末の表題化合物(5.52 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.79 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.0 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.17 (3H, s), 2.63-2.76 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.43-7.54 (3H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, s).

IR (KBr)：3248, 2971, 1669, 1609, 1586, 1557, 1495, 1391, 1296, 818 cm^{-1}.

(v) (-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドの製造

N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドを光学異性体分離カラム（キラルパック ＡＤ）を用いるクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン－エタノール＝85：15）に付した。第一溶出分として (-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドが得られた。

光学純度 >99%ee （キラルパック ＡＤ、ダイセル化学工業製）

(vi) (-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミド・フマル酸塩

(-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミド(50mg)およびフマル酸(17mg)をメタノール-酢酸エチルから結晶化すると表題化合物59mgが無色粉末晶として得られた。

$[\alpha]_D^{20}$ －２８．５° (C=1.0, メタノール)

【００５５】

製剤例１

カプセル剤

（１）実施例２で得られた化合物　　１０ｍｇ

300
301

（２）ラクトース　９０ｍｇ
（３）微結晶セルロース　７０ｍｇ
（４）ステアリン酸マグネシウム　１０ｍｇ
１カプセル　１８０ｍｇ

上記（１）、（２）及び（３）の全量と５ｍｇの（４）を混和した後、顆粒化し、これに残りの（４）を５ｍｇ加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

製剤例２

錠剤

（１）実施例２３で得られた化合物　１０ｍｇ
（２）ラクトース　３５ｍｇ
（３）コーンスターチ　１５０ｍｇ
（４）微結晶セルロース　３０ｍｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム　５ｍｇ
１錠　２３０ｍｇ

上記（１）、（２）及び（３）の全量と２０ｍｇの（４）及び２．５ｍｇの（５）を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの（４）を１０ｍｇおよび（５）を２．５ｍｇ加えて加圧成型し、錠剤とした。

【００５６】

試験例１

ラットステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性の測定

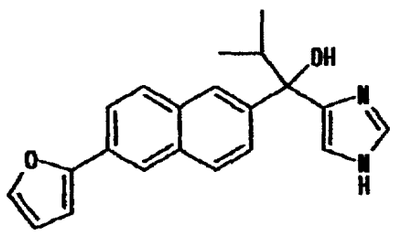
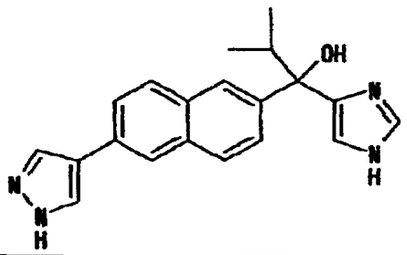
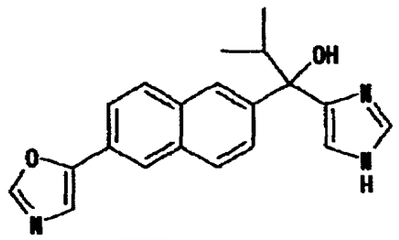
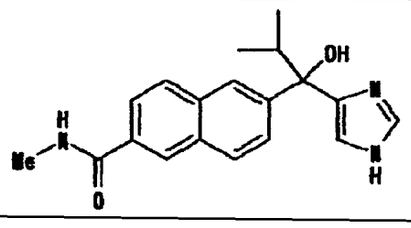
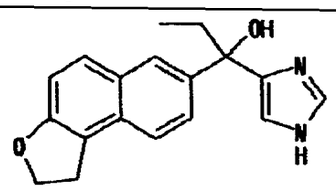
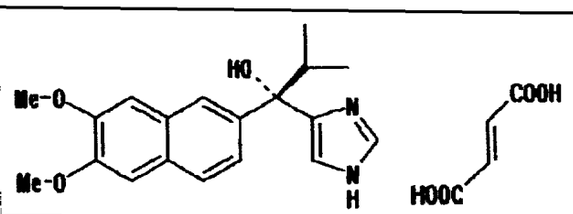
ザ・プロステート（The Prostate），Vol．26，140-150（1995）に準じて行った。

１３週齢雄性ＳＤラットより精巣を摘出し、精巣をホモゲナイズした後、遠心分離によりミクロゾームを調製した。最終濃度１０nMの[１．２－^{3}Ｈ]－１７α－ヒドロキシプロゲステロン、ＮＡＤＰＨ溶液、および試験化合物をｐＨ７．４の１００mMリン酸緩衝液１０μｌに溶かし、７μｇ／１０μｌのミクロゾームタンパク質を加えて、３７℃で７分インキュベートした。酢酸エチル４０μｌを加えて遠心し、上清中の基質および生成物（アンドロステンジオンおよびテストス

テロン）をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で分離した。スポットの検出および定量をＢＡＳ ２０００バイオイメージアナライザーで行った。試験化合物を加えていない時（対照）の生成物の量を１００％として、対照に対し生成物の量を５０％抑制させるのに必要な化合物濃度（IC_{50}値）を算出した。これらを〔表１〕に示す。

302
303

【表１】

	試験化合物	IC_{50} (nM)
実施例２		２８
実施例６		１５
実施例７		１４
実施例９		６．１
実施例１８		１８
実施例２２		３．３

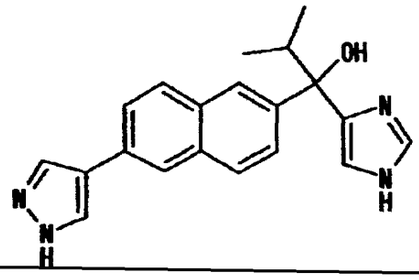
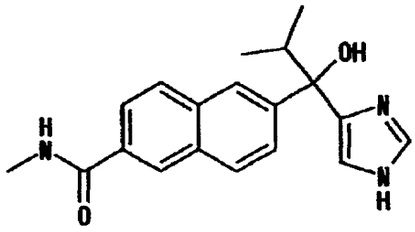
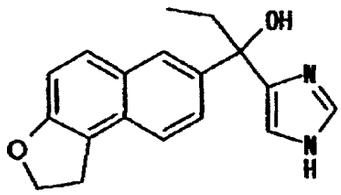
【００５７】

試験例２

ラット生体内でのテストステロン合成阻害活性の測定

９週齢の雄のＳＤ（Sprague Dawley）ラットに試験化合物（50mg/kg）を経口投与した。化合物投与から２時間後に採血を行い、得られた血清中のテストステロン濃度を放射免疫測定法で測定した。対照群のテストステロン濃度に対する試験薬物投与群のテストステロン濃度の割合（T/C，%）を算出し、テストステロン合成阻害活性を求めた。

【表２】

試験化合物	テストステロン合成阻害作用（T／C，%）
実施例６ 	１０
実施例９ 	４．５
実施例１８ 	７．４

【００５８】

【発明の効果】

本発明の化合物又はその塩はステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有し哺乳動

物に対して、例えば悪性腫瘍の原発癌、およびこれらの転移、再発、それらの癌に伴う諸症状、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防に有用である。

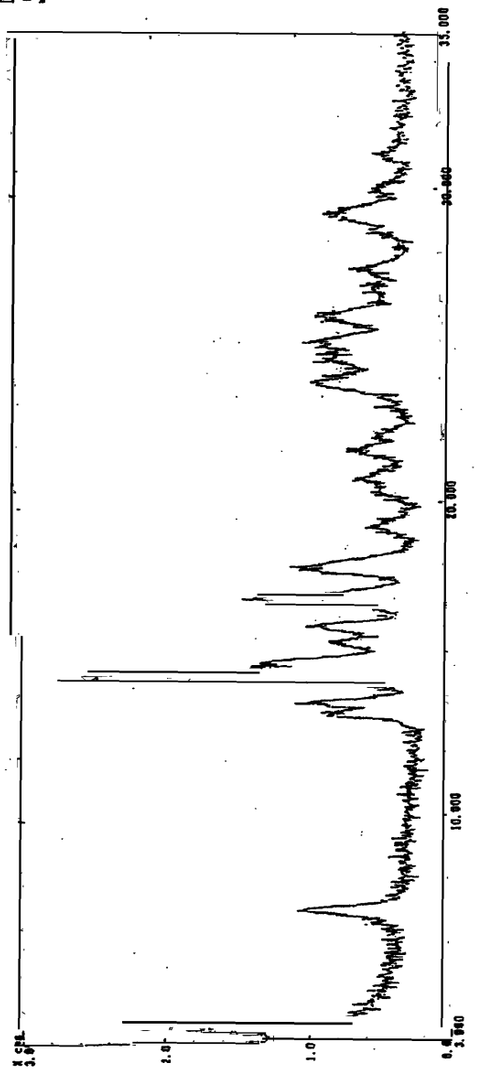
【００５９】

【図面の簡単な説明】

【図１】実施例２３で得られた化合物の粉末Ｘ線回折スペクトル（Ｃｕ，４０ｋＶ，４０ｍＡ）を示す。横軸は回折角（２θ）、縦軸はピーク強度を示す。

【書類名】図面

【図１】



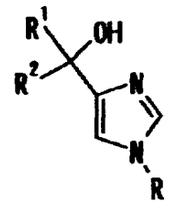
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有し、前立腺症、乳癌などの腫瘍の予防・治療剤として有用な組成物を提供する。

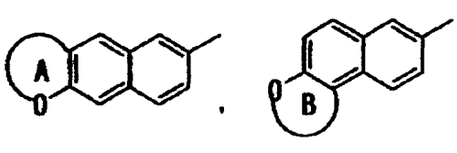
【解決手段】式：

【化１】

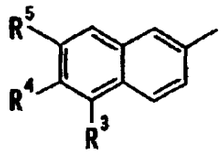


[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は

【化２】



または



（Ａ環、Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）]で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

3927
308

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号　〔０００００２９３４〕

１．変更年月日　１９９２年　１月２２日
［変更理由］　住所変更
住　所　大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
氏　名　武田薬品工業株式会社

77 (201556) 4 - TAKEDA CHEM.

105766

OFICINA DE PATENTES

GOBIERNO JAPONÉS

La presente es para certificar que lo anexado es una copia fiel de la siguiente solicitud tal como fue registrada en esta oficina.

Fecha de Solicitud : 22 de octubre de 1999

Número de Solicitud : 301556/1999

Solicitante(s) : Takeda Chemical Industries, Ltd.

8 de septiembre de 2000

Comisionado,

Oficina de patentes Kouzou Oikawa

Certificado No. 2000-3071162

3289
310

[Denominación de Documento] Solicitud de Patente
[No. de reg. por solicitante] A99210
[Fecha de registro] 22 de octubre de 1999 (11 año de Heisei)
[Destinatario] Comisionado de la JPO
[Int. Cl.] C07C 15/24
[Título de la Invención] 1-Sustituido-1-(1H-imidazol-4-il)metanoles
[Número de Reivindicaciones] 14
[Inventor]
[Domicilio] 9-20-102, Yamadahigashi 2-chome, Suita-shi, OSAKA JAPÓN
[Nombre] Akihiro TASAKA
[Inventor]
[Domicilio] 5-21, dormitorio Takedayakuhinshukugawa, Kamigakicho, Nishinomiya-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Akio OJIDA
[Inventor]
[Domicilio] 5-21, dormitorio Takedayakuhinshukugawa, Kamigakicho, Nishinomiya-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Tomohiro KAKU
[Inventor]
[Domicilio] 4-102-301, Gakuenhigashimachi, 1-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Masami KUSAKA
[Inventor]
[Domicilio] 5-10-202, Shoyama Bira, Shoyamacho 2-chome, Nagata-ku, Kobe-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Masuo YAMAOKA
[Solicitante de patente]
[No. de Identificación] 0 0 0 0 0 2 9 3 4
[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd.
[Representante] Kunio TAKEDA
[Nombre y domicilio de abogado]
[No. de Identificación] 1 0 0 1 1 4 0 5 6

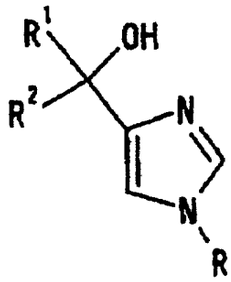
[Abogado de patentes]
[Nombre] Shuichi TAKAHASHI
[Abogado elegido]
[No. de Identificación] 1 0 0 1 1 0 4 5 6
Nombre] Tsutomu UCHIYAMA
[Indicación de Impuesto]
[No. de cuenta de depósito] 0 0 5 1 4 2
[Impuesto(Yen)] 2 1 0 0 0
[Lista de Documentos Anexados]
[Documento] Descripción 1
[Documento] Figura 1
[Documento] Resumen 1
[Número de Poder general] 9 9 0 9 2 7 6
[Número de Poder general] 9 7 2 1 0 4 7
[Petición de recepción de prueba] si

[Denominación del documento] Descripción

[Título de la invención] 1-Sustituido-1-(1H-imidazol-4-il)metanoles

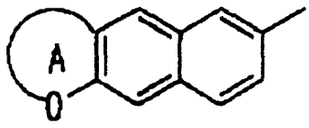
[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1] Un compuesto caracterizado por que pos e la fórmula:



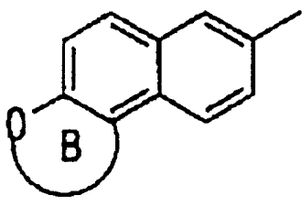
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



(1)

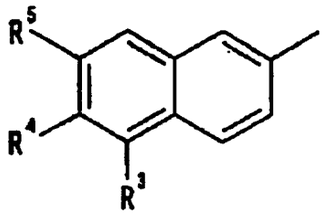
(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que

contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

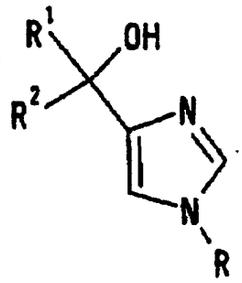
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente que posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes)] o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

[Reivindicación 3] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

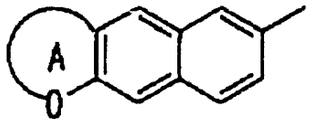
[Reivindicación 4] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es(S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida o una sal del mismo.

[Reivindicación 5] Una prodroga de un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



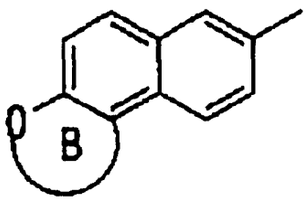
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 s un grupo representado por la fórmula:



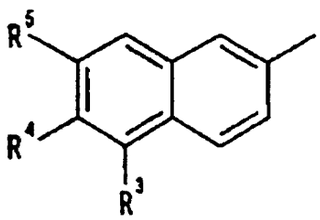
(1)

(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de los símbolos posee el mismo significado

que el definido precedentemente)] o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-m til-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo.

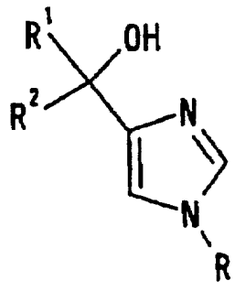
[Reivindicación 6] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo isopropilo, R^2 es un grupo de acuerdo con la fórmla (3), y R^4 es un grupo carbamoilo que puede ser sustituido.

[Reivindicación 7] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que su ($[\alpha]_D$) es (-).

[Reivindicación 8] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que es un fumarato.

[Reivindicación 9] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que se produce en la forma de un cristal.

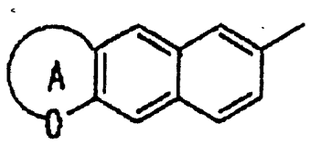
[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de la fórmula:



(I)

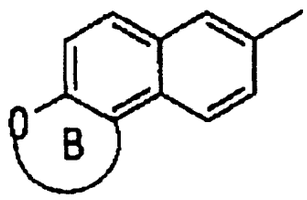
[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un

grupo representado por la fórmula:



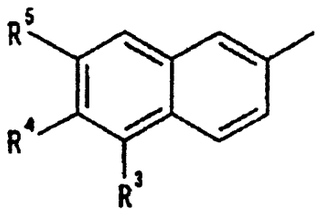
(1)

(en donde el anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo de la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcinalmente tiene sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, y R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes)], o una sal del mismo, (S)-

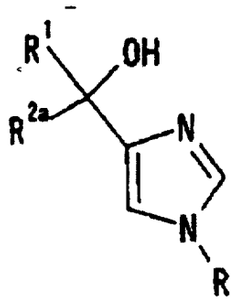
(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-m til-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-m til-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo.

[Reivindicación 11] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que es un inhibidor de liasa $C_{17,20}$ esteroide.

[Reivindicación 12] Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que es un agente antitumor.

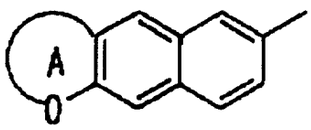
[Reivindicación 13] Una composición para un agente antitumor de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata.

[Reivindicación 14] Un procedimiento para producir un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



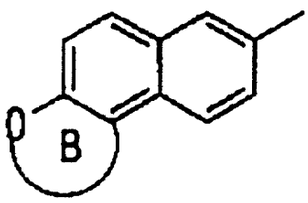
(Ia)

(en donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^{2a} es un grupo representado por la fórmula:



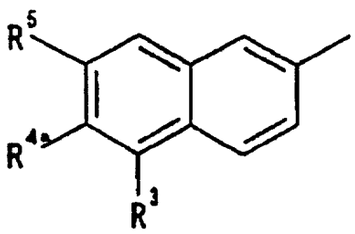
(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

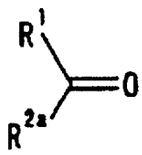
(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3a)

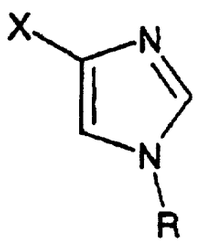
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo

alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^{4a} es un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalm nte posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo, un hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede ser sustituido o un átomo halógeno), y R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



(IIa)

[en donde R^1 y R^{2a} poseen los significados indicados precedentemente, o una sal del mismo con un producto de la reacción de un compuesto de la fórmula:



(III)

(en donde el X es un grupo de comienzo y R tiene el significado indicado precedentemente) y un reactivo Grignard o un alquil litio.

[Descripción detallada de la invención]

[Campo técnico al cual pertenece la invención]

La presente invención se refiere a una medicina, especialmente a nuevos derivados naftaleno novedosos que poseen una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide, o su producción y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo.

[Técnica anterior]

El andrógeno y estrógeno cada una de las cuales es una hormona sexual, son esenciales en un cuerpo viviente y poseen varias actividades fisiológicas tales como la diferenciación y proliferación de célula, etc. por otro lado, se ha encontrado que cada andrógeno y estrógeno trabaja como un factor de exacerbación en algunas enfermedades.

Se ha informado que, en la biosíntesis de andróg no en el ser vivo, la liasa $C_{17,20}$ esteroide actúa en el estadio final. Es decir, la liasa $C_{17,20}$ esteroide convierte los derivados 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona del colesterol a deshidroepiandrosterona y androstendiona, respectivamente. Por consiguiente, una medicina que posee una actividad inhibitoria de liase $C_{17,20}$ esteroide suprime la formación de andrógeno y estrógeno que se producen desde andrógeno, y es útil para prevenir y tratar las enfermedades cuyo factor de exacerbación

es andrógeno o estrógeno. Como las enfermedades cuyo factor de exacerbación es andrógeno o estrógeno, pueden mencionarse, por ejemplo, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad pr coz, cáncer de pecho, cáncer uterino, mastopatía, mioma del útero, endometriosis, adenomiosis de útero, síndrome de ovario policístico, etc.

Se ha informado que que algunos compuestos del tipo esteroide y algunos tipos de compuestos que no son esteroides inhiben la liasa $C_{17,20}$ esteroide. Los compuestos del tipo esteroide se describen, por ejemplo, en WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270, etc. Como los compuestos no esteroides, por ejemplo, del tipo derivados de benzimidazol (1H-imidazol-1-il)metil-sustituido se ilustran en la solicitud de patente japonesa publicada no examinada No.85975/1989, los derivados carbazol en W094/27989 y W096/14090, los derivados de azol se ilustran en W095/09157, los derivados 1H-benzimidazol se ilustran US. 5.491.161, los derivados de dihidronaftaleno se ilustran en WO 99/18075.

[Problemas a ser resueltos por la invención]

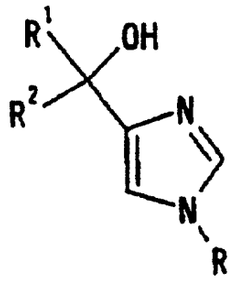
Hasta el presente, los inhibidores de liasa $C_{17,20}$ esteroide que realmente pueden usarse como una medicina no han sido conocidos. Así, se ha esperado el desarrollo temprano de inhibidores liasa $C_{17,20}$ esteroide que sena útiles como una medicina.

[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores han realizado extensos estudios hasta encontrar inhibidores de liasa $C_{17,20}$ esteroide sup riores, y encontraron que un compuesto que posee la fórmula (I) inesperadamente posee una actividad inhibidora de liasa $C_{17,20}$ esteroide superior debido a su estructura específica y el compuesto posee menos toxicidad y posee buenas propiedades como medicina. La presente invención se ha realizado a causa d estos hallazgos.

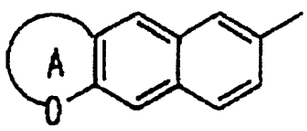
Así la presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto de la fórmula:



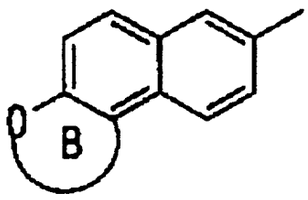
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



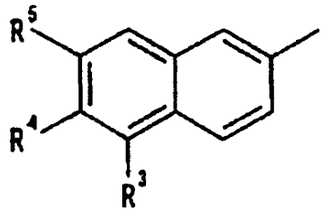
(1)

(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido o un grupo carbamoilo que puede ser sustituido)] o una sal del mismo [en adelante denominado como Compuesto (I)].

(2) (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

(3)(S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

(4) (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida o una sal del mismo.

(5) Una prodroga del Compuesto (I), Compuesto A, Compuesto B, ó Compuesto C, o una sal del mismo.

(6) Un compuesto como el indicado precedentemente en (1), en donde R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo isopropilo, R^2 es un grupo de acuerdo con la fórmula (3), y R^4 es un grupo carbamoilo que puede ser sustituido.

(7) Un compuesto como el indicado precedentemente en (1), cuyo ($[\alpha]_D$) es (-).

(8) Un compuesto como el indicado precedentemente en (2), el cual es un fumarato.

(9) Un compuesto como el indicado precedentemente en (8), el cual se produce en la forma de un cristal.

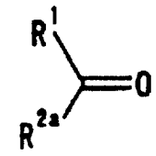
(10) Una composición farmacéutica que contiene (1) un Compuesto (I), (2) un Compuesto A, (3) un Compuesto B, (4) un Compuesto C, o (5) una prodroga del mismo,

(11) Una composición farmacéutica como la indicada precedentemente en (10), la cual es un inhibidor de liasa $C_{17,20}$ esteroide.

(12) Una composición como la indicada precedentemente n (11), la cual es es un agente antitumor.

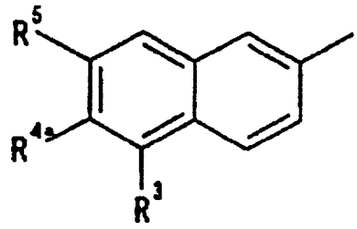
(13) Una composición para un agente antitumor como la indicada precedentemente en (10), la cual es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata.

(14) Un procedimiento para producir un Compuesto (1a), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



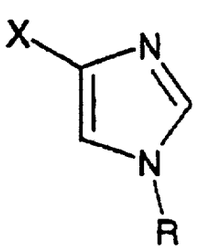
(IIa)

[en donde R^1 es grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo, R^{2a} es un grupo de la fórmula (1) o un grupo de la fórmula (2) o un grupo de la fórmula:



(3a)

(en donde R^{4a} es un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, un grupo tiol que opcionalmente que posee sustituyentes, un grupo amino que puede ser sustituido, un grupo acilo o un átomo halógeno, un grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido o un grupo carbamoilo que puede ser sustituido o un átomo halógeno, y los otros símbolos poseen los mismos significados que los definidos precedentemente)] o una sal del mismo con un producto de reacción de un compuesto de la fórmula:



(III)

(en donde el X es un grupo de comienzo y R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector) y un reactivo Grignard o un alquil litio.

El grupo alquilo inferior representado por R^1 es una cadena lineal o ramificada uno que posee 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de la modalidad de realización incluyen un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc., etc. Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} tal como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Como el R^1, un grupo alquilo C_{1-4} tal como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc., es preferible. En las fórmulas (1) y (2) representadas por R^2 o R^{2a}, mientras cada uno del anillo A o anillo B es un anillo de 5 o 6 mi mbros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos de carbono como átomo que constituye el anillo, cada uno de los anillos puede contener además un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como átomos que constituyen el anillo. Los ejemplos del anillo A o el anillo B incluyen, por ejemplo, furano, dihidrofuran, pirano, dihidropirano, dioxoleno, oxazol, isoxazol, etc.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior que puede ser sustituido representados por R^3, R^4 y R^5 incluyen, por ejemplo, un alquilmetio C_{1-4} sin sustituir, tal como el etilo, propilo,

etc., un alquilmetio C_{1-4} sustituido por un alcanoilo como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a}, o R^5, incluyen un grupo hidroxilo sin sustituir, un alcoxilo inferior (por ejemplo un grupo alcoxilo C_{1-4} como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.), un alcanoiloxilo inferior (por ej. un alcanoiloxilo C_{1-4} como el acetiloxilo, propioniloxilo, etc.), un carbamoiloxilo que puede ser sustituido (por ejemplo carbamoiloxilo sin sustituir, un carbamoiloxilo sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} como el metilcarbamoiloxilo, etilcarbamoiloxilo, dimetilcarbamoiloxilo, dietilcarbamoiloxilo, metiletilcarbamoiloxilo, etc.), etc..

Los ejemplos del grupo tiol que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen un grupo tiol sin sustituir, un alquiltio inferior (por ejemplo un grupo alquiltio C_{1-4} como el metiltio, etiltio, propiltio, etc.), un alcanoiltio inferior (por ejemplo un alcanoiltio C_{1-4} como el acetiltio, propioniltio, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo amino que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen un grupo amino sin sustituir, un alquilamino inferior (por ejemplo un grupo alquil amino C_{1-4} como el metilamino, etilamino, propilamino, etc.), un di-alquilamino inferior (por ejemplo un di-alquilamino C_{1-4} como

dimetilamino, dietilamino, etc.), un alcanoilamino C_{1-4} (por ejemplo acetamida, propionamida, etc.), y lo similar.

Los ejemplos del grupo acilo representados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen, por ejemplo, un grupo alcanoilo (por ejemplo formilo, alcanoilo C_{1-6} como acetilo, propionilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo un alquilsulfonilo C_{1-4} como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), un grupo carbamoilo que puede ser sustituido (un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10}, como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc., un grupo mono o di-arilcarbamoilo C_{6-14} como el fenilcarbamoilo, difenilcarbamoilo, etc., un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} como el bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.), un grupo sulfamoilo que puede ser sustituido (un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} como el metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} como el fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, etc., un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} como el bencilsulfamoilo, dibencilsulfamoilo, etc.), y lo similar.

Los ejemplos del halógeno ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen flúor, cloro, bromo, iodo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático n "grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido" representado por R^4 incluye un grupo hidrocarburo aromático monocíclico, un grupo hidrocarburo aromático policíclico condensado, etc., cada

uno de los cuales está constituido con 6 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos de la modalidad de realización incluyen un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-ind nilo, 2-antrilo, etc. Entre éstos, un grupo arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo, etc.) es preferible.

Los ejemplos de grupo heterocíclico en un "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representados por R^4 incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-quinolilo, 4-quinolilo, 8-quinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, oxazolilo 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 3-piridazinilo, 1-indolilo, 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo, etc.) son los utilizados, y como los grupos heterocíclicos no aromáticos, (por ejemplo, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, etc.)

En el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" y "grupo hidrocarburo aromático" representado por R^4, 1 a 3 sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición en el anillo. Como sustituyente, puede mencionarse un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo alcoxilo inferior, un grupo acilo, etc. Los ejemplos del alquilo inferior que puede

ser sustituido incluyen un grupo alquilo C_{1-4} sin sustituir como el metilo, etilo, propilo, etc., y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un alcanoilo C_{1-4} tal como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ej mplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), etc. Como el grupo alcoxilo inferior, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxilo C_{1-3} tal como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc. Como el grupo acilo, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcanoilo (por ejemplo tal como un alcanoilo C_{1-6} como el formilo, acetilo, propionilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo tal como un alquilsulfonilo C_{1-4} como el metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), un grupo carbamoilo que puede ser sustituido (por ejemplo tal como un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc., tal como un mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14}, como fenilcarbamoilo, difenilcarbamoilo, etc., tal como un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} como el bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.), un sulfamoilo que puede ser sustituido (por ejemplo tal como un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} como el metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., tal como un grupo mono o di-arilsulfamoilo C_{6-14} como el fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, etc., tal como un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} como el bencilsulfamoilo, dibencilsulfamoilo,

etc.), etc.

Los ejemplos del "grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes" representado por R^4 incluye un grupo mono- o di-alquil carbamoilo tal como el metil carbamoilo, etil carbamoilo, dimetil carbamoilo, etc., un grupo alcoxi carbamoilo tal como metoxi carbamoilo, etc., un grupo aril carbamoilo, tal como fenil carbamoilo, etc., y un grupo aralquil carbamoilo, tal como bencil carbamoilo, etc., y un grupo alquil carbamoilo inferior es preferible.

Los ejemplos del grupo protector representado por R incluyen por ejemplo, formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), fenil-carbonilo, alquil-oxicarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.), alil-oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, aralquil-oxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-alquil C_{1-4}-oxi-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.), tritilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-alquilo C_{1-6} (por ejemplo bencil-oxi-metilo, etc.) cada uno de los cuales puede sustituirse, y es preferible el tritilo. Los ejemplos del sustituyente del grupo protector incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), un grupo nitro, y el número de estos sustituyentes es de 1 a 3.

Los ejemplos del grupo de comienzo representados por el X incluyen un átomo halógeno (cloro, bromo, iodo, etc.), un grupo

alquilo o aril-sulfoniloxilo (metansulfoniloxilo, etansulfoniloxilo, bencensulfoniloxilo, p-toluensulfoniloxilo, etc.), etc.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser una sal. Los ejemplos de la sal incluyen una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, una sal del ácido clorhídrico, una sal del ácido sulfúrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal del ácido fosfórico, etc.), una sal de un ácido orgánico (por ej mplo, una sal del ácido acético, una sal de ácido trifluoracético, una sal del ácido succínico, una sal del ácido maléico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido propiónico, una sal de ácido cítrico, una sal del ácido tartárico, una sal del ácido láctico, una sal del ácido oxálico, una sal del ácido metansulfónico, una sal del ácido p-toluensulfónico, etc.) ,etc.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo pueden ser hidratados. Éstos incluso la sal y el hidrato es denominado de aquí en adelante como el Compuesto (I).

La prodroga del Ccompuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el Compouesto (I) que posee una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide por medio de enzimas, ácido gástrico, etc. en el ser vivo.

Los ejemplos de la prodroga del Compuesto (I) incluyen el compuesto (I) en donde el átomo de nitrógeno de imidazol se sustituye con acilo o alquilo, etc. (por ejemplo un compuesto en donde el átomo de nitrógeno se sustituye con

dimetilaminosulfonilo, acetoximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilmetilo, pivaloiloxim tilo, benciloximetilo, etc.); el Compuesto (I) en donde el grupo hidroxilo se sustituye con un acilo, un alquilo, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo hidroxilo se sustituye con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo, etc.); etc. Éstos compuestos puede producirse por medio de un método conocido por sí mismo.

La prodroga del Compuesto (I) puede estar en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Cuando la prodroga del Compuesto (I) tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo, los ejemplos de la sal incluyen una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino tal como el sodio, potasio, etc.; un metal alcalino-térreo tal como el calcio, magnesio, etc.; un metal de transición tal como zinc, hierro, cobre, etc.; etc.); una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.; un aminoácido básico como la arginina, lisina, ornitina, etc.; etc.); y lo similar.

Cuando la prodroga de Compuesto (I) tiene un grupo básico como un grupo amino, los ejemplos de la sal incluyen una sal con un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ej., ácido

clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, tc.); los aminoácidos ácidos como el ácido aspártico, ácido glutámico, etc.; y lo similar.

También, la prodroga del Compuesto (I) puede ser hidratada o no hidratada.

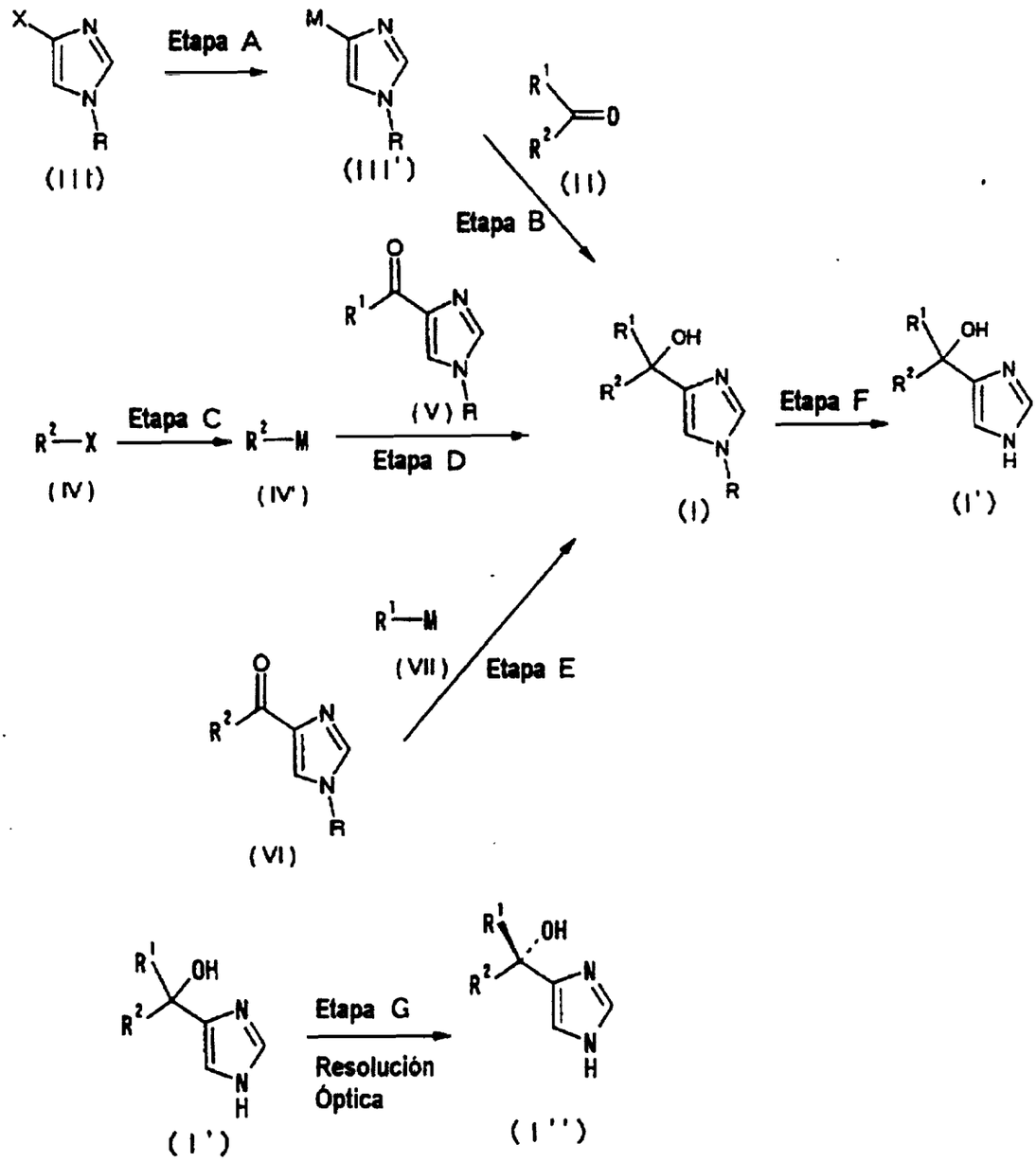
El compuesto (I) puede tener uno o mas átomos de carbono asimétricos en la molécula. El compuesto de la presente invención puede tener configuración R- o configuración S- respecto de los carbonos asimétricos.

A través de la descripción, entre los compuestos ilustrados por las fórmulas (I), (I'), (I'), (Ia), (II), (II')(III), (IV), (IV'), (V), (VI), (XIV), (XV) y (XVI), un compuesto que posee un grupo básico o grupo ácido puede formar una sal con un ácido o una sal con una base, respectivamente. Los ejemplos de la sal incluyen la sal del Compuesto (I) expresado precedentemente. Mas adelante en la presente el compuesto de la fórmula (Número de fórmula) y su sal será denominado el Compuesto (Número de fórmula). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) y una sal del mismo será denominado como Compuesto (II).

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, por medio

de las siguientes etapas de procedimiento.

Pueden usarse el compuesto de comienzo y un compuesto intermedio de éste en forma libre o una sal del mismo como Compuesto (I), y se usan como mezcla de reacción como están o después de aislamiento conocido en la siguiente reacción.



[en donde M es un metal o una sal, y los otros símbolos pos en lós mismos significados como los indicados precedentement].

Los ejemplos del metal ilustrados por M incluyen litio o magnesio, etc. Los ejemplos de la sal de metal ilustrados por M incluyen, por ejemplo, un haluro metálico como el cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, etc.

[Procedimientos A y B]

El Compuesto (III) se permite reaccionar con un alquilo-litio o metal magnesio, etc., para dar un Compuesto organometalico (III'). El Compuesto (III') se permite reaccionar con el Compuesto (II) para dar el Compuesto (I).

Los ejemplos del alquil-litio usado en la reacción incluyen un alquil-litio C_{1-4} como el n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio, etc., y el t-butillitio es el preferible. El alquil-litio se usa en una cantidad de 1 a 3 moles, preferentemente 1 a 1,5 mol por un mol del material de comienzo (III). La temperatura de reacción en caso de que sea una reacción con un alquil-litio está dentro del rango de -100°C a 0°C, preferentemente -80°C a -20°C. Los ejemplos de del haluro de alquil-magnesio incluyen bromuro de etilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, etc., y el haluro de etilmagnesio es preferible. La cantidad usada del haluro de alquilmagnesio es 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 4 moles, por mol del Compuesto de comienzo (III). La temperatura en caso de una reacción con metal magnesio está dentro del rango de -40°C a 60°C, preferentemente desde

20°C a 40°C. El tiempo de reacción es aproximadament desd 5 min a 20 h. La reacción normalmente se realiza en la pr sencia de un solvente orgánico que no afecte a la reacción. Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta a la reacción incluyen, por ejemplo, un éter como el dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, (THF), etc., un hidrocarburo saturado como el hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, cloroformio, etc., un hidrocarburo aromático como el benceno, tolueno, etc. Estos solventes puede usarse solos o en combinación de dos o más en una proporción apropiada. El Compuesto (II) se usa desde 0,1 hasta 10 equivalentes, preferentemente desde 0,2 hasta 2 equivalentes en relación a un equivalente de Compuesto (III).

[Procedimientos C y D]

El Compuesto (IV) se permite reaccionar con un alquil-litio o metal magnesio, etc., para dar un Compuesto organometálico (IV'). El Compuesto (IV') se permite reaccionar con el Compuesto (V) para dar el Compuesto (I). Los ejemplos del alquil-litio usado incluyen un alquil-litio C_{1-4} como el n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, etc. El alquil-litio se usa en una cantidad de 1 a 3 moles, preferentemente 1 a 1,5 mol por un mol del compuesto (IV). La temperatura de reacción en caso de la reacción con alquil-litio está dentro del rango de -100°C a 0°C, preferentemente desde -80°C a -20°C. El tiempo de reacción es aproximadamente desde 5 minutos a 20 horas. En el caso que

el Compuesto (IV) se haga reaccionar con metal magnesio, la cantidad usada de metal magnesio está en el rango d 1 a 3 moles, preferentemente, 1 a 1,5 mol por mol de Compuesto (IV), y la temperatura está en el rango de -20°C a 100°C, preferentemente 10°C a 50°C. El tiempo de reacción es aproximadamente de 5 min a 20 h. La reacción normalmente se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico que no afecte la reacción por ejemplo, incluye un éter como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo saturado como hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, cloroformo, etc., un hidrocarburo aromático como el benceno, tolueno, etc. Éstos solventes pueden usarse solos o en combinación con dos o más en una proporción apropiada. El compuesto (V) se usa en una relación de 0,1 a 10 moles, preferentemente desde 0,5 a 15 moles por mol de Compuesto (V).

[Procedimiento E]

El compuesto (I) puede producirse haciendo reaccionar un Compuesto organometálico (VI) con el Compuesto (VII). El compuesto (VII) se usa en una cantidad que varía de 0,5 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles por mol de Compuesto (VI). La temperatura de reacción varía desde -80°C a 50°C preferentemente desde -50°C a 20°C. La reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente orgánico que no posea influenciaperjudicial para la reacción. Los ejemplos del

solvente incluyen por ejemplo, un éter como el di til éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo saturado tal como hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, etc., y un hidrocarburo aromático tal como el benceno, tolueno. Estos solventes pu den usarse solos o en combinación de más de dos tipos de solvente.

[Procedimiento F]

El compuesto (I') puede producirse permitiendo que el Compuesto (I) en donde R es un grupo protector se som ta a una reacción de desprotección que es un método conocido o una manera similar a un método conocido. Por ejemplo, el Compuesto (I') el puede ser producido tratando el compuesto (I) en donde R es grupo tritilo con una condición ácida o permitiendo al que la hidrogenólisis eliminar el grupo tritilo. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido orgánico tal como el ácido fórmico, ácido acético, etc., un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, etc. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte como un alcohol, un éter (por ejemplo tetrahidrofurano etc.), etc. La temperatura de reacción normalmente es de 0°C a 100°C.

[Procedimiento G]

El procedimiento es un procedimiento en el cual el Compuesto racémico (I') es dividido a ópticamente en compuestos activos (I"). El compuesto (I") puede obtenerse permitiendo que el Compuesto (I') se someta a una resolución óptica conocida o

de una manera similar a una resolución óptica conocida. Los ejemplos del método de resolución óptica incluyen un método de cromatografía líquida que usa columna quiral, método de sal diastereómero que usa un ácido ópticamente activo o una bas ópticamente activa, etc.

Cuando el compuesto deseado es obtenido en forma libre, el compuesto puede convertirse a una sal de una manera convencional. Cuando el compuesto deseado se obtien en una forma de sal, el compuesto puede convertirse a la forma libre por medio de una manera convencional. Los compuestos (I), (I') y (I") así obtenidos puede ser aislados de la mezcla de reacción y purificados por un procedimiento conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con solvente, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía, etc.

En las reacciones anteriores, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo cada uno de los cuales no está involucrado en la reacción, en el compuesto o una sal del mismo que está por reaccionar puede protegerse. La protección con un grupo protector y la desprotección puede llevarse a cabo por medio de una manera conocida.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen, por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), un fenilcarbonilo, un alquilo C_{1-6}, ejemplo oxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, etc.), feniloxicarbonilo, un aralquiloxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-alquiloxi C_{1-4}-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.). tritilo, ftaloilo o N,N-dimetilaminometileno, etc. cada uno de los cuales puede ser sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo carboxilo por ejemplo, incluyen un alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.) fenilo, tritilo o sililo, etc., cada uno de los cuales puede sustituirse. Los ejemplos de sustituyente incluyen, un átomo halógeno, (por ejemplo flúor, cloro, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 3.

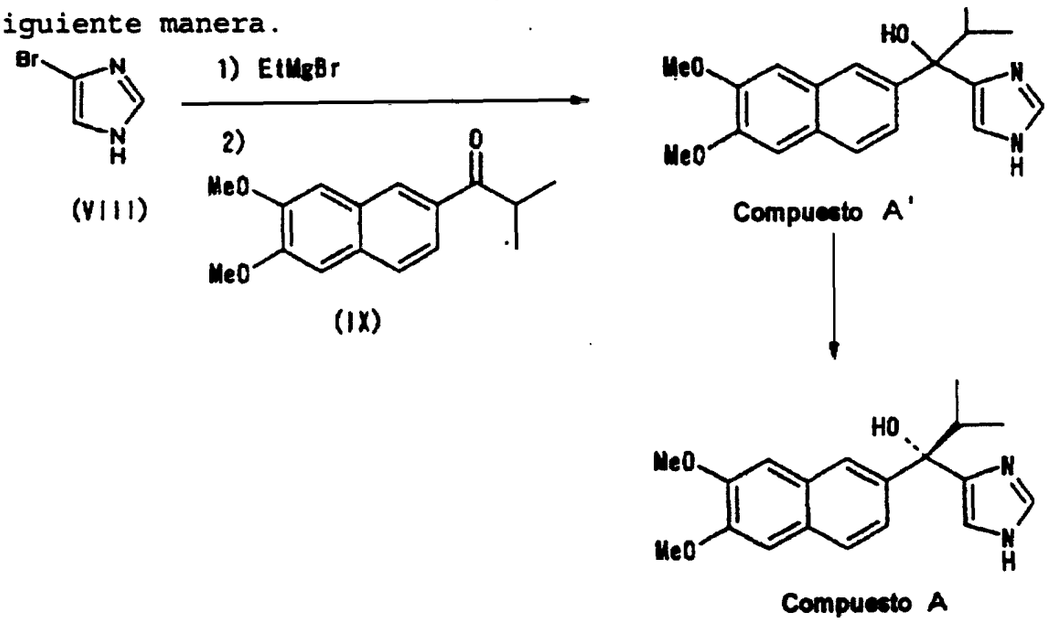
Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.) fenilo, un aralquilo C_{1-6} (por ejemplo un fenil-alquilo C_{1-4} tal como bencilo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), feniloxicarbonilo, benzoilo, un (aralquiloxi C_{7-10})carbonilo (por ejemplo, un fenil-alquiloxiC_{1-4}-carbonilo como benciloxicarbonilo, etc.), piranilo, furanilo o

sililo, etc. cada uno de los cuales puede ser sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo halóg no (por ejemplo, flúor, cloro, etc.), un alquilo C_{1-6} (por ej mplo, metilo, etilo, propilo etc.), fenilo un aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-C_{1-4} alquilo como bencilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 4.

La reacción de desprotección se lleva a cabo por medio de una modalidad conocida o de una manera similar. Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen una manera de tratami nto con, por ejemplo, ácido, base, reducción, rayo ultraviol ta, hidracina, fenil hidracina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, etc.,

Por ejemplo, el compuesto A puede ser sintetizado por el método siguiente.

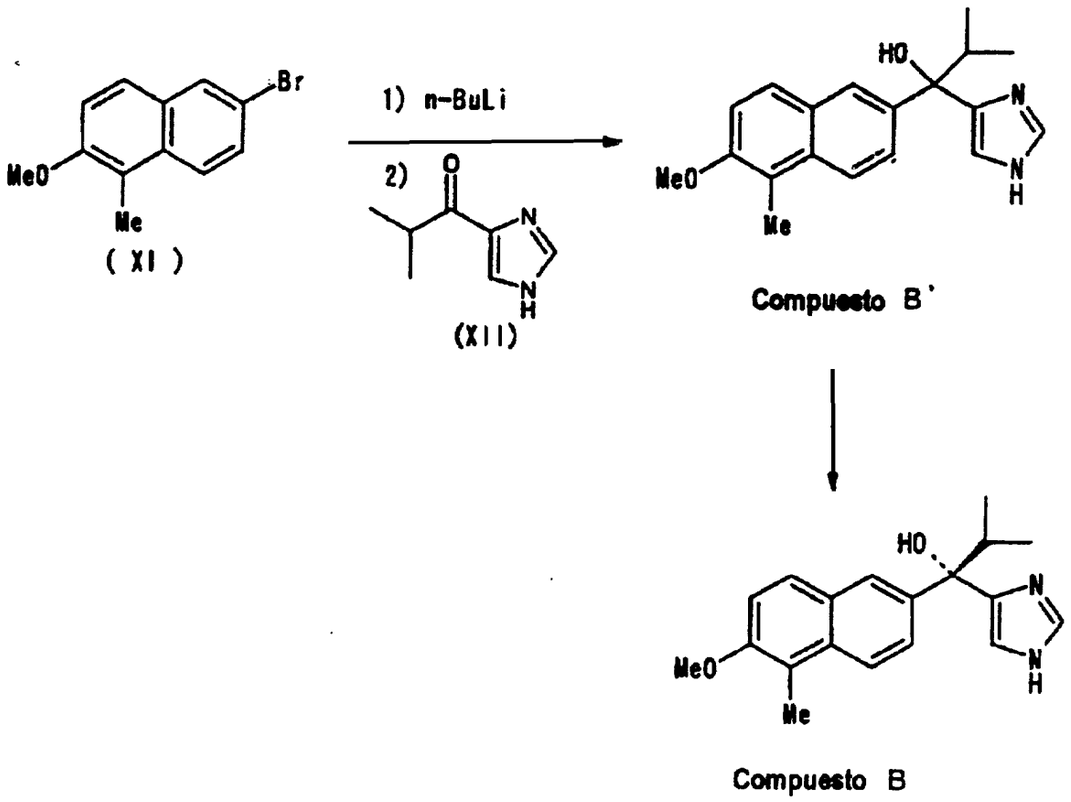
El compuesto A puede ser producido por medio de la siguiente manera.



[en donde cada símbolo posee el mismo significado qu el definido precedentemente]

El compuesto (VIII) se trata con 2 a 5 equivalent s de bromuro de etil-magnesio en un solvente inerte (por j mplo, THF, dietil éter) para dar un reactivo de Grignard de imidazol. El producto obtenido se hace reaccionar con con el Compu sto (IX) en el mismo solvente para dar el Compuesto (A'). El compuesto (A') también puede ser producido convirtiendo el Compuesto (VIII) a una sal de litio del compuesto imidazol tratando con t-butil-litio y luego hacer reaccionar la sal de litio con el Compuesto (XI). El compuesto A puede ser obtenido permitiendo que el Compuesto A' se someta a la resolución óptica usando la columna quiral (por ejemplo, CHIRALPAK AD, fabricada por las industrias químicas "Daicel, Ltd."). El compuesto A también puede se obtenido por convertir Compuesto A' a una sal de diastereómero con un ácido ópticamente activo, seguido por utilizar la diferencia de solubilidad.

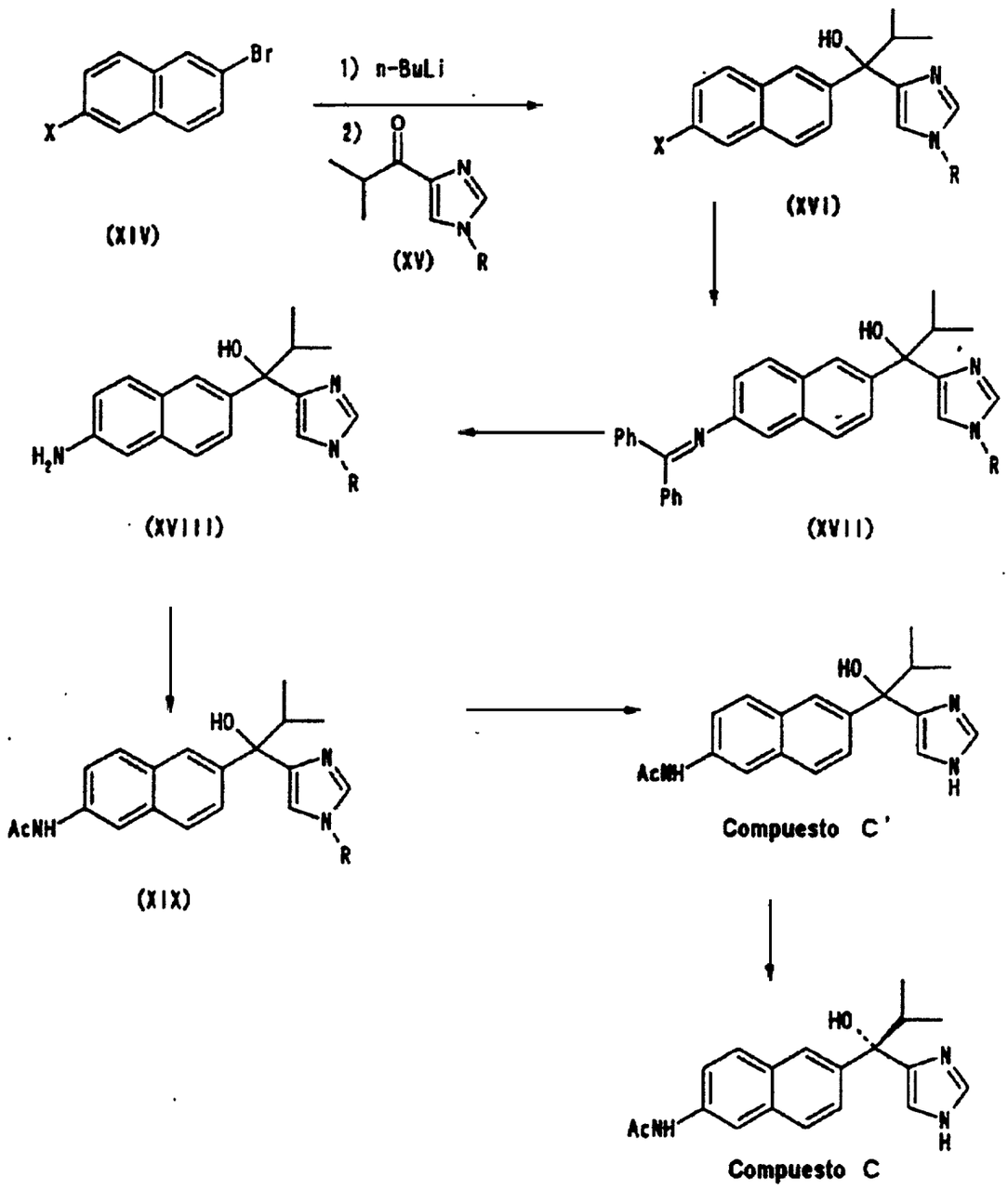
Por ejemplo, el compuesto B puede producirse por medio de la siguiente manera.



[en donde n-BuLi es el n-butil-litio].

El compuesto (XI) se hace reaccionar con un alquil-litio (por ejemplo n-butil-litio), para producir una sal de litio. La sal de litio se hace reaccionar con el Compuesto (XII) para dar Compuesto B'. La cantidad del alquil-litio usada en la reacción está en el rango de 1 a 2 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalente. La temperatura de reacción está en el rango de -80°C a 0° C, preferentemente -80 °C a -20 °C. Como el solvente de reacción, THF, etc., es preferible. El compuesto B puede obtenerse de Compuesto B' por una manera similar a la resolución óptica de Compuesto A'.

Por ejemplo, el compuesto C puede sintetizars por el método siguiente.



[en donde Ac es un grupo acetilo, Ph es un grupo fenilo, y los

otros símbolos poseen los significados indicados precedentemente].

El compuesto (XI) se hace reaccionar con un alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio) para dar una sal de litio, y la sal de litio se hace reaccionar con el Compuesto (XV) para dar el Compuesto (XVI). La cantidad del alquil-litio usada en la reacción es de 1 a 2 equivalentes, preferentemente d 1 a 1,5 equivalente. Como el solvente, el THF, etc. es preferible.

El compuesto (XVI) puede convertirse en Compuesto (XVII) y el compuesto (XVIII) por medio de un método descripto en la literatura (Buchwald y col., "Tetraedron Letters", Vol. 38, pág. 6367-6370, 1997). El compuesto C' puede obtenerse por la acetilación de Compuesto (XVIII), seguida por desprotección de un grupo protector. El compuesto C puede obtenerse de Compuesto C' por una modalidad similar a la resolución óptica de Compuesto A'.

Cada uno de los Compuestos A, B y C pueden obtenerse como cristales estables permitiendo formar una sal con un ácido. La sal tiene una solubilidad en el agua y una absorbabilidad, cada una de solubilidad y absorbabilidad es superior que la de forma libre. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido orgánico tal como el ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, etc., y entre éstos, es ácido fumárico es preferible.

Los compuestos A, B y C pueden resolverse eficazmente en sus enantiómeros usando la columna quiral (por ejemplo CHIRALPAK

AD, fabricada por las industrias químicaa "Daicel Ltd."). Estos compuestos también pueden resolverse permitiendo formar una sal del diastereómero con un ácido ópticamente activo, seguido por utilizar la diferencia de solubilidad.

Los compuestos (I), A, B y C (denominado d aquí en adelante el compuesto de la presente invención) tiene efecto superior como medicina, y sobre todo tiene una actividad inhibitoria superior de liasa $C_{17,20}$ esteroide. El compu sto de la presente invención es menos tóxico y posee pequeños efectos secundarios adversos. El compuesto de la presente invención es útil para prevenir y tratar un mamífero (por ejemplo, humanos, bovinos, equinos, porcinos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, etc., especialmente humanos) que sufre diversas enfermedades tales como (1) cáncer primario o tumor maligno (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pecho, cáncer de ovario, etc.), y sus metástasis y recurrencias, (2) diversos síntomas acompañados con estos cáneres (por ejemplo, dolor, caquexia, etc.), (3) hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma de útero, adenomiosis de útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc.

Mientras el compuesto de la presente invención posee un efecto superior cuando es usado solo, el efecto puede promoverse usando el compuesto de la presente invención en combinación con otros medicamentos y remedios. Los ejemplos del medicamento y

remedio, incluyen, por ejemplo, hormonas sexuales, ag nt s de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumor, alcaloides de plantas, inmunoterapias, etc., pero están limitados a éstos.

Los ejemplos del agente relacionado con hormona incluyen, por ejemplo, Fosfestrol, Dietilstilbestrol, clorotrianisene, acetato de Medroxiprogesterona, acetato de Megestrol, acetato Clormadinona, acetato de Ciproterona, Danazol, Alilestrenol, Gestrinona, Mepartricina, Raloxifeno, Ormeloxifeno, Levormeloxifeno, los ejemplo del antiestrógenos (por ejemplo, Tamoxifen, Toremifeno, etc.), la píldora anticonceptiva, Mepitiostano, Testolactona, Aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo el acetato de Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, etc.), antagonistas de LH-RH (por ejemplo, Ganirelix, Cetrorelix, Abarelix, etc.), Droloxifeno, Epitiostanol, sulfonato de Etinilestradiol, los inhibidores de aromatasa, (por ejemplo, Fadrozol, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Vorozol, Formestano, etc.), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida, etc.), inhibidores 5 α-reductasa (por ejemplo. Finasteride, Epristeride, etc.), hormonas adrenocorticales (por ejemplo, Cortisol, Dexametasona, Prednisolona, Betametasona, Triamcinclona, etc.), inhibidores de síntesis de andrógeno (por ejemplo, Abiraterona, etc.), Retinoide y agentes supresores de metabolismo de Retinoide (por ejemplo, Liarozol, etc.), etc.

Los ejemplos de los agentes de alquilación incluyen, por

ejemplo, mostaza de nitrógeno, hidrocloruro N-óxido nitrógeno mostaza, Clorambucil, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Thiot pa, Carboquona, tosilato de Improsulfan, Busulfan, Nimustina, Mitobronitol, Melfalan, Dacarbazina, Ranimustina, Estramustina fosfato de sodio, Trietilenmelamina, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Pipobroman, Etoglucid, Carboplatina, Cisplatina, Miboplatina, Nedaplatina, Oxaliplatina, Altretamina, Ambamustina, cloruro de Dibrospidio, Fotemustina, Prednimustina, Pumitepa, Ribomuctin, Temozolomida, Treosulfan, Trofosfamida, Zinostatin stimalamer, Adozelesin, Cistemustina, Bizelesin, etc.

Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, por j mplo, Mercaptopurina, 6-Mercaptopurina ribosida, Tioinosina, Metotrexato, Enocitabina, Citarabina, Citarabina octosfato, hidrocloruro de Ancitabina, análogos 5-FU (por ejemplo, Fluorouracil, Tegafur, UFT, Doxifluridina, Carmofur, Galocitabina, Emitefur, etc.), Aminopterina, Leucovorin calcio, Tabloid, Butocin, folinato de calcio, levofolinato de calcio, Cladribina, Fludarabina, Gemcitabina, Hidroxicarbamida, Pentostatin, Piritrexim, Idoxuridina, Mitoguazona, Tiazofurin, etc.,

Los ejemplos de antibióticos antitumor incluye, por ejemplo, Actinomicina D, Actinomicina C, Mitomicina C, Cromomycina A3, hidrocloruro de Bleomicina, sulfato de Bleomicina, sulfato de Peplomicina, hidrocloruro de Daunorubicina, hidrocloruro de Doxorubicina, hidrocloruro de

Aclarubicin, hidrocloruro de Pirarubicin, hidrocloruro de Epirubicina. Neocarzinostatina, Mitramicina, Sarkomicina, Carzinofilina, Mitotano, hidroclorudo de Zorubicina, hidrocloruro de Mitoxantrona, hidrocloruro de Idarubicina, tc.

Los ejemplos del alcaloide de planta incluyen, por ejemplo, Etoposida, fosfato de Etoposida, sulfato de Vinblastina, sulfato de Vincristina, sulfato de Vindesina, Teniposida, Paclitaxel, Vinorelbina, etc.,,

Los ejemplos de la inmunoterapia (BRM) incluyen, por ejemplo, Picibanil, Krestin, Sizofiran, Lentinan, Ubenimex, Interferones, Interleuquinas, factor estimulante de colonia de Macrófago, factor estimulante de colonia de Granulocitos, Eritropoietina, Linfotoxina, vacuna BCG, Corynebacterium parvum, Levamisol, Polisacárido-K, Procodazol, etc.,

Otros: L-asparaginasa, Aceglatona, hidrocloruro de Procarbazina, Protoporfirina, Hematoporfirina, Inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, Irinotecan, Topotecan, etc.), Inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, Sobuzoxano, etc.), promotor de diferenciación (por ejemplo, Retinoide, Vitamina D, etc.), inhibidor de factor de proliferación (por ejemplo, Suramin, etc.), Anticuerpos (por ejemplo, Herceptin, etc.), inhibidores de Angiogénesis, α-divisor (por ejemplo, hidrocloruro de Tamsulosin, etc.), inhibidores de quinasa tirosina, etc.

Otras terapias distintas a las quimioterapias, tales como

una operación que incluye orquidectomía, termoterapia, radioterapia, etc., pueden realizarse junto con la administración del Compuesto (I).

Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente ac ptable incluyen a varios vehículos orgánicos o inorgánicos que se usan como un ingrediente farmacéutico. Exipientes, lubricantes, aglomerantes, desintegradores, espesantes pueden usars para las preparaciones sólidas; solventes, dispersantes, agentes de solbilización, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, agentes suavizantes, etc. pueden ser usados para preparaciones líquidas. Si es necesario, aditivos como conservantes, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes de endulzado, etc., pueden usarse. Los ejemplos de exipientes preferibles incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-mannitol, almidón, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, etc. Los ejemplos del lubricante preferible incluyen, por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, etc. Los ejemplos de aglomerante preferible incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil pirrolidona, etc. Los ejemplos del desintegrador preferible incluyen, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, crosscarmelosa sodio, carboximetil almidón sodio, etc. Los ejemplos del espesante

preferible incluyen, por ejemplo, gomas naturales, d rivados celulosos, polímeros de ácido acrílico, etc. Los ejemplos del solvente preferible incluyen, por ejemplo, agua para la inyección, alcohol, propilénglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, etc. Los ejemplos del dispersante pr ferible incluyen, por ejemplo, Tween 80, HCO 60, polietilén glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc. Los ejemplos del agente de solbilización preferible incluyen, por jemplo, polietilen glicol, propilénglicol, D-manitol, benzoato del bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato de sodio, etc. Los ejemplos del agente de suspensión preferible incluyen, por ejemplo, agentes tensioactivos como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monostearato de glicerina, etc.; por ejemplo, polímero hidrófilo, tal como polivinilalcohol, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. Los ejemplos del agente isotónico preferible incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, etc. Los ejemplos del agente amortiguador preferible incluyen, por ejemplo, solución amortiguadora como la sal del ácido fosfórico, sal del ácido acético, carbonato, sal de ácido cítrico, etc. Los ejemplos del agente suavizante preferible incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, etc. Los ejemplos del

conservante preferible incluyen, por ejemplo, paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, fenetilalcohol, ácido sórbico, ácido deshidroacético, etc. Los ejemplos del antioxidante preferible incluyen, por ejemplo, sal de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, etc.

La preparación farmacéutica de la presente invención puede fabricarse de una manera usual. La proporción del compuesto de la presente invención contenido en una preparación farmacéutica normalmente es de 0,1 a 100% (p/p). Los ejemplos de la modalidad de realización de la preparación farmacéutica son los siguientes:

(1) las tabletas, polvo, gránulos, cápsulas:

Estas preparaciones pueden prepararse agregando, por ejemplo, exipientes, desintegradores, aglomerantes o lubricantes, etc., para el Compuesto (I), moldeando por compresión la mezcla y, si es necesario, recubrir para enmascarar el sabor, para disolución entérica o de liberación prolongada.

(2) inyecciones:

Estas preparaciones pueden prepararse disolvi ndo el compuesto de la presente invención en la inyección acuosa junto con, por ejemplo, dispersantes, conservantes, agentes isotónicos, etc., o disolviendo, dispersando o emulsionando el compuesto de la presente invención en un aceite vegetal tal como el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de

algodón, aceite de maíz, etc., o propilenglicol, etc., para producir una inyección aceitosa.

(3) supositorios:

Estas preparaciones pueden producirse preparando una composición líquida que contiene el Compuesto (I) qu puede ser aceitoso, similar a sólido acuoso o similar a semisólido acuoso. Los ejemplos de la base aceitosa usada para la composición incluye, por ejemplo, éster triglicerina de ácido graso de cadena larga (por ejemplo, manteca de cacao, "witepsols", etc.), ácido graso de cadena media (por ejemplo, "migriols", etc.), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, etc.), etc. Los ejemplos de la base de gel acuosa incluyen, por ejemplo, goma natural, derivado de celulosa, polímero de vinilo, polímero del ácido acrílico, etc. El volumen del compuesto de la presente invención en esta preparación normalmente es desde 0,01 hasta 50%, aunque varía dependiendo del tipo de preparación farmacéutica.

La relación del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica anterior, varía dependiendo del compuesto usado, tipo de animal a cual el compu sto se administra, número de veces de administración, etc. La dosis diaria del compuesto de la presente invención, por ejemplo, para humanos adultos que padecen tumores sólidos (un paciente sufriendo de, por ejemplo, cáncer de próstata), es normalmente desde aproximadamente 0,001 hasta 500mg/kg de peso,

preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 40mg/kg de peso, más preferentemente desde aproximadamente 0,3 hasta 5mg/kg d peso. Cuando el compuesto de la presente invención es administrado de manera no oral o cuando se administra en combinación con otro agente anticáncer, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad menor a la expresada precedentemente. Una dosis del compuesto de la presente invención administrada realmente la decide un doctor tomando en consideración, el tipo de compuesto, tipo de preparación farmacéutica, edad del paciente, peso del cuerpo, sexo, grado de enfermedad, vía de administración, término de administración y su intervalo, etc., y la dosis puede ser cambiada por un doctor.

La preparación farmacéutica puede administrarse oralm nte o parenteralmente. Los ejemplos de la administración par nteral incluyen intravenoso, intramuscular, hipodérmico, intranasal, intradermal, instilación, intracerebral, intrarectal, intravaginal e intraperitoneal, etc.

El término de administración y el intervalo de administración mencionado precedentemente varía, dependiendo de las diversas condiciones y es decidido por un doctor. Como la administración, puede mencionarse la administración dividida, administración diaria, administración intermitente, terapia de administración de dosis fuerte para abreviar el término, administración repetida, etc. Es preferible administrar el

compuesto, por ejemplo, una vez a varias veces por día (sobre todo dos o tres veces por día). Es posible administrar el compuesto de una vez a varias veces por día cuando la administración es oral. También es posible administrar el compuesto como una preparación de liberación prolongada. También es posible adiministrar al compuesto por infusión de goteo intravenosa durante un tiempo prolongado.

[Modalidades de realización de la invención]

La presente invención se describe a continuación en mayore detalle por medio de los siguientes ejemplos, preparaciones farmacéuticas y Ejemplos experimentales, pero éstos se describen meramente como ejemplos y no se pretende que éstos limiten la presente invención. Los significados de los símbolos abreviados siguientes son los siguientes. s: singulete, d: duplete, t: triplete, q: cuartete, dd: doble duplete, dt: doble triplete, m,: multiplete, br,: ancho, J: acoplamiento constante, temperatura ambiente: 0~30°C:, DMF: Dimetilformamida, THF,: tetrahidrofurano.

[Ejemplo]

Ejemplo de referencia 1

Producción de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano: 111 mL) se agregó despacio a una solución de 6-bromo-2-terc butildimetilsililoxinaftaleno (60,0 g) en THF (600 mL) a -70 °C

y la mezcla se agitó por 30 min. Una solución de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilcarboxaldehído (52,1 g) en THF (200mL) se agregó a la mezcla. Después de ser agitada por 30 min a -70 °C, la reacción se detuvo con el agua. La capa orgánica fue separada y la capa de agua era extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó del ac tato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (79,5 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,23 (6H; s); 0,75 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,02 (9H; s); 2,45-2,59 (1H; m); 3,66 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,04 (1H; dd; J=2,4; 8,8 Hz); 7,11-7,16 (6H; m); 7,30-7,34 (11H; m); 7,49 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,60 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,68 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,94 (1H; s).

IR (KBR): 3158, 2955, 2930, 1601, 1493, 1480, 1445, 1260, 843 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 2

Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)propil)-2-naftol

Una solución de fluoruro del tetrabutilamonio en THF (1 M, 100 mL) se agregó a una solución de 1-(6-t rc-butildimetilsililoxi-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (35,0 g) en THF (100 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 h. El solvente fue evaporado, y se agregó el agua al residuo. El precipitado se

filtró, se lavó con dietil éter y agua para dar el compu sto del título (28,3 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,27-2,71 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,05-7,17 (7H; m); 7,31-7,38 (11H; m); 7,48 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,58 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,67 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,85 (1H; s).

IR (KBR): 3598; 2965; 1603; 1445; 1250; 1223; 1171; 760; 748; 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 3

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo

El anhídrido trifluorometansulfónico (9,1 mL) se agregó por gotas a una solución de 6-(1-hidroxi-2metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftol (27,0 g) en piridina (200 mL) a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó por 1 h a 0°C y fue diluida con el agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna de la gel de sílice (eluyente; acetato de etilo-hexano = 1:1). La cristalización del diisopropil éter dio el compuesto del título (29,6 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96(3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,72 (1H; br s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,17 (6H; m); 7,30-7,35 (11H; m); 7,65 (1H; dd; J=1,7; 8,6 Hz); 7,70 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H;

d; J=9,0 Hz); 8,11 (1H; s).

IR (KBr): 3164, 2965, 1431, 1412, 1242, 1211, 1142, 909, 897, 748, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 4

Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo

Una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g), cianuro de zinc (240 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (196 mg) en DMF (20mL) se agitó a las 80 °C por 4 h. Después de enfriarse, s agr gó 5% hidróxido de amonio acuoso a la mezcla y fue extraído con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano-THF = 1:1). La cristalización del THF-hexano dio el compuesto del título (1,60g) como un polvo castaño pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,76 (1H; s); 6,82 (1H; s); 7,09-7,16 (6H; m); 7,30-7,37 (10H; m); 7,57 (1H; dd; J=1,5; 8,6 Hz); 7,68 (1H; dd; J=1,7; 8,8 Hz); 7,79 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,12 (1H; s); 8,17 (1H; s)

IR (KBr): 3253, 2969, 2224; 1493, 1447, 1171, 747, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 5

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-

2-naftonitrilo

Una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo (1,40 g) y cloruro de piridinio (606 mg) en metanol-$CHCl_3$ (1:1, 8 mL) fue calentado a 60 °C por 2 h. La mezcla de la reacción fue neutralizada con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se concentró. El residuo s xtrajo con etanol, y el extracto fue purificado por la cromatografía de la gel de sílice (eluyente; diclorometano:MeOH=30:1 → 10:1). La cristalización del acetato de etilo dio el compuesto del título (737 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3 H; d; J=6,8 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 7,03 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,53 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,58 (1H; dd; J=1,7; 8,6 Hz); 7,75 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,92 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,12 (1H; s); 8,19 (1H; s).

IR (KBr): 3250, 2980, 2230, 1346, 1242, 1113, 1034, 1019, 895, 822 cm^{-1}.

Ejemplo 1

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]- 2-naftilo (2,0 g), ácido

fenilborónico (446 mg), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (115 mg) y cloruro de litio (259 mg) se disolvi ron en dimetoxietano (DME, 20 mL). Se agregó Na_2CO_3 acuoso (2M, 4,5mL) a la mezcla, y la totalidad fue calentada en 80°C por 20h. El agua fue agregada, la mezcla se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente, hexano:THF=2:1) para dar compuesto de título (1,50g titulado) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,49-2,63 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,11-7,17 (6H; m); 7,31-7,39 (12H; m); 7,44-7,51 (2H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,8; 8,0 Hz); 7,69 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,73 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,99 (1H; s); 8,05 (1H; s).

IR (KBr): 3200, 2967, 1491, 1470, 1445, 1142, 1015, 872, 820, 754 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-m til-1-(6-fenil-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ej mplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,30 g) para dar el compuesto del título (629 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) + CD_3OD) δ: 0,83 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,03 (3H; d;

J=6,6 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 7,02 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,33-7,52 (4H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,69-7,75 (3 H; m); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,90 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,00 (1H; s); 8,03 (1H; s), IR (KBr): 3401; 3241; 2973; 1393; 1017; 980; 897; 829; 756 cm^{-1}.

Ejemplo 2

Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Trifluorometansulfonato de 6-[1-Hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g), 2-(tributilestannil)furano (1,26 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (115mg) y cloruro de litio (259 mg) se disolvieron en DMF (10 mL) y fueron calentados a 80°C por 4h. La mezcla de la reacción fue diluída con agua, extraída con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=4:1) y se cristalizó desde el acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,48g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,51 (1H; dd; J=1,8;3,4 Hz); 6,73 (1H; d; J=3,4 Hz); 6,81 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,17 (6H; m); 7,25-7,7,34 (10H; m); 7,51 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,56 (1H; dd;

J=1,8; 8,6 Hz); 7,72 (1H; dd; J=1,7; 6,7 Hz); 7,757,82 (2H; m); 7,99 (1H; s); 7,08 (1H; s).

IR (KBr): 3237; 2973; 1169; 1013; 747; 729; 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,30 g) para dar el compuesto del título (644 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,67-2,81 (1H; m); 6,52 (1H; dd; J=1,6; 3,2 Hz); 6,76 (1H; d; J=3,2 Hz); 7,01 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,51-7,53 (2H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,74 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,83 (2H; m); 7,97 (1H; s); 8,09 (1H; s).

IR (KBr): 3248, 2971, 1381, 1013, 984, 901, 831, 810, 754 cm^{-1}.

Ejemplo 3

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 2-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g) y 2-(tributilestannil)tiofeno (1,27 mL) para

dar el compuesto del título (1,43 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,71 (1H; s); 6,81 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,09-7,17 (7H; m); 7,29-7,34 (11H; m); 7,41 (1H; dd; J=1,1; 3,7 Hz); 7,57 (1H; dd; J=1,6; 8,4 Hz); 7,71 (1H; dd; J=1,4; 8,4 Hz); 7,75 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,4; Hz); 8,00 (2H; s). IR (KBr): 3194, 2969, 1491, 1445, 1015, 814, 756, 748, 698 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-m til-1-(6-(2-tienil)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil-)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,20 g) para dar el compuesto del título (607 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,4 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,66-2,76 (1H; m); 7,00 (1H; s); 7,11 (1H; dd; J=3,6; 5,0 Hz); 7,31 (1H; dd; J=1,0; 5,0 Hz); 7,42 (1H; dd; J=1,0; 3,6 Hz); 7,51 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,59 (1H; dd; J=2,0; 8,8 Hz); 7,72 (1H; dd; J=2,0; 8,6 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,82 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,99 (2H, s).

IR (KBr): 3551, 3110, 2973, 1017, 941, 882, 826, 810, 702 cm^{-1}.

<u>Ejemplo 4</u>

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(5-trimetilsilil-1H-

1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

A una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo en THF (15mL) se agr gó una solución de n-butil-litio en hexano (1,6M: 2,57mL) bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó por 20 min. Una solución de trimetilsilildiazometano en THF (10% peso : 6,0 g) se agregó por gotas a la mezcla y se agitó por 90 min bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla de la reacción fue diluída con sol. acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina, se secó, y se concentró. El residuo fue purificado por la columna la cromatografía (eluyente; hexano:THF=1:1) y se cristalizó del acetato de etilo-hexano (1:1) para dar el compuesto del título (881mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,34 (9H; s); 0,77 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,55-2,69 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,117,16 (6H; m); 7,33-7,38 (10H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,7; 8,9 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,78 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H; d; J=8,2 Hz); 8,00-8,02 (2H; m)

IR (KBr): 3551, 3055, 2963, 1481, 1445, 1252, 1173, 995, 841, 747, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M:

3mL) se agregó a una solución de 2-metil-1-(6-(5-trimetilsilil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol(820 mg) en THF (3mL) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla de la reacción fue diluída con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, s secó y se concentró. El residuo era purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=4:1) y se cristalizó del acetate de etilo - hexano para dar el compuesto del título (703 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,63-2,77 (1H; m); 6,91 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,31-7,40 (10H; m); 7,64 (1H; dd; J=1,7; 8,7 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,89 (2H; s); 8,01 (1H; s); 8,07 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3584, 3058, 2973, 1480, 1445, 1171, 992, 748, 702 cm^{-1}.

(iii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (680 mg) para dar el compuesto del título (314 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,68-2,82 (1H; m); 7,03 (1H; s); 7,53 (1H; s); 7,61

(1H; dd; J=1,7; 8,7 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87-7,91 (2H; m); 8,01 (2H; s); 8,20 (1H; s).

IR (KBr): 3117; 2969; 1134; 999; 976; 897; 816 cm^{-1}.

Ejemplo 5

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(1H-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo (1,0 g) y azidotrimetilestaño (770 mg) en tolueno (10 mL) se deja a reflujo por 48h. El precipitado fue recolectado por filtración, se disolvió en THF-metanol (1:1) y se concentró. El residuo era diluído con agua y se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo-THF(1:1). El extracto fue secado y concentrado. El residuo era purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:3) y se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (469 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,58-2,72 (1H; m); 6,90 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,337,38 (9H; m); 7,41 (1H; d; J=1,4 Hz); 6,65 (1H; dd; J=1,8; 8,7 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,7 Hz); 7,91 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,00-8,04 (2H; m); 8,46 (1H; s).

IR (KBr): 3389; 3057; 2967; 1493; 1445; 1157; 1140; 1015; 748; 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ej mplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (400 mg) para dar el compuesto del título (71 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,03 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,78-2,92 (1H; m); 7,30 (1H; s); 7,66 (1H; dd; J=1,2; 8,6 Hz); 7,877,95 (2H; m); 8,09-8,17 (3H; m); 8,49 (1H; s).

IR (KBr): 3140, 2973, 1497, 1441, 1356, 1252, 1140, 903, 841, 758 cm^{-1}.

Ejemplo 6

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-(6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 2-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (3,0 g) y 4-tributilestannil-1-tritil-1H-pirazol (5,48 g) para dar el compuesto del título (3,54 g) como un polvo castaño pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,4 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,45-2,59 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,35 (31H; m); 7,50 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,53 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,66-7,76 (3H; m); 7,82 (1H; s); 7,96 (1H; s); 8,05 (1H; s).

IR (KBr): 3463, 3032, 2965, 1493, 1445, 1165, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo d referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-(6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-i-propanol (3,0 g) para producir de esta manera el compuesto del título (935 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,67 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,85 (3H; s); 2,10-2,37 (1H; m); 5,04 (1H; s); 7,01 (1H; s); 7,55 (1H; s); 7,71-7,86 (4H; m); 8,03 (2H; s); 8,16 (2H; s); 11,22 (1H; s).

IR (KBr): 3208, 2976, 1337, 1146, 1024 cm^{-1}.

Ejemplo 7

Producción de 1-1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-(1tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una mezcla de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoaldehído (2,0 g),

tosilmetilisocianuro (800 mg) y K_2CO_3 (1,0 g) en metanol s deja a reflujo por 2h. La mezcla de la reacción es diluída con el agua. El precipitado que se formó fue recol ctado y cristalizado del THF-hexano para dar el compuesto del título (1,39 g) como el polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,48-2,61 (1H; m); 3,74 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,117,15 (6H; m); 7,30-7,36 (10H; m); 7,44 (1H; s); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,4; 8,4 Hz); 7,78 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,96 (1H; s); 8,04 (1H; s); 8,08 (1H, s).

IR (KBr): 3258, 2971, 1489, 1169, 1015, 828, 818, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,20 g) para dar el compuesto del título (407 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (311; d; J=6,6 Hz); 2,68-2,82 (1H; m); 7,02 (1H; s); 7,43 (1H; s); 7,52 (1H; s); 7,65 (1H; dd; J=1,4; 8,6 Hz); 7,70 (1H; dd; J=1,6; 8,4 Hz); 7,81 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,02 (el s; 2H); 8,09 (1H; s).

IR (KBr): 3227; 2971; 1138; 1028; 982; 955; 868; 818 cm^{-1}.

Ejemplo 8

Producción de metil 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoato

(i) Producción de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato

Trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-m til-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (7,0 g), complejo [(1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)]dicloropaladio con el diclorometano (441 mg) y trietilamina (2,98 mL) se disolvió en una solución mixta de DMF-metanol (1:1, 80mL) y se agitó a 60 °C por 10 h bajo la atmósfera del monóxido de carbono. Después la eliminación del solvente, el residuo era diluído con el agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (eluyente; hexano: THF=1:2) para dar el compuesto del título (5,65g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,61 (1H; m); 3,75 (1H; s); 3,97 (3H; s); 6,82 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,62 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,81 (1H; d; J=3,2 Hz); 7,85 (1H; d; J=3,2 Hz); 8,02 (1H; dd; J=1,8 Hz; 8,6 Hz); 8,07 (1H; s); 8,55 (1H; s).

IR (KBr): 3542; 2965; 1707; 1441; 1279; 1231; 747; 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de metil 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)- 2-naftoato (1,40 g) para dar el compuesto del título (751 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,80 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 3,97 (3H; s); 7,02 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,52 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,68 (1H; dd; J=1,0; 8,4 Hz); 7,87 (2H; d; J=8;4 Hz); 8,01 (1H; dd; J=1,0; 8,4 Hz); 8,08 (1H; s); 8,55 (1H; s).

IR (KBr): 3542; 2965; 1707; 1441; 1279; 1231; 747; 700 cm^{-1}.

Ejemplo 9

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-(1hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida

A una solución de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,80 g) en THF (20 mL) se agregó el metanol (4 mL) y 4N-NaOH (20 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó por 90min, fue neutralizada con HCl conc. La mezcla se concentró, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar la mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico. A una solución de la mezcla cruda se agregó metilamina en THF (2,0 M: 3,50 mL),

1-hidroxibenzotriazol (536 mg) y el hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (671mg) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 h, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato d etilo. El extracto se concentró y se purificó por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) seguido por la cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto d l título (1,55 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (1H; d; J=7,0 Hz); 2,60-2,74 (1H; m); 3,01 (1H; d; J=4,4 Hz); 6,89 (1H; s); 7,10-7,14 (6H; m); 7,27-7,38 (10H; m); 7,65 (1H; dd; J=1,4; 8,8 Hz); 7,82-7,86 (3H; m); 8,03 (1H; s); 8,28 (1H; s).

IR (KBr): 3345, 2969, 1657, 1443, 1302, 1011, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metil-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida (1,30 g) para dar el compuesto del título (424 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,67-2,80 (1H; m); 3,00 (3H; s); 7,00 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,49 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,63 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,74-7,79 (2H; m); 7,83 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,03 (1H; s); 8,22 (1H; s).

IR (KBr): 3565, 3351, 3318, 2973, 1638, 1628, 1549, 1308, 993 cm^{-1}.

Ejemplo 10

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-N-metoxi-2-naftamida

(i) Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metoxi-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 9-(i), una mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico se obtuvo por la reacción que usa metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,0 g). A una solución de la mezcla cruda en THF (30mL) se agregó hidrocloruro de metoxiamina (354mg), el hidroxibenzotriazol (594 mg) y hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (744 mg) bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temp ratura ambiente por 15 h, fue diluída con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y se purificó por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) s guido por la cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,90 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,58-2,71 (1H; m); 3,95 (3H; s); 6,88 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,14 (6H; m); 7,30-7,35 (10H; m); 7,64 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,77 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 7,83 (3H; d; J=8,8 Hz); 7,85

(3H; d; J=8,8 Hz); 8,02 (1H; s); 8,25 (1H; s).

IR (KBr): 3347, 2967, 1736, 1661, 1493, 1445, 1244, 812, 745, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metoxi-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metoxi-2-naftamida (1,60 g) para dar el compuesto de título (655 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,79 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69-2,80 (1H; m); 3,84 (3H; s); 7,03 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,52 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,67 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,73-7,78 (2H; m); 7,86 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,05 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3418, 3243, 2967, 1634, 1622, 1011 cm^{-1}.

Ejemplo 11

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 2-bromo-6-(2,2-dietoxietoxi)naftaleno

Una mezcla de 6-bromo-2-naftol (25,07 g), bromoacetaldehídodietilacetal (21 mL) y K_2CO_3 (19,80 g) en DMF (100 mL) fue calentado a 110 °C por 20h. Después de la eliminación de solvente, se agregaron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina,

se secó y se concentró. El residuo fue cromatografiado n el gel de sílice (eluyente hexano:acetato de etilo =10:1) seguido por la cristalización del hexano para dar el compuesto del título (15,63g) como un sólido incoloro. El compuesto del título (13,86g) fue recuperado del licor madre.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (6H; t; J=7,1 Hz); 3,57-3,89 (4H; m); 4,11 (2H; d; J=5,3 Hz); 4,90 (1H; t; J=5,3 Hz); 7,11 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,20 (1H; dd; J=8,8; 2,6 Hz); 7,45-7,68 (3H; m); 7,91 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 2976, 2880, 1626, 1590, 1501, 1211, 1074 cm^{-1}

(ii) Producción de 7-bromonafto[2,1-b]furano

Una solución de 2-bromo-6-(2,2-dietoxietoxi)naftaleno (13,86 g) en el tolueno (150 mL) se agregó por gotas a una mezcla de ácido polifosfórico (32g) y tolueno (150g) a 100°C con agitación vigorosa. La mezcla era dejada a reflujo por 1h. 1N-NaOH (200 mL) se agregó a la mezcla y la totalidad se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo fue cristalizado con el hexano para dar el compuesto del título (6,54 g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,24 (1H; d; J=2,2 Hz); 7,59-7,77 (3H; m); 7,78 (1H; d; J=2,2 Hz); 8,01 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,11 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3401, 1505, 1136, 820 cm^{-1}

(iii) Producción de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol4-il) metanol

Se agregó iodometilo (0,05 mL) a la mezcla de THF (5 mL) y magnesio (en virutas, 0,719 g) con agitación. Se agregó 7-bromonafto[2,1-b]furano (6,09g) y la mezcla se deja a reflujo por 2h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y una solución de 4-formil-1-tritil-1H-imidazol (4,71g) en THF (40 mL) se agregó. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h y fue agregado cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. Al residuo se realiza la cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =2:1 → 1:2) para dar el compuesto del título (2,30g) como un sólido incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,81 (1H; brs); 5,96 (1H; s); 6,63 (1H; m); 7,07-7,36 (17H; m); 7,43 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,60 (1H; dd; J=8,4; 2,0 Hz); 7,65 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,74 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,97 (1H; d; J=2,0 Hz); 8,05 (1H; d; J=8,4 Hz)

IR (KBr): 3061; 1493; 1445; 1132; 909; 702 cm^{-1}

(iv) Producción de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il) cetona

Se agregó MnO_2 (3,22g) a una solución de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (2,30) en diclorometano (50 ml) y se agitó a la temp ratura ambiente por 14 h. La mezcla de la reacción fue filtrada con celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,14g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 7,12-7,44 (16H; m); 7,60(1H; s); 7,70(1H; d; J=8,8 Hz); 7,75-7,82 (2H; m); 7,85 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,18 (1H; d; J=8,5 Hz); 8,40 (1H; d; J=8,5 Hz); 9,10 (1H; s)

IR (KBr): 1622, 1520, 1235, 1167, 702 cm^{-1}

(v) Producción de (1H-imidazol-4-il)(nafto[2,1-b]furan-7-il)cetona

Una mezcla de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il) cetona (1,88 g) y cloruro de piridinio (0,72g) en el metanol fue calentado a 60 °C por 2 h. La solución de bicarbonato de sodio saturada se agregó a la mezcla y se concentró. Se agregaron agua y dietil éter al residuo. El precipitado se lavó con agua y dietil éter para dar el compuesto del título (0,86g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 7,67 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,85-8,10 (4H; m); 8,19 (1H; d; J=2,0 Hz); 8,20-8,32 (2H; m); 8,43 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,96 (1H; brs)

IR (KBr): 3204, 1626, 1418, 1163, 760 cm^{-1}

(vi) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol

Una solución de cloruro de isopropil-magnesio en THF (0,9M; 12mL) se agregó por gotas a una solución de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-1H-imidazol-4-il) cetona (0,71 g) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La solución del cloruro amónico

saturada se agregó a la mezcla y el todo se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y concentrado. Al residuo se realiza cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=30:1) para dar el compuesto del título (0,54g) como un polvo amorfo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,74 (1H; m); 3,20-3,80 (2H; m); 7,02 (1H; s); 7,22 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,53 (1H; s); 7,59-7,77 (4H; m); 8,06 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,16 (1H; d; J=1.8 Hz)

IR (KBr): 3127, 2975, 909, 824, 737 cm^{-1}

Ejemplo 12

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metill-propanol

Una mezcla de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol (0,310 g) y 5% carbono rodio (1,50g) en ácido acético (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 7h bajo la atmósfera de hidrógeno a 4 atmósferas de presión. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, fue lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, fue secado y se concentró. Al residuo se realiza cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=20:1) seguido por cristalización de acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,107g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,61-2,78 (1H; m); 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,74 (2H; t; J=9,0 Hz); 6,98 (1H; t; J=0,8 Hz); 7,08 (1H; t; J=8,8 Hz); 7,46-7,78 (4H; m); 7,99 (1H; d; J=1,6 Hz)

IR (KBr): 3125; 2967; 1470; 1244; 970; 909; 731 cm^{-1}

Ejemplo 13

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,3-d][1,3]-dioxol-6-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de etil nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-carboxilato

Una solución de diisopropilamida litio en THF (2M; 60 mL) fue diluída con THF (100 mL) y se enfrió a -78°C. Una solución de piperonal (14,50 g) en THF (30 mL) se agregó a la solución y se agitó a -78°C por 1h. Una solución de etil 1,3-dioxan-3-propanoato (18,05g) se agregó por gotas a la mezcla y se agitó a -78 °C por 1h. La mezcla se permitió enfriar a la temperatura ambiente y se agregó la solución de cloruro de amonio saturada. La totalidad se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo era el chromatographed en la gel de sílice (eluyente; el acetate=2:1 del hexano:etil) para dar un producto aceitoso (19.60g): El producto aceitoso se disolvió en el tolueno (50 mL) y acalorado con el ácido del polyphosphoric (39.70g) a las 100 ' la C por 30 min. El agua fue agregada y la mezcla se neutralizó con 1N-NaOH solución, extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se

concentró. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:1) seguido por la cristalización del hexanodiisopropil éter para dar el compuesto del título (5,83g) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H; t; J=7,1 Hz); 4,41 (2H; q; J=7,1 Hz); 6,07 (2H; s); 7,14 (1H; s); 7,20 (1H; s); 7,67 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,92 (1H; dd; J=8,6; 1,2 Hz); 8,40 (1H; d; J=1,2 Hz)

IR (KBr): 2905, 1713, 1470, 1240, 1206, 1040 cm^{-1}

(ii) Producción de (nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)metanol

Etil nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-carboxilato (5,43 g) se agregó a una mezcla de hidruro de aluminio litio (1,10 g) y THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó en la temperatura ambiente por 1h. Una solución de tartrato de sodio potasio se agregó a la mezcla y la totalidad se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (3,21g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,61 (1H; brs); 4,80 (2H; s); 6,04 (2H; s); 7,11 (2H; s); 7,33 (1H; dd; J=8,4; 1,8 Hz); 7,61-7,69 (2H; m)

IR (KBr): 3237; 2909; 1478; 1260; 932 cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol

Se agregó MnO_2 (5,90g) a una solución de (nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)metanol (3,40 g) en el diclorometano (100 ml) y se agitó a la temperatura ambiente por 24h. El material insoluble se elimina por filtración y el

filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (3,16g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 6,11 (2H; S); 7,17 (1H; S); 7,24 (1H; S); 7,73 (1H; EL D; J=8,4HZ); 7,81 (1H; M); 8,14 (1H; s); 10,08 (1H; s)

IR (KBr): 1698; 1474; 1260; 1182; 1042; 864 cm^{-1}

(iv) Producción de (1H-imidazol-4-il)(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)cetona

Una solución de 4-bromo-1H-imidazol (2,00 g) en THF (30 ml) se enfrió a -78°C. Una solución de t-butil-litio en el pentano (1,7M; 22 ml) se agregó a la solución. La mezcla se agitó a 0°C por 1,5h y entonces se enfrió a -78°C. 6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol (3,00 g) en THF (30 ml) se agregó a la mezcla. La mezcla se permitió calentar a la temperatura ambiente y se agitó por 16h. La solución del cloruro de amonio se agregó a la mezcla y el precipitado fue recolectado, se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,10g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 6,19 (2H; s); 7,40 (1H; s); 7,52 (1H, s); 7,70-8,18 (5H; m)

IR (KBr): 3142; 1632; 1478; 1254; 872 cm^{-1}

(v) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (1H-imidazol-4-

il)(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)cetona (0,911 g) para dar el compuesto del título (490 mg) como un sólido incoloro.
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,00 (3 H; d; J=6,8 Hz); 2,56-2,80 (1H; m); 6,01 (2H; s); 7,00 (1H; s); 7,07 (1H; s); 7,10 (1H; s); 7,40-7,64 (3H; m); 7,87 (1H; s)
IR (KBr): 3071; 2967, 1470, 1238, 1040 cm^{-1}

Ejemplo 14

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]crom n-8-il)-1-(1H-imidazol4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 2-alliloxi-6-bromonaftaleno

El 6-bromo-2-naftol (76,1 g) se agregó a una suspensión de NaH (60% dispersión de aceite, 14,7 g) en DMF (500 ml) bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a 5°C por 1h. 3-bromo-1-propeno (42,7 g) se agregó a la mezcla y se agita a la temperatura ambiente por 2h. El solvente se evapora y el residuo se disolvió en el acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó del hexano para dar el compuesto del título (49,30g) como un sólido incoloro.
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4,60-4,70 (2H; m); 5,26-5,54 (2H; m); 6,00-6,23 (1H; m); 7,10 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,19 (1H; dd; J=8,9; 2,6 Hz); 7,49 (1H; dd; J=8,9; 1,8 Hz); 7,59 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,65 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,92 (1H; d; J=1,8 Hz)
IR (KBr): 2901; 1591; 1499; 1458; 1262; 1022 cm^{-1}

(ii) Producción de 1-alil-6-bromonaftalen-2-ol

El 2-Aliloxi-6-bromonaftaleno (49,30 g) fue cal ntado a 190°C por 3h para dar el compuesto del título (48,90 g) como un sólido castaño.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,79 (2H; dt; J=5,4; 1,6 Hz); 4,95-5,16 (3H; m); 5,92-6,16 (1H; m); 7,10 (1H; d; J=9,1 Hz); 7,52 (1H; dd; J=8,8; 2,2 Hz); 7,57 (1H; d; J=9,1 Hz); 7,76 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,92 (1H; d; J=2,2 Hz)

IR (KBr): 3314; 1590; 1497; 1346; 1204; 878 cm^{-1}

(iii) Producción de 6-bromo-1-(3-hidroxipropil)naftalen-2-ol

Una solución de 1-alil-6-bromo-naftalen-2-ol (23,80 g) en THF (400 mL) se enfrió a 0°C. Una solución de 9-BBN (9-borabiciclo[3.3.1]nonano) en THF (0,5M; 400 mL) se agregó por gotas a la solución y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 60h. Una solución 3N-NaOH (100mL) y una solución de peróxido de hidrógeno (30%; 100mL) se agregó. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 4h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano-acetato de etilo =1:1) para dar el compuesto del título (22,27g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,90-2,08 (2H; m); 3,12-3,25 (2H; m); 3,62 (2H; la t; J=5,7 Hz); 7,16 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,52 (1H; dd; J=9,2; 2,2 Hz); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,75 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,91 (1H; d; J=2,2 Hz)

IR (KBr): 3175; 1590; 1501; 1264 cm^{-1}

(iv) Producción de 8-bromo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]crom no

Una mezcla de 6-bromo-1-(3-hidroxipropil)naftalen-2-ol (22,27 g) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,43g) en el tolueno se deja a reflujo por 6h. La mezcla era diluída con acetato de etilo, lavada con la solución de bicarbonato de sodio saturada y solución salina, secadà y se concentra. El r siduo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=5:1) para dar el compuesto del título (13,35g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,98-2,15 (2H; m); 2,92 (2H; la t; J=6,6 Hz); 4,16 (2H; la t; J=5,3 Hz); 6,96 (1H; d; J=9,0 Hz); 7,41 (1H; d; J=9,0 Hz); 7,43 (1H; dd; J=8,9; 2,0 Hz); 7,56 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,80 (1H; d; J=2,0 Hz)

IR (KBr): 2948, 1590, 1497, 1397, 1240, 1096, 804 cm^{-1}

(v) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol

El n-butil-litio en hexano (1,6M; 41mL) se agregó a una solución de 8-bromo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromeno (13,35 g) en THF (250 ml) a -78 °C y se agitó a la misma temperatura por 30min. Una solución de 4-formil-1-tritil-1H-imidazol (16,83 g) en THF (150 ml) se agregó a la mezcla y la totalidad se permitió calentar a la temperatura ambiente. La solución del cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar

el compuesto del título (11,80g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2,06-2,24 (2H;m); 3,02 (2H; t; J=6,5 Hz); 3,75 (1H; m); 4,23 (2H; t; J=5,1 Hz); 5,88 (1H; s); 6,68 (1H; s); 7,01 (1H; d; J=9,0Hz); 7,06-7,17 (6H; m); 7,25-7,37 (9H; m); 7,42 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,48 (1H; dd; J=8,8; 1,6 Hz); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70-7,78 (2H; m)

IR (KBr): 3056, 1603, 1480, 1240, 1127, 702 cm^{-1}

(vi) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(iv) la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (11,50 g) para dar el compuesto del título (9,11g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,08-2,24 (2H; m); 3,06 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,27 (2H; t; J=5,1 Hz); 7,05 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,12-7,23 (6H; m); 7,32-7,43 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,71 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,29 (1H; dd; J=8,8; 1,8 Hz); 8,90 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3061; 1615; 1520; 1476; 1240; 1179; 702 cm^{-1}

(vii) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chrom n-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(v), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona (8,90 g)

para dar el compuesto del título (629 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,96-2,18 (2H; m); 3,03 (2H; t; J=6,5 Hz); 4,25 (2H; t; J=4,9 Hz); 7,11 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,82-8,03 (4H; m); 8,14 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,79 (1H; brs)

IR (KBr): 3144, 1634, 1345, 1240, 853 cm^{-1}

(viii) Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (2,43 g) para dar el compuesto del título (1,65g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,79 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,00-2,20 (2H; m); 2,56-2,74 (1H; m); 3,00 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,21 (2H; t; J=5,1 Hz); 6,89 (1H; d; J=1,2 Hz); 6,99 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,35 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,50-7,60 (2H; m); 7,70 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,90 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 2969, 1601, 1478, 1240, 1096, 814, 733 cm^{-1}

Ejemplo 15

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)1-(1H-imidazol-4-il)etanol

Una solución de cloruro del metil-magnesio en dietil éter (3M; 3mL) se agregó a una solución de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,50 g) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3h.

La solución de cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto de título (0,49g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,94 (3H; s); 2,06-2,24 (2H; m); 3,03 (2H; t; J=6,6 Hz); 4,24 (2H; t; J=5,2 Hz); 6,86 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,01 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,46-7,62 (3H; m); 7,75 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,80 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3085,1603, 1480, 1242, 1096, 808 cm^{-1}

Ejemplo 16

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)1-(1H-imidazol-4-il)propanol

Una solución de cloruro de etil-magnesio en THF (3M; 3mL) se agregó a una solución de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,523 g) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La solución del cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y concentrado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=20:1) para dar el compuesto del título (0,512g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,84 (3H; t; J=7,3 Hz); 2,00-2,38 (4H; m); 3,00 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,22 (2H; t; J=4,9 Hz); 4,40-5,20 (2H; br); 6,77 (1H; s); 6,99 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,30 (1H; s); 7,42 (1H; dd; J=9,2; 1,5 Hz); 7,53 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,69 (1H; d; J=8,8

Hz); 7,83 (1H; d; J=1,5 Hz)

IR (KBr): 3123, 2973, 1603, 1478, 1248, 1096 cm^{-1}

Ejemplo 17

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol-4-il)-1-etanol

(i) Producción de 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-2-naftol

Se introdujo gas ozono a una solución de 1-alilo-6-bromo-2-naftol (3,29 g) en metanol (100 ml) a -78 °C por 4h. Se agregó $NaBH_4$ a la mezcla, y la totalidad se permitió calentar a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue diluído con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =3:1) seguido por cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (0,805g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,32 (1H; brs); 3,30 (2H; t; J=5,4 Hz); 4,09 (2H; t; J=5,4 Hz); 7,20 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,51 (1H; dd; J=2,2; 9,2 Hz); 7,58 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,78 (1H; brs); 7,93 (1H; d; J=2,2 Hz).

IR (KBr): 3196; 1519; 1501; 1348; 1038; 812 cm^{-1}.

(ii) Producción de 7-bromo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 14-(iv), la reacción se llevó a cabo usando 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-2-naftol (0,660 g) para dar el compuesto del título (0,43g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,75 (2H; t; J=9,0 Hz); 7,11 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,43 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,47-7,60 (2H; m); 7,93 (1H; d; J=1,9 Hz).

IR (KBr): 2922, 1510, 1348, 1244, 970, 878 cm^{-1}.

(iii) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 14-(v), la reacción se llevó a cabo usando 7-bromo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano (7,70 g) para dar el compu sto del título (7,48g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,47 (2H; t; J=9,0 Hz); 5,89 (1H; s); 6,33 (1H; m); 7,05-7,17 (7H; m); 7,26-7,36 (9H; m); 7,42 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,48-7,57 (2H; m); 7,61 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,82 (1H; s).

IR (KBr): 3059; 1481; 1445; 1244; 733; 702 cm^{-1}.

(iv) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(iv), la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H -imidazol-4il)metanol (7,48g) para dar el compuesto del título (5,82g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,51 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,80 (2H; t; J=9,0 Hz); 7,10-7,24 (7H; m); 7,32-7,47 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,62 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,80 (1H; d;

J=8,8 Hz); 8,27 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 9,00 (1H; d; J=1,8 Hz).
IR (KBr): 3395; 1620; 1522; 1175; 747; 702 cm^{-1}.

(v) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(v), la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H -imidazol-4-il)cetona (5,50 g) para dar el compuesto del título (2,56g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3,51 (2H; t; J=9,1 Hz); 4,78 (2H; t; J=9,1 Hz); 7,23 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,74 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,88-8,03 (3H; m); 8,12 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 8,86 (1H; s).
IR (KBr): 2969, 1620, 1468, 1356, 1246, 1154, 858 cm^{-1}.

(vi) Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-1-etanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 15, la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,501 g) para dar el compuesto del título (0,491g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,83 (3H; s); 3,41 (2H; t; J=8,9 Hz); 4,69 (2H; t; J=8,9 Hz); 6,83 (1H; brs); 7,08 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,40-7,80 (4H; m); 7,91 (1H; s).
IR (KBr): 3164, 1248, 970, 802 cm^{-1}.

<u>Ejemplo 18</u>

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol4 -il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 16, la reacción se llevó a cabo usando (1,2 dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,523 g) para dar el compuesto del título (0,512g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,86 (3H; t; J=7,3 Hz); 2,12-2,40 (2H; m); 3,43 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,73 (2H; t; J=9,0 Hz); 6,84 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,08 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,38 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,44 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,51 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,62 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,90 (1H; d; J=1,2 Hz).

IR (KBr): 3121; 2973; 1480; 1244; 970; 820; 733 cm^{-1}.

Ejemplo 19

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de etil 2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-carboxilato

5-Bromo-2,3-dihidrobenzofurano (38,86g) que se preparó según la literatura (Alabaster, Ramón J. y col., "Synthesis", 1988, vol. 12, pág. 950.), se disolvió en THF (300mL) y se enfrió a -78°C. Se agregó el nButil-litio en el hexano (1,6M; 160 mL) a la solución y se agitó por 30 min. Se agregó DMF (40mL) a la mezcla y se permitió calentar a la temperatura ambiente. Se agregó el agua a la mezcla y el solvente fue evaporado. El residuo fue diluído con acetato de etilo, lavado

con el agua y solución salina, secado y concentrado para dar producto crudo de 5-formil-2,3 -dihidrobenzofurano (28,47g) como un aceite. La reacción similar describió en Ejemplo 13-(i) se llevó a cabo usando el producto crudo (25,85g) para dar el compuesto del título (10,15g) como un sólido incoloro. ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H; t; J=7,2 Hz) ;3,38(2H; dt; J=1,0; 8,5 Hz); 4,42 (2H; q; J=7,2 Hz); 4,68 (2H; t; J=8,5 Hz); 7,11 (1H; s); 7,68 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,72 (1H; s); 7,96 (1H; dd; J=1,4; 9,2 Hz); 8,46 (1H, m).

IR (KBr): 2982, 1703, 1466, 1285, 1204, 1096, 868 cm^{-1}.

(ii) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)metanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 13-(ii) la reacción se llevó a cabo usando etil 2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-carboxilato (9,35 g) para dar el compuesto del título (6,88g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,35 (2H; dt; J=1,4; 8,3 Hz); 4,63 (2H; t; J=8,3Hz); 4,75 (2H; s); 7,07 (1H; s); 7,37 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,57-7,70 (3H; m).

IR (KBr): 3322, 2901, 1478, 1240, 1034, 988, 866 cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-formil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 13-(iii), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)metanol (5,96g) para dar el compuesto del título (4,22g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,41 (2H; t; J=8,7 Hz); 4,71 (2H; t; J=8,7 Hz);

7,14 (1H; s); 7,60-7,90 (3H; m); 8,20 (1H; s); 10,07 (1H; s).
IR (KBr): 1698; 1464; 1175; 988; 868 cm^{-1}.

(iv) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)metanol

Una solución de 4-bromo-1H-imidazol (2,11 g) en THF (40 ml) se enfrió a -78°C. Una solución de terc-butil-litio en el pentano (1,7 M; 13 ml) se agregó a la solución. La mezcla se agitó a 5 °C por 2 h y luego se enfrió a -78°C. 6-formil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano (1,46 g) en THF (30ml) se agregó a la mezcla. La mezcla se permitió calentar a la temperatura ambiente y se agitó por 20 h. La solución del cloruro de amonio se agregó a la mezcla y se extrajo con una solución mixta de THF y acetato de etilo. La capa orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado por la cromatografía de la gel de sílice para dar el compuesto del título (1,01g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ: 3,33(2H; t; J=8,2 Hz); 4,59 (2H; t; J=8,2; Hz); 5,79 (1H; s); 6,79 (1H; s); 7,07 (1H; s); 7,40 (1H;d; J=8,8 Hz); 7,57 (1H; s); 7,65 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70 (1H; s); 7,76 (1H; s).
IR (KBr): 3069, 1460, 1229, 1028, 886, 839 cm^{-1}.

(v) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 11-(iv), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-

b]furan-6-il)(1H-imidazol-4il)metano (0,850 g) para dar el compuesto del título (0,754 g) como un sólido incoloro.
^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ: 3,85(2H; t; J=8,1 Hz); 4,67 (2H; t; J=8,1 Hz); 7,21 (1H; s); 7,80 (1H; d; J=8,7 Hz); 7,91 (1H; s); 7,94 (2H; s); 8,00 (1H; d; J=8,7 Hz); 8,71 (1H; s).
IR (KBr): 2892, 1632, 1458, 1171, 1148, 880 cm^{-1}.

(vi) Producción de 1-(2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,620 g) para producir de esta manera el compuesto del título (0,366 g) como un sólido incoloro.
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,99 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,56-2,77 (1H; m); 3,34 (2H; t; J=8,1 Hz); 4,62 (2H; t; J=8,1 Hz); 6,98 (1H; s); 7,04 (1H; s); 7,44 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,50 (1H; s); 7,55-7,66 (2H; m); 7,85 (1H; s).
IR (KBr): 2973; 1460; 1219; 990; 853 cm^{-1}.

Ejemplo 20

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 1-(benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2-metil-1-propanol

Se disolvió 1-benciloximetil-4-iodoimidazol (31,5 g) en el diclorometano (500mL) bajo atmósfera de argón. Una solución de

bromuro de etil-magnesio en THF (0,96M; 110mL) se agr gó por gotas a la solución manteniendo la temperatura de reacción debajo de 8 °C y la mezcla se agitó por 1h. Una solución de 6,7-dimetoxi-2-isobutirilnaftaleno (31g) en diclorometano (50mL) se agregó a la mezcla y se agitó a la temperatura ambient por 24h. Una solución saturada de cloruro de amonio (150mL) y agua (350mL) se agregó a la mezcla, y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en THF (200mL) y acetato de etilo (1L), se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío a un décimo de volumen inicial. Los cristales fueron recolectados y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (23,4 g) como cristales incoloros. Segundos cristales (4,53g) fueon recuperados del licor madre.

p.f. 156-157°C (AcOEt-hexano)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,82 (3H; d; J=6,8Hz); 0,99 (3H; d; J=6,8Hz); 2,71 (1H; quintete; J=6,8Hz); 3,50 (1H;s); 3,97 (6H; s); 4,41 (2H; s); 5,26 (2H; s); 7,01 (1H; d; J=1,2Hz); 7,08 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,20-7,37(5H;m); 7,49 (1H; d; J=1,2Hz); 7,53 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,64 (1H; d; J=8,4Hz); 7,97 (1H; d; J=1,8Hz).

IR(KBr):3455, 3061, 2967, 2938, 2907, 2874, 2830, 1630, 1607, 1580, 1510, 1487, 1464, 1437, 1418, 1383, 1252, 1204, 1163, 1134, 1096, 1038, 1005 cm^{-1}.

Análisis elemental: calc. para

$C_{27}H_{30}N_2O_4$:C;72,62; H;6,77 N;6,27,

Encontrado:C;72,52; H;6,75; N;6,21.

(ii) Producción de 1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

1-(1-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2-metil-1-propanol (20g) se disolvió en el metanol tibio (1L). El ácido acético (10,24mL) y 10% Pd-C (50% húmedo; 20g) se agregó y la mezcla se agitó vigorosamente a 40 °C por 9h bajo atmósfera de hidrógeno a 4 de presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en el acetato de etilo (600mL), se lavó con la solución de bicarbonato de sodio y 1M solución del bisulfito de sodio. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas y secaron encima de Na_2SO_4 se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del diisopropil éter y acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,15g) como cristales incoloros.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,81 (3H; d; J=6,8Hz); 1,00 (3H; d; J=6,8Hz); 2,68(1H; quintete; J=6,8Hz); 3,97(6H;s); 6,98(1H; d; J=1,0Hz); 7,08 (1H; s); 7,12(1H; s); 7,43 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,48(1H; d; J=1,0Hz); 7,61(1H; d; J=8,4Hz); 7,84(1H; d; J=1,8Hz).

(iii) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol4-il)-2-metil-1-propanol

1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)2-metil-1-propanol se cromatografía usando la columna quiral (Chiralpak

AD), eluyendo con hexano-etanol (8:2) para dar (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol como el primer enantiómero de elución.

Pureza óptica >99%ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por las industrias química de "Daicel, LTD")

$[\alpha]_D^{27}$ -51,3° (C =1,0, metanol)

Ejemplo 21

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol • sal de 2-óxido (-)-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano

1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol (485mg) y 2-óxido (-)-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano (653mg) se disolvió en metanol (4mL). Se agregó diisopropil éter (3mL) y la solución resultante transparente se mantuvo a la temperatura ambiente por 5h para dar agujas. Las agujas fueron lavadas con una solución mixta de metanol y diisopropil éter (1:3, 4mL) y diisopropil éter (1mL) y luego se secó para dar el compuesto del título (362mg) como agujas incoloras. Pureza óptica; >99% ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por industrias químicas "Daicel, LTD.")

(ii) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

La sala diastereómero (1,285g) que se obtuvo en el Ejemplo

21-(i) fue suspendida en el agua (12,8mL). Una solución mixta de acetato de etilo y THF (1:1, 48mL) y 1N de solución d NaOH (6,4mL) se agregó a la suspensión y la totalidad fu agitada vigorosamente. La capa orgánica fue separada, lavada con la solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,05g) como un polvo incoloro. Pureza óptica; >99%ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por las industrias química "Daicel, LTD.")

$[\alpha]_D^{27}$ -49,6° (C =1.0, metanol)

Ejemplo 22

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol • sal de ácido fumárico

(S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol (12,6 g) y ácido fumárico (4,48g) se disolvió en el metanol (50mL). La solución se concentró con calentamiento, y el aceite que se obtuvo fue diluído con acetato de etilo (80mL). Después de enfriarse, se filtraron cristales y salieron bajo la corriente de vapor húmedo por 8h. Los cristales secados dieron el compuesto del título (15,33g) como polvo cristalino incoloro.

p.f. 117-120°C

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,82 (1H; d; J=6,8Hz); 1,01 (1H; d; J=6,8Hz); 2,69 (1H; q; J=6,8Hz); 3,99 (6H;s); 6,81 (2H;s); 7,07 (1H; d; J=1,2Hz); 7,10 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,41 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,63 (1H; d; J=8,4Hz); 7,82 (1H; s)

$[\alpha]_D^{20}$ -34,4° (C=1,0, metanol)

Análisis Elemental; Calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_7 \bullet$ 0,5 H_2O:C;61,19; H;6,03; N;6,20,

Encontrado:C;61,05 0;6,00 0;6,37.

Rayos X de polvo (Figura 1)

Ejemplo 23

Producción de (-)-N-(6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil] el naftalen-2-il}acetamida

(i) Producción de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-metil- 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

2,6-dibromonaftaleno (25,0 g) se disolvió en THF (1250mL) y enfrió a -50 °C. El n-butil-litio en hexano (1,6 M; 57mL) se agregó a la solución y se agitó a -50 °C por 20 min. Una solución de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilcarbaldehído (22,2 g) en THF (200 ml) se agregó a la mezcla y se agitó a -50 °C por 20 min. El agua fue agregada y la capa orgánica fue separada. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, se secaron y se concentraron. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:THF=1:1) seguido por cristalización del acetato de etilo-hexano dar el compuesto de título castaño pálido (31,2 g). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,72 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,7 Hz);2,45-2,58 (1H; m); 3,75 (1H; s); 6,80(1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,50 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,57 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,637,69 (2H; m); 7,94

(1H; d; J=1,8 Hz); 8,02 (1H; s).

IR (KBr): 3241, 2967, 1493, 1445, 1169, 1017, 826, 812, 756, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-{6-[(difenilmetilen)amino]naftalen-2-il}-2-metil-1(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una mezcla de 1-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (14,0 g), benzofenona imina (5,18 g), tris(dibencildenacetona)dipaladio (440 mg), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (872 mg) y t-butóxido de sodio (5,72 g) en tolueno (140 ml) fueron calentados a 80°C por 18h bajo atmósfera de argón. Después de enfriarse, la mezcla era diluída con acetato de etilo, se filtraron con la almohadilla del celite. El filtrado se concentró y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano: THF=1:1) seguido por la cristalización de hexano-THF (4:1) para dar compuesto de título amarillo (14,3 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,93 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,42-2,56 (1H; d); 3,65 (1H; br s); 6,79 (1H; d; J=1,4 Hz); 6,87 (1H; dd; J=2,0; 8,6 Hz); 7,10-7,57 (28H; m); 7,76 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,86 (1H; s).

IR (KBr): 3453; 2969; 1493; 1445; 1256; 1163; 1005; 812; 748 cm^{-1}.

(iii) Producción de N-(6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)naftalen-2-il}acetamida

A una solución de 1-(6-

[(difenilmetilen)amino]naftalen-2-il}-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (15,0 g) en THF (100 mL) y metanol (100 mL) se agregó el acetato de sodio (4,29g) e hidrocloruro de hidroxilamina (2,73g), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 min. Después del agregado de solución de 0,1N-NaOH, la mezcla se extrajo con ac tato de etilo. El extracto se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en el diclorometano y piridina (5,3mL) y el anhídrido acético (4,1 mL) se agregó. La mezcla se agitó en la temperatura ambiente por 40 min y luego fue agregada la solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con el diclorometano. El extracto fue secado y concentrado y el residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,6 g) como cristales rojos pálidos.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,20 (3H; s); 2,57-2,71 (1H; m); 6,87;(1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,32-7,54 (12H; m); 7,68-7,77 (2H; m); 7,92 (1H; s); 8,15 (1H; s); 9,60 (1H; br s).

IR (KBr): 3058; 2969; 1686; 1611; 1547; 1493; 1445; 1298; 1011; 766; 747; 700 cm^{-1}.

(iv) Producción de N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-{6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-

il)propil]naftalen-2-il)acetamida (11,5 g) para dar el compuesto del título (5,52 g) como un polvo rojo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,79 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,0 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,17 (3H; s); 2,63-2,76 (1H; m); 6,99 (1H; s); 7,43-7,54 (3H; m); 7,65-7,74 (2H; m); 7,91 (1H; s); 8,11 (1H; s).

IR (KBr): 3248, 2971, 1669, 1609, 1586, 1557, 1495, 1391, 1296, 818 cm^{-1}.

(v) Producción de (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida

N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazo-1-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida se cromatografía usando la columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-etanol (85:15). (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida se obtuvo como primer fragmento.

Pureza óptica; >99%ee (Chiralpak AD, fabricado por las industrias químicas "Daicel, LTD.")

(vi) Producción de (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida • sal de ácido fumárico

(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida (50mg) y ácido fumárico (17mg) se cristalizó del acetato de etilo y metanol para dar el compuesto del título (59mg) como el polvo cristalino incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ -28,5° (C =1,0, metanol)

Preparación 1

Cápsulas

(1) Compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 2	10mg
(2) Lactosa	90mg
(3) celulosa microcristalina	70mg
(4) Estearato de magnesio	10mg
Una cápsula	180mg

Los elementos anteriores (1), (2) y (3) y 5mg de (4) se mezclan. La mezcla es granulada. A los gránulos se agregó 1 (4) restante. El volumen completo se selló en una cápsula. La

Preparación 2

Tabletas

(1) Compuesto que se obtuvo en Ejemplo 1	10mg
(2) Lactosa	35mg
(3) Almidón de maíz	150mg
(4) Celulosa microcristalina	30mg
(5) Estearato de magnesio	5mg
Una tableta	230mg

Los anteriores (1), (2), (3), 20mg de (4) y 2,5mg de (5) se mezclan. La mezcla es granulada. A los gránulos se agregó (4) restante y (5) restante, y la mezcla se moldea por compresión para dar una tableta.

Experimento 1

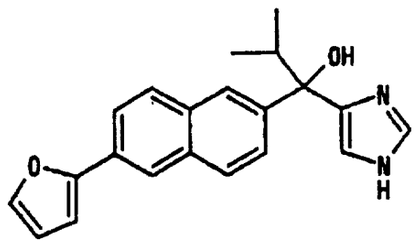
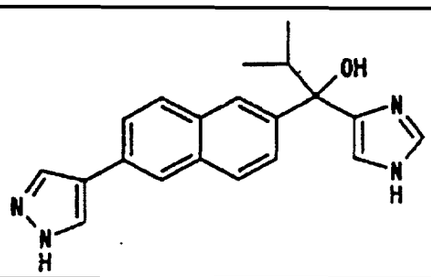
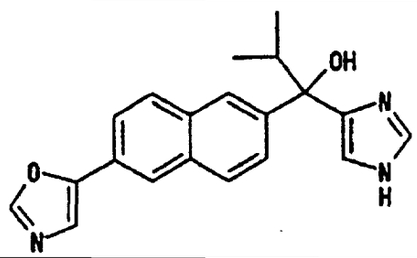
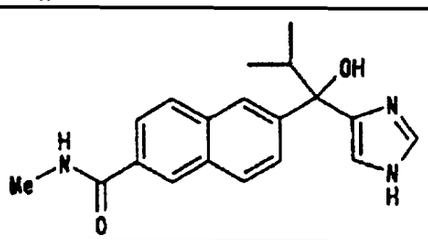
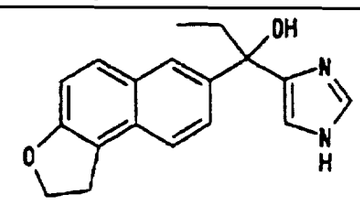
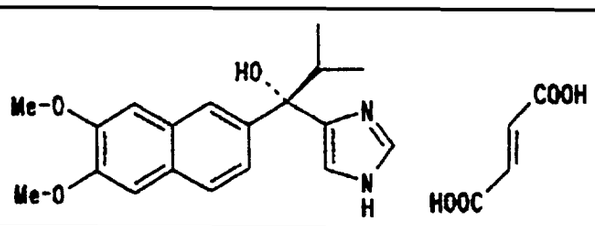
Ensayo de actividad inhibitoria en una rata de liasa $C_{17,20}$ esteroide in vitro

La actividad inhibitoria fue determinada según 1 método descripto en "The Prostate", vol. 26, 140-150(1995) con algunas modificaciones.

Los testículos cortados de las ratas macho SD de 13-semanas de edad, homogeneizaron, y las microsomas testicular s fueron preparadas por una serie de análisis centrífugos. La proteína del microsoma (74μg/10 μl) se agregó a 10 μl de 100mM solución amortiguadora de fosfato (pH 7,4) en donde 10nM (última concentración) [1,2-3H]-17-α-hidroxiprogesterona, NADPH, y compuestos de prueba se disolvieron. La mezcla de la reacción se incubó por 7 min a 37°C, terminado por el agregado de 40 μl de acetato de etilo, y centrifugado brevemente. El sustrato y los productos (testosterona y androstenediona) en la fase superior fueron separados por la cromatografía en capa delgada de gel de sílice. La detección de las manchas y medición de la radioactividad se realizó por un analizador "Bioimage BAS 2000". La concentración del compuesto de prueba necesario para reducir la concentración de los productos por 50% (La concentración en el grupo control en el cual ningún compuesto de la prueba se agregó se tomó como 100%) fue calculada, y se ilustra en Tabla 1.

405
406

[Tabla 1]

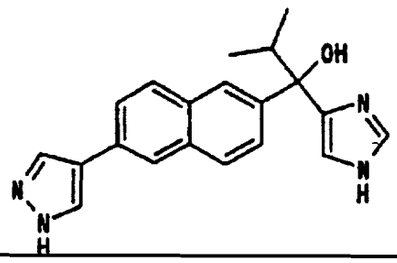
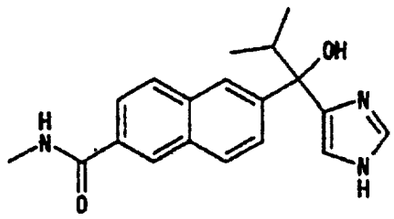
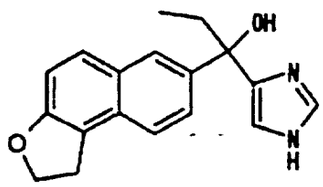
	Compuesto de prueba	IC_{50} (nM)
Ejemplo 2		28
Ejemplo 6		15
Ejemplo 7		14
Ejemplo 9		6,1
Ejemplo 18		18
Ejemplo 22		3,3

Experimento 2

Ensayo de actividad inhibitoria de la biosínt sis de testosterona en las ratas

Se administraron los compuestos de la prueba oralmente a las ratas SD macho de 9-semanas de edad, (Sprague-Dawl y) a una dosis de 50mg/kg. Se tomó la sangre luego de dos horas y la concentración de la testosterona en el suero se determinó por radioinmunoensayo. El porcentaje de la concentración de la testosterona de los grupos de ratas que recibieron el compuesto de prueba, respecto al grupo de control fue calculado, y se consideró la actividad inhibitoria.

[Tabla 2]

Compuesto de prueba		Actividad inhibitoria en la biosíntesis de testosterona (T/C, %)
Ejemplo 6		10
Ejemplo 9		4, 5
Ejemplo 18		7, 4

[Efecto de la invención]

Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos poseen una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide y son útiles para prevenir y tratar un mamífero que padece de, por ejemplo, tumor primario, su metástasis y repetición, y los diversos síntomas que acompañan éste cáncer, diversas enfermedades tales como el hipertrofia prostática, virilismo,

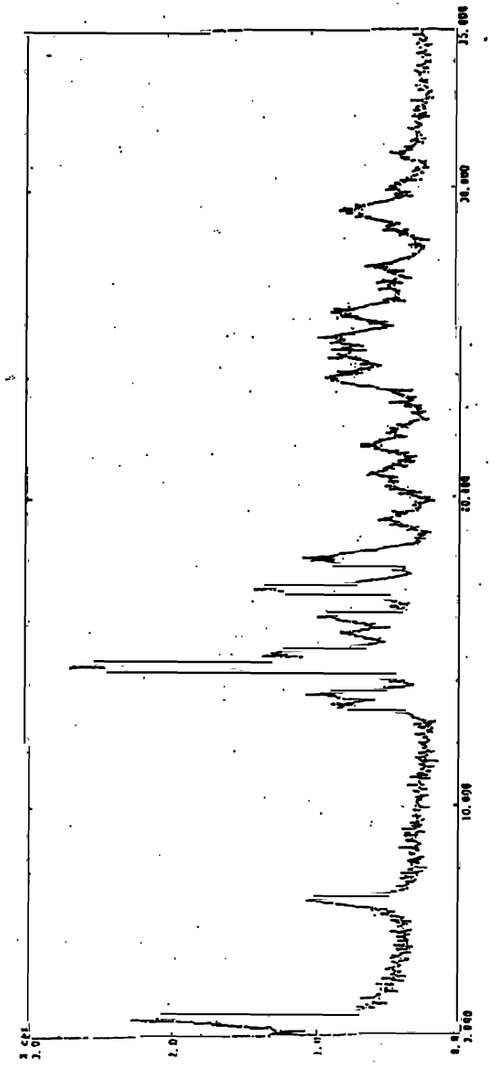
hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma del útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc..

[Breve explicación de los dibujos]

[Figura 1] ilustra el espectro de difracción d rayos X (Cu, 40 Kv, 50 mA) del compuesto producido en el Ejemplo 23. El eje de abcisas ilustra el ángulo (2θ), y el eje de ordenadas ilustra la intensidad pico.

[Denominación de docum nto]. Figura

[Figura 1]



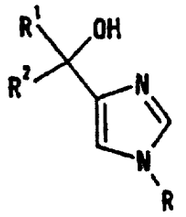
~~430~~
411

[Denominación del documento] Resumen

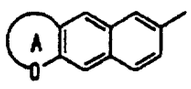
[Resumen]

[Problemas] Proveer una composición que posee una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide y sea útil como ag nte para prevenir y tratar cáncer tal como cáncer de pecho, cáncer de próstata. etc..

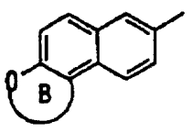
[Medios para resolver los problemas] Un compuesto de la fórmula:



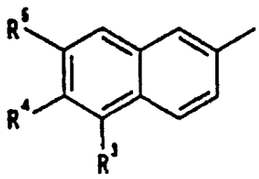
[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es



,



, ó



(en donde el anillo A, anillo B es un anillo de 5 o 6 mi mbros conteniendo un átomo de oxígeno, R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalment posee

sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 s un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes)] o una sal del mismo.

[Figura seleccionada] Ninguna

181 (301556)

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: ２０００年　６月２０日

出 願 番 号
Application Number: 特願２０００－１８９７２８

出 願 人
Applicant (s): 武田薬品工業株式会社



２０００年　９月　８日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office 及 川 耕

出証番号　出証特２０００－３０７１１７４

A33
414

【書類名】　特許願

【整理番号】　B00150

【提出日】　平成12年 6月20日

【あて先】　特許庁長官　殿

【国際特許分類】　C07C 15/24

【発明の名称】　１－置換－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール類

【請求項の数】　14

【発明者】

【住所又は居所】　大阪府吹田市山田東２丁目９番２０－１０２号

【氏名】　田坂　昭弘

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県西宮市神垣町５番２１号　武田薬品夙川寮内

【氏名】　王子田　彰夫

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県西宮市高木東町９番２０－１０６

【氏名】　加来　智弘

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県神戸市西区学園東町１丁目４番１０２－３０１号

【氏名】　日下　雅美

【発明者】

【住所又は居所】　兵庫県神戸市長田区庄山町２丁目５番１０号　庄山ビラ－２０２号

【氏名】　山岡　万寿夫

【特許出願人】

【識別番号】　000002934

【氏名又は名称】　武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】　100114041

434
415

【弁理士】

【氏名又は名称】　高橋　秀一

【選任した代理人】

【識別番号】　100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】　内山　務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】　平成11年特許願第301556号

【出願日】　平成11年10月22日

【整理番号】　A99210

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　005142

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　図面　1

【物件名】　要約書　1

【包括委任状番号】　9909276

【包括委任状番号】　9721047

【プルーフの要否】　要

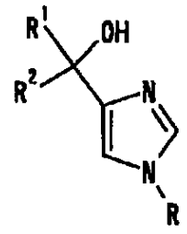
【書類名】明細書

【発明の名称】１－置換－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール類

【特許請求の範囲】

【請求項１】式：

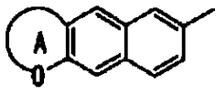
【化１】



(I)

[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

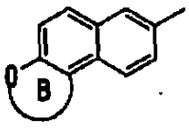
【化２】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

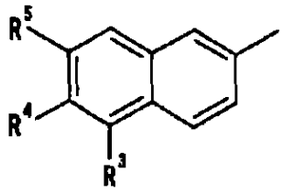
【化３】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化４】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を

、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩。

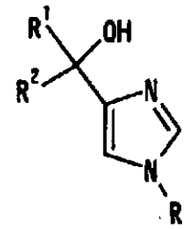
【請求項２】（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩。

【請求項３】（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩。

【請求項４】（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩。

【請求項５】（１）式：

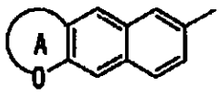
【化５】



(I)

［式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

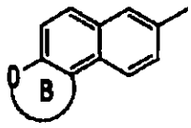
【化６】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

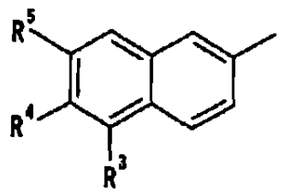
【化７】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化８】



(3)

（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩、（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩または（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩のプロドラッグ。

【請求項６】Ｒが水素原子、R^1がイソプロピル基、R^2が式（３）で表される基であって、R^4が置換基を有していてもよいカルバモイル基である請求項１記載の化合物。

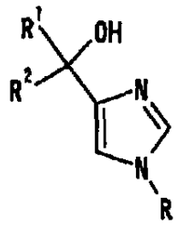
【請求項７】旋光度（$[\alpha]_D$）が（－）である請求項１記載の化合物。

【請求項８】フマル酸塩である請求項２記載の化合物。

【請求項９】結晶である請求項８記載の化合物。

【請求項１０】（１）式：

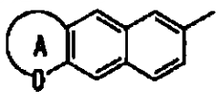
【化９】



(I)

［式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

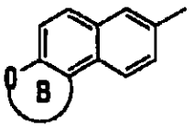
【化１０】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

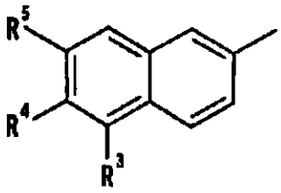
【化１１】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化１２】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示し、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩、（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩、（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩、または（５）そのプロドラッグを含有する医薬組成物。

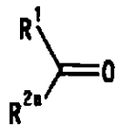
【請求項１１】ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤である請求項１０記載の組成物。

【請求項１２】抗腫瘍剤である請求項１１記載の組成物。

【請求項１３】乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である請求項１１記載の組成物。

【請求項１４】式：

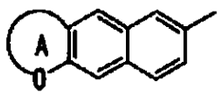
【化１３】



(IIa)

[式中、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^{2a}は式：

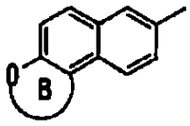
【化１４】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

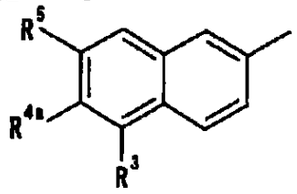
【化１５】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化１６】

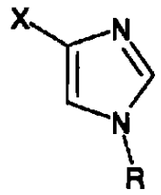


(3a)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示し、R^{4a}は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を

有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいカルバモイル基またはハロゲン原子を示す。）で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩と、式：

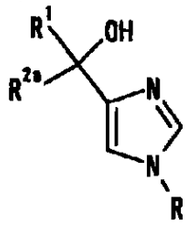
【化１７】



(III)

（式中、Xは脱離基を、Rは水素原子または保護基を示す）とグリニヤール試薬またはアルキルリチウムとの反応生成物とを反応させることを特徴とする式：

【化１８】



(Ia)

（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬とりわけステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害作用を有する新規ナフタレン誘導体とその塩、及びそれを含んでなる医薬組成物に関する。

【０００２】

【従来の技術】

性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンは細胞の分化・増殖を始めとする生体に必須で多彩な生理活性を有している。一方、ある種の疾患ではアンドロゲンやエストロゲンが増悪因子として作用することが明らかになっている。生体内におけるアンドロゲンの生合成においてステロイド$C_{17,20}$リアーゼがその最終段階に関与していることが知られている。すなわち、ステロイド$C_{17,20}$リア

ーゼは、コレステロールから生成する１７－ヒドロキシプレグネノロン及び１７－ヒドロキシプロゲステロンを基質として、デヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド$C_{17,20}$リアーゼを阻害する薬剤は、アンドロゲンの生成を抑制するとともにアンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲンやエストロゲンを憎悪因子とする疾患の予防及び治療薬として有用である。アンドロゲンまたはエストロゲンが憎悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子宮癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、多嚢胞性卵巣症候群などが挙げられる。

すでにステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤としてステロイドタイプの化合物及び非ステロイドタイプの化合物が知られている。ステロイドタイプの化合物は、例えば、ＷＯ ９２／１５４０４，ＷＯ ９３／２００９７，ＥＰ－Ａ ２８８０５３，ＥＰ－Ａ ４１３２７０等に開示されている。非ステロイドタイプの化合物としては、例えば、特開昭６４－８５９７５に（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル置換ベンズイミダゾール誘導体、ＷＯ９４／２７９８９及びＷＯ９６／１４０９０にカルバゾール誘導体、ＷＯ９５／０９１５７にアゾール誘導体、ＵＳ５，４９１，１６１ に１Ｈ－ベンズイミダゾール誘導体、ＷＯ９９／１８０７５にジヒドロナフタレン誘導体が示されている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

現在まで、医療の場で使用できるステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤はまだ得られておらず、医薬として有用性の高いステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤の早期開発が期待されている。

【０００４】

【課題を解決するための手段】

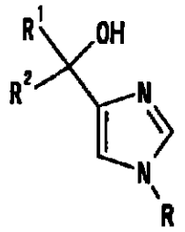
本発明者らは、優れたステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤を見いだすために鋭意研究を重ねた結果、式（Ｉ）で示す化合物がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた医薬用途、特に優れたステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有しており、しかも毒性が少なく医薬品として優れた性質を有していることを見出

し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

（１）式：

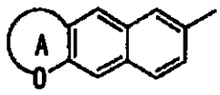
【化１９】



(I)

[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は式：

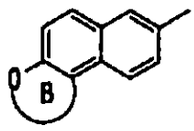
【化２０】



(1)

（式中Ａ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基、式：

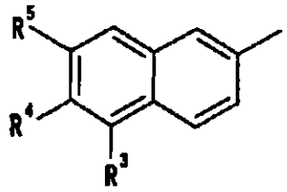
【化２１】



(2)

（式中Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を示す）で表される基または式：

【化２２】



(3)

（式中、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を、R^4は置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換され

ていてもよいカルバモイル基を示す。）で表される基を示す。］で表される化合物またはその塩［以下化合物（Ｉ）という］、

（２）（Ｓ）－（－）－１－（６，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩（以下、化合物Ａという）、

（３）（Ｓ）－（－）－１－（６－メトキシ－５－メチル－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－プロパノールまたはその塩（以下、化合物Ｂという）、

【０００５】

（４）（Ｓ）－（－）－Ｎ－｛６－［１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル］－２－ナフチル｝アセタミドまたはその塩（以下、化合物Ｃという）、

（５）化合物（Ｉ）、化合物Ａ、化合物Ｂまたは化合物Ｃのプロドラッグ、

（６）Ｒが水素原子、R^1がイソプロピル基、R^2が式（３）で表される基であって、R^4が置換基を有していてもよいカルバモイル基である上記（１）記載の化合物、

（７）旋光度（$[\alpha]_D$）が（－）である上記（１）記載の化合物、

（８）フマル酸塩である上記（２）記載の化合物、

（９）結晶である上記（８）記載の化合物、

（１０）（１）化合物（Ｉ）、（２）化合物Ａ、（３）化合物Ｂ、（４）化合物Ｃまたは（５）そのプロドラッグを含有する医薬組成物、

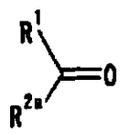
（１１）ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害剤である上記（１０）記載の組成物、

（１２）抗腫瘍剤である上記（１１）記載の組成物、

（１３）乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である上記（１１）記載の組成物、

（１４）式：

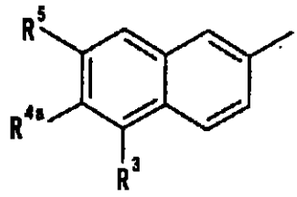
【化２３】



(IIa)

[式中、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^{2a}は式（１）で表される基、式（２）で表される基または式：

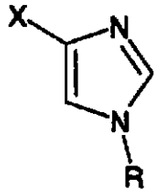
【化２４】



(3a)

（式中、R^{4a}は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいカルバモイル基またはハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。）で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩と、式：

【化２５】



(III)

（式中、Ｘは脱離基を、Ｒは水素原子または保護基を示す。）とグリニヤール試薬またはアルキルリチウムとの反応生成物とを反応させることを特徴とする化合物（Ｉａ）の製造法、

に関する。

【０００６】

R^1で示される低級アルキル基としては炭素数１ないし６の直鎖状または分枝状のものであり、その具体例としては、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシルなどのC_{1-6}アルキル基などが挙げられ、環状アルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3-6}シク

ロアルキル基などが挙げられる。R^1としては例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチルなどのC_{1-4}アルキル基が好ましい。

R^2またはR^{2a}で表される式（１）または（２）中、Ａ環またはＢ環は、環構成原子として炭素原子の他、酸素原子を含む５または６員環であるが、さらに窒素原子、イオウ原子を環構成原子として含んでいてもよい。

Ａ環またはＢ環の具体例としてはたとえば、フラン環、ジヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、ジオキソレン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換のC_{1-4}アルキルの他、これらのアルキル基にアセチル、プロピオニルなどのアルカノイル、カルボキシル、C_{1-4}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）などのが置換したものなどが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよい水酸基としては、無置換の水酸基の他たとえば低級アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどのC_{1-4}アルコキシ基）、低級アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなどC_{1-4}アルカノイルオキシ），置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ（例、無置換のカルバモイルオキシの他たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、メチルエチルカルバモイルオキシなど１または２個のC_{1-4}アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ）などが挙げられる。

【０００７】

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよいチオール基としては無置換のチオール基の他たとえば低級アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC_{1-4}アルキルチオ基）、低級アルカノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオなどC_{1-4}アルカノイルチオ）などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示される置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他たとえば低級アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ

、プロピルアミノなどのC_{1-4}アルキルアミノ基）、ジ低級アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジC_{1-4}アルキルアミノ）、C_{1-4}アルカノイルアミノ（例、アセトアミド、プロピオンアミドなど）などが挙げられる。R^3，R^{4a}およびR^5で示されるアシル基としては、たとえばアルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどのC_{1-6}アルカノイル）、アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC_{1-4}アルキルスルホニル）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルカルバモイル基など）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルスルファモイル基など）などが挙げられる。

R^3，R^{4a}およびR^5で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、沃素が挙げられる。

R^4で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、例えば６ないし１８個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基などが挙げられ、具体的には、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－インデニル、２－アンスリルなどのC_{6-14}アリール基が挙げられ、C_{6-10}アリール基（例えば、フェニルなど）などが好ましい。

【０００８】

R^4で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば芳香族複素環基（例えば、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリ

ジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－フリル、３－フリル、２－キノリル、４－キノリル、８－キノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、ピラジニル、２－ピリミジニル、３－ピロリル、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、１－ピラゾリル、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、３－イソオキサゾリル、３－ピリダジニル、１－インドリル、１－イソインドリル、２－イソインドリル、１－テトラゾリル、２－テトラゾリル、５－テトラゾリルなど）、非芳香族複素環基（例えば、１－ピロリジル、１－ピペリジルなど）が挙げられる。

R^4で示される「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」は、環の置換可能な位置に、１～３個置換していてもよく、該置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルコキシ基、アシル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよい低級アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換のC_{1-4}アルキルの他、これらのアルキル基にアセチル、プロピオニルなどのアルカノイル、カルボキシル、C_{1-4}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）などのが置換したものなどが挙げられる。該低級アルコキシ基としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどのC_{1-3}アルコキシ基が挙げられる。該アシル基としては、たとえばアルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどのC_{1-6}アルカノイル）、アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC_{1-4}アルキルスルホニル）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルカルバモイル基など）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルな

448
429

どのモノーまたはジーC_{1-10}アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{6-14}アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジーC_{7-16}アラルキルスルファモイル基など）などが挙げられる。R^4で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としてはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルなどのモノーまたはジーアルキルカルバモイル基、メトキシカルバモイルなどのアルコキシカルバモイル基、フェニルカルバモイルなどのアリールカルバモイル基、ベンジルカルバモイルなどのアラルキルカルバモイル基が挙げられるが、低級アルキルカルバモイル基が好ましい。

【０００９】

Ｒで示される保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C_{1-6}アルキルーオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはＮ，Ｎージメチルアミノスルホニルなどが用いられる。保護基中の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

Ｘで示される脱離基としては、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、ｐートルエンスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

本発明の式（Ｉ）で表わされる化合物は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚

酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩など）などが挙げられる。

尚、一般式（Ｉ）で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物（Ｉ）と称する。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応によりステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害作用を有する化合物（I）に変換する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のイミダゾール窒素がアシル化またはアルキル化された化合物（例、ジメチルアミノスルホニル化、アセトキシメチル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ベンジルオキシメチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、硫酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

【００１０】

化合物（I）のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物（Ｉ）のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

化合物（Ｉ）のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸

、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物（I）のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物（Ｉ）は分子内に１ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関しＲ配置、Ｓ配置のいずれも本発明に包含される。

本明細書全体において式（Ｉ）、（Ｉ'）、（Ｉ''）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩ'）（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＩＶ'）、（Ｖ）、（ＶＩ）、(XIV)、（ＸＶ）および（XVI)で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記化合物（Ｉ）で述べたものと同様のものが挙げられる。

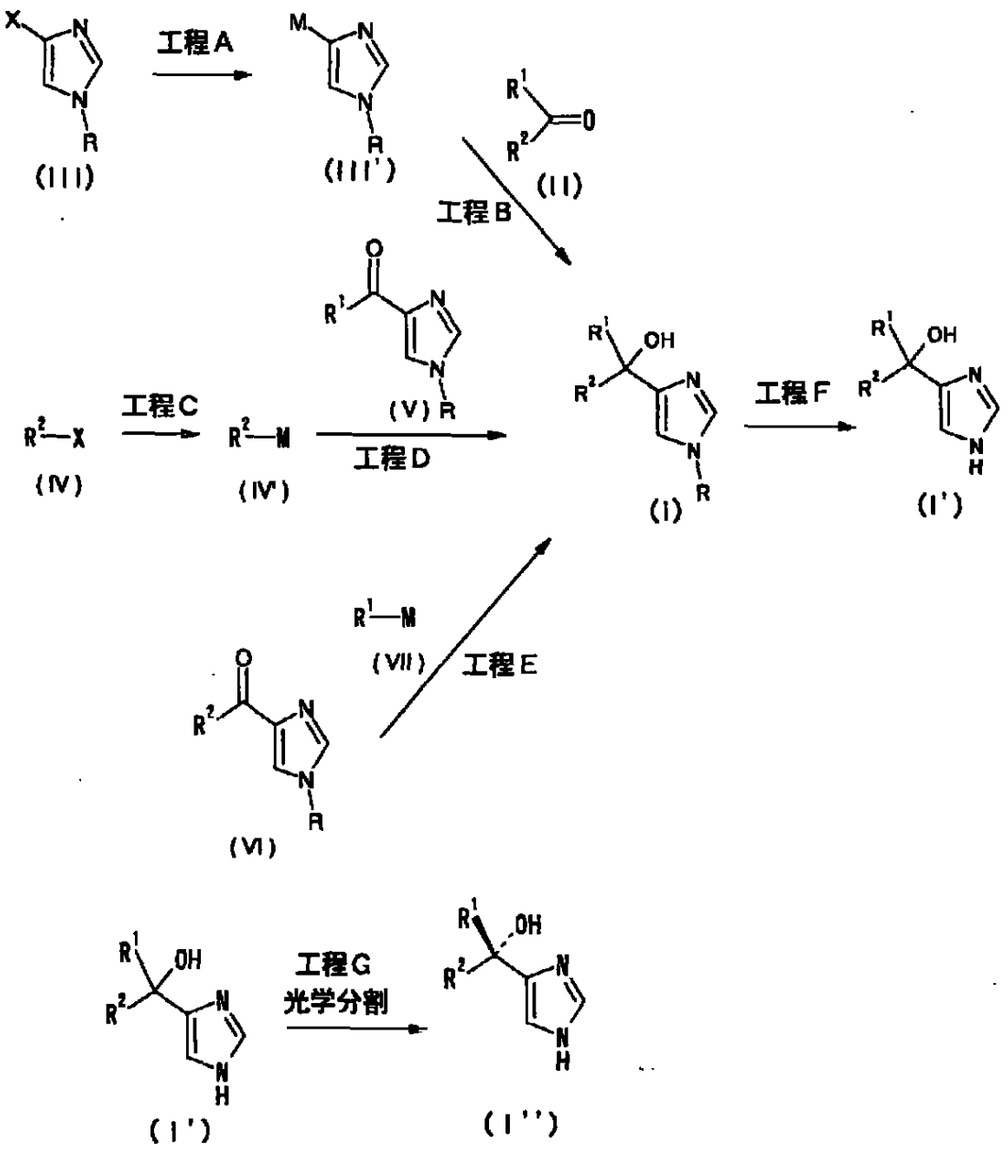
以下それぞれの式で表される化合物はその塩を含めて化合物（式の符号）と略す。たとえば式（ＩＩ）で表される化合物およびその塩を単に化合物（ＩＩ）という。

【００１１】

化合物（Ｉ）は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

原料化合物及び合成中間体は、遊離体のほか化合物（Ｉ）と同様の塩として用いてもよく、また反応混合液のまま、あるいは公知の手段に従って単離した後に反応に供してもよい。

【化２６】



[式中、Mは 金属またはその塩を示し、 他の記号は前記と同意義である。]

Mで示される金属としてはリチウムまたはマグネシウムなどが挙げられ、金属塩としてはたとえばマグネシウムクロリド、マグネシウムブロミドなどの金属ハライドなどが挙げられる。

[工程AおよびB]

化合物（III）をアルキルリチウムまたはアルキルマグネシウムハライド等と反応させて有機金属化合物(III')に変換し、続いて化合物（II）と反応させると化合物（I）を得ることができる。

させる場合、その使用量は化合物(IV)１モルに対して１モルから３倍モル量、好ましくは１モルから１．５倍モルである。反応温度は－２０℃ から１００℃、好ましくは１０℃から５０℃である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)などのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。化合物（Ｖ）の使用量は化合物（IV）1モルに対して０．１モルないし１０倍モル、好ましくは０．２～２倍モルである。

[工程Ｅ]

化合物(VI)に有機金属化合物(VII)を反応させると化合物(I)が得られる。化合物(VII)は化合物(VI)に対し、０．５ないし１０倍モル、好ましくは１ないし５倍モル用いられる。反応温度は－８０℃ から５０℃、好ましくは－５０℃から２０℃である。本反応は通常反応に影響のない有機溶媒中で行われる。反応に悪影響のない有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)などのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類などが用いられ、これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

【００１３】

[工程Ｆ]

化合物（Ｉ）のＲが保護基である場合、それ自体公知またはそれに準じた方法で保護基を除去し、化合物（Ｉ'）を得ることができる。例えば、Ｒがトリチル基の場合、酸性条件下での処理、または水素化分解によりトリチル基を除去することができる。該酸としては、ぎ酸、酢酸等の有機酸、塩酸等の無機酸などが使用される。反応にはアルコール類、ＴＨＦ等のエーテル類など、反応に不活性な溶媒を用いて行うこともできる。反応温度は通常 ０℃～１００℃である。

[工程G]

435

工程Ｇはラセミ体である化合物（Ｉ'）を光学活性な化合物（Ｉ''）に分割する工程である。

化合物（Ｉ'）はそれ自体公知またはそれに準じた方法で光学分割を行い、化合物（Ｉ''）を得ることができる。光学分割法としては光学活性体分離カラムを用いる液体クロマトグラフィー法、光学活性な酸または塩基を用いるジアステレオマー塩法等が挙げられる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（Ｉ）（Ｉ'）（Ｉ''）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

また、上記各反応において、反応に供される化合物またはその塩において、反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基に対して、保護基を用いてもよく、保護基の付加、除去は公知の手段により行うことができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C_{1-6}アルキルーオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C_{7-10}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、トリチル、フタロイルまたはＮ,Ｎージメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

【００１４】

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど）、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、ホルミル、C_{1-6}

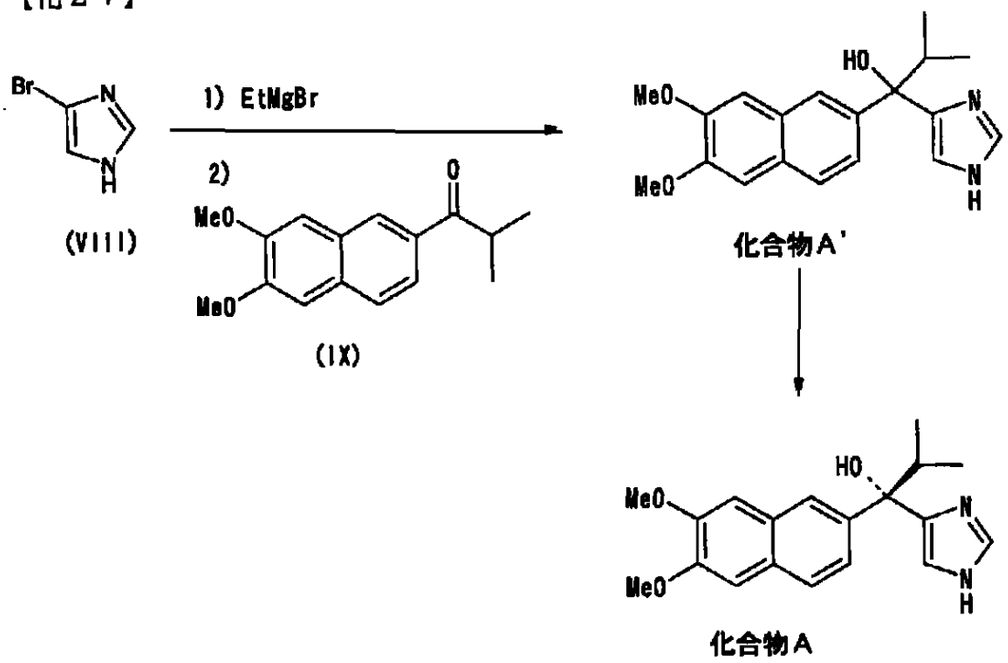
アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertーブチルなど）、フェニル、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルなど）、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、（C_{7-10}アラルキルオキシ）カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルオキシーカルボニルなど）、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）、フェニル、C_{7-10}アラルキル（例えば、ベンジルなどのフェニルーC_{1-4}アルキルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は１ないし４個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

化合物Ａは例えば以下の方法で合成することが可能である。

【化２７】



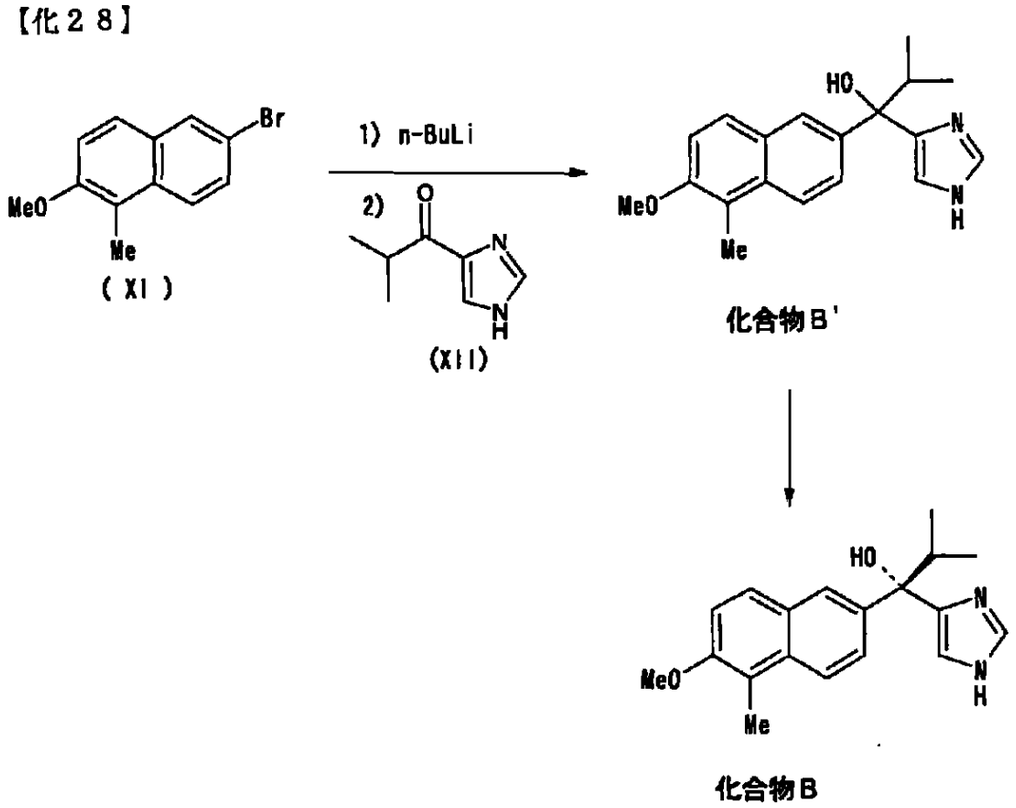
[式中、各記号は前記と同意義である。]

化合物(VIII)を不活性溶媒中（例、ＴＨＦ，ジエチルエーテル）、２ないし５当量のエチルマグネシウムブロミドで処理するとイミダゾールのグリニヤール試薬が得られる。本品と化合物(IX)を同溶媒中反応させると化合物（A'）を得ることができる。化合物（A'）は化合物(VIII)をｔ－ブチルリチウムで処理してイミダゾールのリチウム塩に変換した後、化合物(IX)と反応させることによっても得ることができる。化合物A'は光学活性体分離カラム（例、CHIRALPAK AD、ダイセル化学工業製）を用いるクロマトグラフィーによって化合物Ａに分割することができる。また、光学活性な酸とのジアステレオマー塩を生成させ、溶解度の差を利用して所望の光学活性体を分離することもできる。

【００１５】

化合物Ｂは例えば以下の方法で合成することが可能である。

【化２８】



(XI)

(XII)

化合物Ｂ'

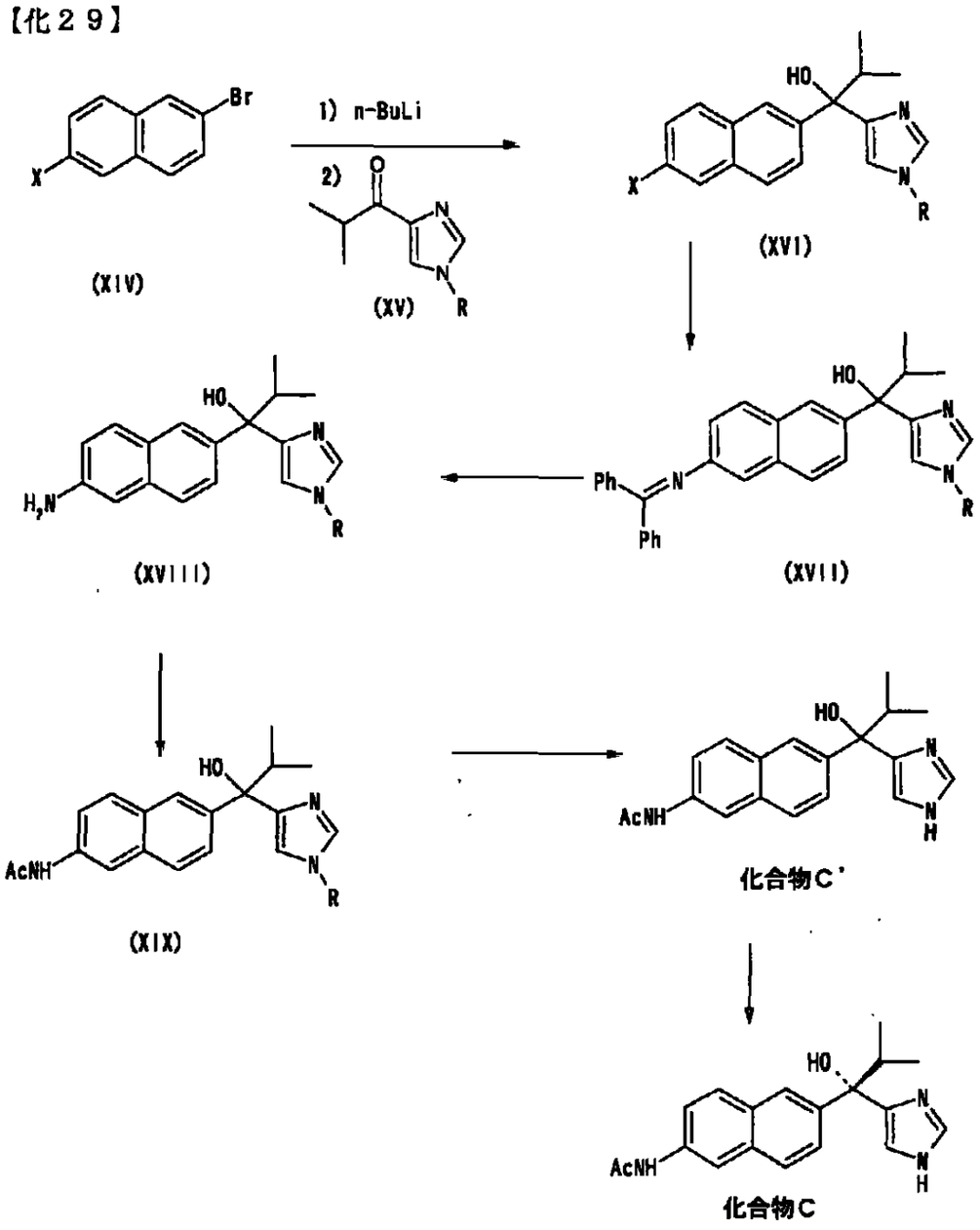
化合物Ｂ

[式中、ｎ－ＢｕＬｉはｎ－ブチルリチウムを示す。]

化合物(XI)をアルキルリチウム（例、ｎ－ブチルリチウム）と反応させてリチウム塩に変換した後、化合物(XII)と反応させることにより化合物Ｂ'を得ることができる。本反応で用いられるアルキルリチウムの量は１ないし２当量、好ましくは１ないし１．５当量である。反応温度は－８０℃から０℃、好ましくは－８０℃から－２０℃である。反応溶媒としてはＴＨＦなどが好ましい。化合物Ｂ'は化合物Ａ'と同様な方法により化合物Ｂに分割することができる。

化合物Ｃは例えば以下の方法で合成することが可能である

【化２９】



[式中、Ａｃはアセチル基を、Ｐｈはフェニル基を示し、他の記号は前記と同意義である。]

化合物(XI)をアルキルリチウム（例、ｎ－ブチルリチウム）と反応させてリチウム塩に変換した後、化合物(XV)と反応させることにより化合物(XVI)を得ることができる。本反応で用いられるアルキルリチウムの量は１ないし２当量、好ましくは１ないし１．５当量である。反応温度は－８０℃から０℃、好ましくは－８０℃から－２０℃である。反応溶媒としてはＴＨＦなどが好ましい。

化合物（XVI）は文献公知（Buchwaldら、Tetrahedron Letters, Vol.38, pp. 6367-6370, 1997）の方法で化合物（XVII）および化合物（XVIII）に変換することができる。化合物(XVIII)をアセチル化した後、保護基を除去すると化合物C'が得られる。化合物C'は化合物A'と同様な方法により化合物Cに分割することができる。

化合物A，化合物B，化合物Cは酸との塩を形成することにより安定な結晶として得ることができる。該塩は水に対する溶解度が高まり、経口吸収性も優れている。該酸としてはフマル酸、蓚酸、りんご酸などの有機酸が好ましく、特にフマル酸が好ましい。

【００１６】

化合物A，B，Cは光学活性体分割カラム（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ、ダイセル化学工業製）を用いることにより効率よく光学分割法することができる。また、光学活性な酸とのジアステレオマー塩を生成させ、溶解度の差を利用して所望の光学活性体を分離することができる。

化合物（Ｉ）、化合物A、化合物B、化合物C[以下本発明の化合物という]は医薬として優れた効果を有しており、特にステロイド$C_{17,20}$リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。本発明の化合物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）に対して、例えば（１）悪性腫瘍（例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌など）の原発癌、およびこれらの転移、再発、（２）それらの癌に伴う諸症状（例えば、痛み、悪液質など）、（３）前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防薬として有用である。

本発明の化合物は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤および療法としては、たとえば性ホルモン剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、免疫療法剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

ホルモン系薬剤として、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチイミド、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、ＬＨ－ＲＨアンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクスなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、５α－レダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾールなど）などが挙げられる。

【００１７】

アルキル化剤として、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタードＮ－オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。

代謝拮抗剤として、例えば、メルカプトプリン、６－メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、５－ＦＵ系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフール、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフール、ガロシタビン、エミテフールなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフール、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

抗癌性抗生物質として、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、などが挙げられる。

【００１８】

植物アルカロイドとして、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

免疫療法剤（ＢＲＭ）として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、ＢＣＧワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドＫ、プロコダゾールなどが挙げられる。

その他、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼＩ阻害薬（例えば、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、分化誘導剤（例えば、レチノイド、ビタミンＤ類など）、増殖因子阻害薬（例えば、スラミンなど）、血管新生阻

害薬、α－ブロッカー（例えば、塩酸タムスロシンなど）、チロシンキナーゼ阻害薬なども用いることができる。

他の療法としては、手術、温熱療法、放射線療法などが挙げられる。

また本発明の化合物を投与する化学療法とともに、たとえば除睾術を含む手術、温熱療法、放射線療法など化学療法以外の療法を併用することもできる。

【００１９】

医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例えば、ツイーン（Tween）８０，ＨＣＯ　６０，ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエ

タノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【００２０】

本発明の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、製剤中の本発明の化合物の含有割合は通常０．１～１００％（w／w）である。具体例を以下に示す。

（１）錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：

本発明の化合物に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的とするコーティングを行うことにより製造することができる。

（２）注射剤：

本発明の化合物を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

（３）座剤：

本発明の化合物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類など）、中級脂肪

酸（例えば、ミグリオール類など）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

これらの製剤における本発明の化合物の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常０．０１～５０％配合される。

【００２１】

前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の本発明の化合物の有効量として、通常、約０．００１ないし約５００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．１ないし約４０ｍｇ／ｋｇ体重、さらに好ましくは、約０．５ないし約２０ｍｇ／ｋｇ体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内などへの投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、１日１ないし数回（特に１日2ないし３回）に分割して投与することが望ましい。また、徐放性の製剤として投与することや長時間かけて点滴静注することも可能である。

【００２２】

【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の実施例、製剤例、試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例中の略号は次の意味を有する。

ｓ：シングレット，ｄ：ダブレット，ｔ：トリプレット，ｑ：クワルテット，ｄｄ：ダブルダブレット，ｄｔ：ダブルトリプレット，ｍ：マルチプレット，ｂｒ：幅広い，Ｊ：カップリング定数，室温：０～３０℃，ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド，ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。

【実施例】

参考例1

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシナフタレン(60.0 g)をＴＨＦ(600 mL)に溶解させ-70 ℃に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M : 111 mL)をゆっくりと滴下し30分間撹拌した後，１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イルカルボアルデヒド(52.1 g)のＴＨＦ溶液(200 mL)を滴下した。-70 ℃で30分間撹拌後、水を加え反応を停止させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出後、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残留物を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し無色粉末の表題化合物(79.5 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23 (6H, s), 0.75 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (9H, s), 2.45-2.59 (1H, m), 3.66 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.11-7.16 (6H, m), 7.30-7.34 (11H, m), 7.49 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s).

IR (KBr) : 3158, 2955, 2930, 1601, 1493, 1480, 1445, 1260, 843 cm^{-1}.

【００２３】

参考例2

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトールの製造

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(35.0 g)をＴＨＦ(100 mL)に溶解させ0 ℃に冷却後、テトラブチルアンモニウムフルオライドのＴＨＦ溶液(1 M : 100 mL)を滴下した。室温で１時間撹拌後、溶媒を留去し残さに水を加えた。生じた沈殿を濾取しエーテルおよび水で洗浄後、乾燥し無色粉末の表題化合物(28.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ : 0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.27-2.71 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.05-7.17 (7H, m), 7.31-7.38 (11H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s).

IR (KBr) : 3598, 2965, 1603, 1445, 1250, 1223, 1171, 760, 748, 702 cm^{-1}.

参考例3

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネートの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトール(27.0 g)をピリジン(200 mL)に溶解させ0 ℃に冷却後、無水トリフルオロメタンスルホン酸(9.1 mL)をゆっくり滴下した。氷冷下で1時間撹拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製後、イソプロピルエーテルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(29.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.72 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.17 (6H, m), 7.30-7.35 (11H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.6

Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.11 (1H, s).
IR (KBr) : 3164, 2965, 1431, 1412, 1242, 1211, 1142, 909, 897, 748, 702 cm^{-1}.

【００２４】

参考例4

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリルの製造

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(2.0 g)、シアン化亜鉛(240 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(196 mg)をＤＭＦ(20 mL)に溶解させ80 ℃で4時間撹拌した。5%アンモニア溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、ヘキサン－ＴＨＦから再結晶を行い淡褐色粉末の表題化合物(1.60 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.72 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.76 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.09-7.16 (6H, m), 7.30-7.37 (10H, m), 7.57 (1H, dd, J=1.5, 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.17 (1H, s)
IR (KBr) : 3253, 2969, 2224, 1493, 1447, 1171, 747, 702 cm^{-1}.

参考例5

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトニトリルの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.40 g)とピリジン塩酸塩(606 mg)をメタノール－クロロホルム混合溶液(1：1, 8 mL)に溶解させ60 ℃で2 時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去し、残さをエタノールに溶解させ不溶物を濾過した。濾液を濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝３０：１→１０：１）で精製後、酢酸エチルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(737 mg)を得た。

468
449

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3250, 2980, 2230, 1346, 1242, 1113, 1034, 1019, 895, 822 cm^{-1}

【００２５】

参考例6

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－クロロ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノールの製造

1－クロロ－６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシナフタレン(13.5 g)を用いて参考例1と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(17.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.25 (6H, s), 0.74 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.07 (9H, s), 2.45－2.59 (1H, m), 3.70 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.07－7.16 (7H, m), 7.29－7.34 (10H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr)：3155, 2957, 1599, 1474, 1360, 1252, 1020, 964, 841, 700 cm^{-1}.

参考例7

１－クロロ－６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトールの製造

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－クロロ－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノール(12.5 g)を用いて参考例2と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(9.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.73 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48－2.61 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.

12－7.17 (6H, m), 7.31－7.47 (12H, m), 7.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=9.2 Hz).

IR (KBr) : 3533, 2971, 1485, 1350, 1310, 1001, 758, 702 cm^{-1}.

参考例8

１－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォネートの製造

１－クロロ－６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトール(8.8 g)を用いて参考例3と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(10.2 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.72 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48－2.61 (1H, m), 3.75 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.09－7.16 (6H, m), 7.30－7.37 (10H, m), 7.40 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) : 3194, 2965, 1422, 1221, 1134, 828, 702 cm^{-1}.

【００２６】

参考例9

メチル　１－クロロ－６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエートの製造

１－クロロ－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォナート(3.0 g)を用いて実施例8－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(2.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.72 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.0 Hz), 2.44－2.61 (1H, m), 3.79 (1H, s), 3.98 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.31－7.38 (10H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.8, 9.0 Hz), 7.75 (s, 2H), 8.09 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.2 Hz).

IR (KBr) : 3162, 1732, 1240, 1012, 747, 700 cm^{-1}.

参考例10

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－メチル－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノールの製造

６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１－メチルナフタレン(17.0 g)を用いて参考例1と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(21.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.22 (6H, s), 0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.05 (9H, s), 2.50 (3H, s), 3.64 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10−7.16 (6H, m), 7.28−7.34 (10H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.0 hz), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr) : 3200, 2961, 1472, 1242, 839, 702 cm^{-1}.

参考例11

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－１－メチル－２－ナフトールの製造

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－５－メチル－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノール(20 g)を用いて参考例2と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(15.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.69 (1H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (1H, d, J=6.6 Hz), 2.30−2.43 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.89 (1H, s), 6.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.85−6.93 (2H, m), 7.21−7.25 (6H, m), 7.37−7.48 (10H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.0 Hz).

IR (KBr) : 3511, 2976, 1485, 1445, 1348, 1169, 1001, 758, 702 cm^{-1}.

【００２７】

参考例12

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－１－メチル－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフ

ォナートの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－１－メチル－２－ナフトール(14 g)を用いて参考例3と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(10.7 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48－2.63 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.70 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10－7.16 (6H, m), 7.29－7.35 (11H, m), 7.69－7.74 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr)：3208, 2973, 1408, 1219, 1140, 897, 702 cm^{-1}.

参考例13

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－１－メチル－２－ナフトエートの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－１－メチル－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォナート(6.0 g)を用いて実施例8－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(4.2 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.76 (3H, d, J=6.0 Hz), 2.48－2.62 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.74 (1H, s), 3.94 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10－7.15 (6H, m), 7.30－7.34 (10H, m), 7.64－7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=9.2 Hz).

IR (KBr)：3162, 2969, 1719, 1445, 1240, 1173, 747, 700 cm^{-1}.

参考例14

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－7－メチル－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノールの製造

６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－3－メチルナフタレン(14.5 g)を用いて参考例1と同様の反応を行い、淡黄色粉末の表題化合物(19.2 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.27 (6H, s), 0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6

.6 Hz), 1.05 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.45－2.58 (1H, m), 3.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.06 (1H, s), 7.11－7.15 (6H, m), 7.30－7.7.33 (10H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.53－7.57 (2H, m), 7.86 (1H, s).

IR (KBr) : 3198, 1472, 1445, 1250, 1163, 1124, 914, 700 cm^{-1}.

【００２８】

参考例15

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－３－メチル－２－ナフトールの製造

１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－７－メチル－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノール(18.5 g)を用いて参考例2と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(14.9 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO－d_6) δ : 0.61 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.71 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.27 (3H, s), 2.54－2.64 (1H, m), 5.04 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.03－7.08 (6H, m), 7.29 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.33－7.41 (10H, m), 7.45－7.50 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 7.84 (1H, s).

IR (KBr) : 3603, 2966, 1670, 1447, 1244, 1159, 760, 748, 704 cm^{-1}.

参考例16

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－3－メチル－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォネートの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－３－メチル－２－ナフトール(14.0 g)を用いて参考例3と同様の反応を行い、黄色粉末の表題化合物(12.9 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.72 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.96 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.46－2.59 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.72 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.09－7.16 (6H, m), 7.29－7.36 (10H, m), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.67－7.73 (3H, m), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) : 3219, 2966, 1408, 1215, 1140, 1055, 895, 748, 700 cm^{-1}.

参考例17

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－３－メチル－２－ナフトエートの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－3－メチル－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォナート(9.0 g)を用いて実施例8－(i)と同様の反応を行い淡褐色粉末の表題化合物(6.8 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.45－2.59 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.73 (1H, s), 3.94 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.10－7.16 (6H, m), 7.29－7.36 (10H, m), 7.54 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, s).

IR (KBr)：3223, 2968, 1724, 1445, 1283, 1267, 748, 700 cm^{-1}.

【００２９】

参考例18

（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノールの製造

６－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシナフタレン(50.0 g)と４－ホルミル－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－(38.6 g)を用いて参考例1と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(49.8 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.23 (6H, s), 1.01 (9H, s), 3.91 (br s, 1H), 5.88 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.63 (1H, s), 7.01－7.14 (8H, m), 7.25－7.33 (9H, m), 7.39－7.44 (2H, m), 7.58－7.68 (2H, m), 7.78 (1H, s).

IR (KBr)：3196, 2955, 1607, 1483, 1277, 1159, 831 775, 700 cm^{-1}.

参考例19

（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノンの製造

（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノール (49.0 g)をジクロロメタン(400 mL)に溶解し、二酸化マンガン(150 g)を加え室温で３時間撹拌した。反応液を濾

A94
455

過後濃縮して淡黄色粉末の表題化合物(45.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.26 (6H, s), 1.02 (9H, s), 7.08－7.22 (8H, m), 7.33－7.40 (9H, m), 7.57 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.94 (1H, s).

IR (KBr)：2930, 1622, 1474, 1263, 1182, 891, 700 cm^{-1}.

参考例20

（６－ヒドロキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノンの製造

（６－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノン（21.5 g)を用いて参考例2と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(16.8 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：7.13－7.23 (8H, m), 7.36－7.42 (9H, m), 7.63－7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.61 (1H, s).

IR (KBr)：3360, 3057, 1618, 1475, 1182, 1173, 768, 754, 706 cm^{-1}.

【００３０】

参考例21

６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォナートの製造

（６－ヒドロキシ－２－ナフチル）（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メタノン（15.0 g)を用いて参考例3と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(18.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.15－7.22 (6H, m), 7.31－7.44 (10H, m), 7.58 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.83 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.0 HZ), 8.38 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 9.08 (1H, s).

IR (KBr)：3063, 1645, 1512, 1404, 1219, 1173, 1140, 905, 748, 702 cm^{-1}.

参考例22

メチル　６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフトエートの製造

６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフチル　トリフルオロメタンスルフォネート(8.0 g)を用いて実施例8－(i)と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(18.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.99 (3H, s), 7.15－7.22 (6H, m), 7.35－7.40 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.99－8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 9.00 (1H, s).

IR (KBr) 2951, 1722, 1512, 1279, 1240, 1169, 750 cm^{-1}.

参考例23

Ｎ－メチル－６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフトエート(4.0 g)を用いて実施例9－(i)と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(3.38 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.06 (3H, d, J=5.0 Hz), 6.48 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.14－7.22 (6H, m), 7.36－7.40 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.80－7.87 (2H, m), 7.91－8.01 (2H, m), 8.25－8.30 (2H, m), 8.96 (1H, s).

IR (KBr)：3452, 3128, 1672, 1514, 1242, 1175, 748, 702 cm^{-1}.

【００３１】

実施例1

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(2.0 g)、フェニルボロン酸(446 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウ

ム(115 mg)およびリチウムクロライド(259 mg)をDME(20 mL)に溶解させ、2M炭酸ナトリウム溶液(4.5 mL)を加え、80 ．Cで20時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝２：１）で精製後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.50 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.49-2.63 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.17 (6H, m), 7.31-7.39 (12H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2967, 1491, 1470, 1445, 1142, 1015, 872, 820, 754 cm^{-1}.

(ii)１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－フェニル－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(629 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.83 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.33-7.52 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, s).

IR (KBr)：3401, 3241, 2973, 1393, 1017, 980, 897, 829, 756 cm^{-1}.

【００３２】

実施例2

１－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

(i) １－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(2.

0 g)、２－（トリブチルスタニル）フラン(1.26 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(115 mg)およびリチウムクロライド(259 mg)をDMF(10 mL)に溶解させ80 ℃で4時間撹拌した。水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝４：１）で精製後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(1.48 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.51 (1H, dd, J=1.8, 3.4 Hz), 6.73 (1H, d , J=3.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.17 (6H, m), 7.25-7.7.34 (10H, m), 7.51 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.7, 6.7 Hz), 7.75-7.82 (2H, m), 7.99 (1H, s), 7.08 (1H, s).

IR (KBr)：3237, 2973, 1169, 1013, 747, 729, 702 cm^{-1}.

(ii) １－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

１－（６－（２－フリル）－２－ナフチル）－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(644 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.82 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.67-2.81 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=1.6, 3.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.83 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.09 (1H, s).

IR (KBr)：3248, 2971, 1381, 1013, 984, 901, 831, 810, 754 cm^{-1}.

【００３３】

実施例3

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

458
459

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(2.0 g)および２－（トリブチルスタニル）チオフェン(1.27 mL)を用い実施例2-(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.43 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.71 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.09-7.17 (7H, m), 7.29-7.34 (11H, m), 7.41 (1H, dd, J=1.1, 3.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2H, s).

IR (KBr)：3194, 2969, 1491, 1445, 1015, 814, 756, 748, 698 cm^{-1}.

(ii)１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（２－チエニル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.20 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(607 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+ CD_3OD) δ：0.82 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.66-2.76 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=3.6, 5.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.0, 3.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (2H, s).

IR (KBr)：3551, 3110, 2973, 1017, 941, 882, 826, 810, 702 cm^{-1}.

【００３４】

実施例4

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（５－トリメチルシリル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール

－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.0 g)のＴＨＦ(15 mL)溶液に氷冷下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M : 2.57 mL)を加え20分間撹拌した後、トリメチルシリルジアゾメタン(10% wt. : 6.0 g)のＴＨＦ溶液(15 mL)を滴下し氷冷下でさらに90分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水で希釈し酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、ヘキサン－酢酸エチル（１：１）から再結晶を行い無色粉末の表題化合物(881 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.34 (9H, s), 0.77 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.55-2.69 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.16 (6H, m), 7.33-7.38 (10H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.00-8.02 (2H, m)

IR (KBr) : 3551, 3055, 2963, 1481, 1445, 1252, 1173, 995, 841, 747, 702 cm^{-1}.

(ii) ２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（５－トリメチルシリル－１Ｈ－１、２、３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(820 mg)のＴＨＦ(3 mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドのＴＨＦ溶液(1 M : 3 mL)を加え室温で1時間撹拌した。水で希釈後酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１）で精製後、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(703 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.78 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.63-2.77 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11-7.18 (6H, m), 7.31-7.40 (10H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, s), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr) : 3584, 3058, 2973, 1480, 1445, 1171, 992, 748, 702 cm^{-1}.

【００３５】

(iii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(680 mg)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(314 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ : 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87-7.91 (2H, m), 8.01 (2H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr) : 3117, 2969, 1134, 999, 976, 897, 816 cm^{-1}.

実施例5

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトニトリル(1.0 g)およびアジドトリメチルスズ(770 mg)のトルエン(10 mL)溶液を48時間加熱環流した。生じた沈殿を濾取し、ＴＨＦ－メタノール（１：１）混合溶液に溶解させ濃縮後、水で希釈し、酢酸エチル－ＴＨＦ（１：１）で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：３）で精製後、酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(469 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ : 0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz

462-484

), 2.58-2.72 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.33-7.38 (9H, m), 7.41 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 8.46 (1H, s).

IR (KBr) : 3389, 3057, 2967, 1493, 1445, 1157, 1140, 1015, 748, 702 cm^{-1}.

【００３６】

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１、２、３、４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(400 mg)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(71 mg)を得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.78-2.92 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=1.2, 8.6 Hz), 7.87-7.95 (2H, m), 8.09-8.17 (3H, m), 8.49 (1H, s).

IR (KBr) : 3140, 2973, 1497, 1441, 1356, 1252, 1140, 903, 841, 758 cm^{-1}.

実施例6

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－ピラゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－（６－（１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－4－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(3.0 g)および４－トリブチルスタニル－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール(5.48 g)を用い実施例2-(i)と同様の反応を行い淡褐色粉末の表題化合物(3.54 g)を得た

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.45-2.59 (1H, m), 3.72 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.35 (31H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.66-7.76 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3463, 3032, 2965, 1493, 1445, 1165, 747, 700 cm^{-1}.

【００３７】

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－（６－（１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノール(3.0 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(935 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ：0.67 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.85 (3H, s), 2.10-2.37 (1H, m), 5.04 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.71-7.86 (4H, m), 8.03 (2H, s), 8.16 (2H, s), 11.22 (1H, s).

IR (KBr)：3208, 2976, 1337, 1146, 1024 cm^{-1}.

実施例7

１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノールの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトアルデヒド(2.0 g)、トシルメチルイソシアニド(800 mg)、炭酸カリウム(1.0 g)をメタノール(20 mL)に溶解させ2時間加熱環流した。水で希釈後、生じた沈殿を濾取しＴＨＦ－ヘキサンから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(1.39 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.75 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48-2.61 (1H, m), 3.74 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.11-7.15 (6H, m), 7

.30-7.36 (10H, m), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, s).

IR (KBr) : 3258, 2971, 1489, 1169, 1015, 828, 818, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチル－１－（６－（１，３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－（６－（１、３－オキサゾール－５－イル）－２－ナフチル）－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－１－プロパノール(1.20 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(407 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ : 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (s, 2H), 8.09 (1H, s).

IR (KBr) : 3227, 2971, 1138, 1028, 982, 955, 868, 818 cm^{-1}.

【００３８】

実施例8

メチル　６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトエートの製造

(i) メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエートの製造

６－［１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル］－２－ナフチル トリフルオロメタンスルホネート(7.0 g)、（1,１０－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム　ジクロロメタンコンプレックス（441 mg)およびトリエチルアミン(2.98 mL)をＤＭＦ－メタノール（１：１）混合溶液(80 mL)に溶解させ常圧の一酸化炭素雰囲気下60 ℃で10時間撹拌した。溶媒を留去し残さを水で希釈、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製し淡黄色粉末の表題化合物(5.65 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47-2.61 (1H, m), 3.75 (1H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.10-7.16 (6H, m), 7.29-7.35 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR (KBr)：3542, 2965, 1707, 1441, 1279, 1231, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) メチル　６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－２－ナフトエートの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.40 g)を用い参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(751 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.80 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.0, 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, J=8,4 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.0, 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR (KBr)：3542, 2965, 1707, 1441, 1279, 1231, 747, 700 cm^{-1}.

【００３９】

実施例9

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.80 g)をＴＨＦ(20 mL)に溶解させ50 ℃に加熱後、メタノール(4 mL)および4規定水酸化ナトリウム水溶液(4 mL)を加え90分間撹拌した。濃塩酸で中和した後、溶媒を留去、水を加え酢酸エチルで抽出後、濃縮し６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をＴＨＦ(30 mL)に溶解後、氷冷下でメチルアミンのＴＨＦ溶

466 485

液(2.0 M：3.50 mL)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(536 mg)および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(671 mg)を加え室温で20時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製後、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.55 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.75 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (1H, d, J=7.0 Hz), 2.60-2.74 (1H, m), 3.01 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.89 (1H, s), 7.10-7.14 (6H, m), 7.27-7.38 (10H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 7.82-7.86 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s).

IR (KBr)：3345, 2969, 1657, 1443, 1302, 1011, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メチル－２－ナフタミド（1.30 g)を用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(424 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.67-2.80 (1H, m), 3.00 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)：3565, 3351, 3318, 2973, 1638, 1628, 1549, 1308, 993 cm^{-1}.

【００４０】

実施例10

６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

(i) ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.0 g)を用い、実施例9-(i

)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をＴＨＦ(30 mL)に溶解後、氷冷下でメトキシアミン塩酸塩(354 mg)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(594 mg)，１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(744 mg)およびトリエチルアミン(1.13 mL)を加え室温で15時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製後、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.90 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.58-2.71 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.14 (6H, m), 7.30-7.35 (10H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 7.83 (3H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (3H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s).

IR (KBr)：3347, 2967, 1736, 1661, 1493, 1445, 1244, 812, 745, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－（１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－4－イル）－２－メチルプロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミドの製造

６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－Ｎ－メトキシ－２－ナフタミド(1.60 g)用い参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(655 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.79 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69-2.80 (1H, m), 3.84 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.52 (1H, d,, J=1.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr)：3418, 3243, 2967, 1634, 1622, 1011 cm^{-1}.

【００４１】

実施例１１

1-(１Ｈ-イミダゾール-4-イル)-1-(ナフト[2,1-b]フラン-7-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i) 2-ブロモ-6-（2，2-ジエトキシエトキシ）ナフタレンの製造

6-ブロモ-2-ナフトール（25.07 g）、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（21 mL）、炭酸カリウム（19.80 g）をＤＭＦ（100 mL）中110 ℃で20時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝10:1）で精製し、ヘキサンから再結晶して、無色固体の表題化合物(15.63 g)を得た。また、再結晶の母液より表題化合物(13.86 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.27 (6H, t, J=7.1 Hz), 3.57-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d, J=5.3 Hz), 4.90 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.20 (1H, d d, J=8.8, 2.6 Hz), 7.45-7.68 (3H, m), 7.91 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr): 2976, 2880, 1626, 1590, 1501, 1211, 1074 cm^{-1}

(ii) 7-ブロモナフト[2,1-b]フランの製造

ポリリン酸（32 g）、トルエン（150 mL）を激しく撹拌しながら100 ℃に昇温し、トルエン（50 mL）に溶解した2-ブロモ-6-（2，2-ジエトキシエトキシ）ナフタレン（13.86 g）をゆっくりと滴下した。1時間加熱還流した後、反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（200 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をヘキサンから再結晶して、無色固体の表題化合物(6.54 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.24 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.59-7.77 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：3401, 1505, 1136, 820 cm^{-1}

【００４２】

(iii) （ナフト[2,1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-4-イル）メタノールの製造

ＴＨＦ（5 mL）にマグネシウム（0.719 g）を加え、撹拌しながらヨウ化メチル（0.05 mL）を加えた。反応液に7-ブロモナフト[2，1-b]フラン（6.09 g）のＴＨＦ（20 mL）溶液を滴下し、２時間加熱還流した。反応液を0 ℃に冷却し、４-ホルミル-1-トリチル-１Ｈ-イミダゾール（4.71 g）のＴＨＦ（40 mL）溶

液を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1→1:2）で精製し、酢酸エチルで洗浄して、無色固体の表題化合物(2.30 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.81 (1H, brs), 5.96 (1H, s), 6.63 (1H, m), 7.07-7.36 (17H, m), 7.43 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz)

IR (KBr)：3061, 1493, 1445, 1132, 909, 702 cm^{-1}

(iv) （ナフト[2,1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）ケトンの製造

（ナフト[2，1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）メタノール(2.30 g)をジクロロメタン(50 ml)に溶解し、二酸化マンガン(3.22 g)を加えて室温で１４時間撹拌した。セライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(2.14 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.12-7.44 (16H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.10 (1H, s)

IR (KBr)：1622, 1520, 1235, 1167, 702 cm^{-1}

【００４３】

(v) （１H-イミダゾール-4-イル）（ナフト[2,1-b]フラン-7-イル）ケトンの製造

ナフト[2，1-b]フラン-7-イル）（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）ケトン（1.88 g）およびピリジン塩酸塩（0.72 g）をメタノール（40 ml）に溶解した後、６０℃で２時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて濃縮した後、水およびエーテルを加えて結晶を析出させた。得られた結晶を水およびエーテルで洗浄して、無色固体の表題化合物(0.86 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：7.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85-8.10 (4H, m), 8.19 (1H,

d, J=2.0 Hz), 8.20-8.32 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.96 (1H, brs)
IR (KBr) : 3204, 1626, 1418, 1163, 760 cm^{-1}

(vi) 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(ナフト[2,1-b]フラン-7-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(ナフト[2,1-b]フラン-7-イル)(1-1H-イミダゾール-4-イル)ケトン(0.71 g)をTHF(40 ml)に溶解させ0℃に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリドのTHF溶液(0.9 M ; 12 ml)をゆっくりと滴下した後、室温まで昇温し2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝30：1)に付して精製し、ヘキサンで洗浄して表題化合物(0.54 g)をアモルファスとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.74 (1H, m), 3.20-3.80 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.59-7.77 (4H, m), 8.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=1.8 Hz)
IR (KBr) : 3127, 2975, 909, 824, 737 cm^{-1}

【００４４】

実施例１２

1-(1, 2-ジヒドロナフト[2,1-b]フラン-7-イル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(ナフト[2, 1-b]フラン-7-イル)-2-メチル-1-プロパノール(0.310 g)を酢酸(50 mL)に溶解した後、５％ロジウム炭素(1.50 g)を加え４気圧の水素雰囲気下、室温で７時間撹拌した。触媒をろ別した後、反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20: 1)にて精製し、酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(0.107 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.61-2.78 (1H, m), 3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.74 (2H, t, J=9.0 Hz), 6.98 (1H, t

490
471

, J=0.8 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.46-7.78 (4H, m), 7.99 (1H, d, J=1.6 Hz)

IR (KBr) : 3125, 2967, 1470, 1244, 970, 909, 731 cm^{-1}

実施例１３

１-（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）-１-（ナフト[２,３-d][１,３]-ジオキソール-６-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

(i) エチル　ナフト[２,３-d][１,３]-ジオキソール-６-カルボキレートの製造

リチウムジイソプロピルアミドTHF溶液(2M; 60 mL)をＴＨＦ (100 mL)で希釈し、-78℃に冷却した後、ピペロナール(14.50 g)のＴＨＦ (30 mL)溶液をゆっくりと滴下し、-78℃で１時間撹拌した。さらにエチル １，３－ジオキサン－３－プロパノエート(18.05 g)のＴＨＦ (30 mL)溶液をゆっくりと滴下し、-78℃で１時間撹拌した後、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2: 1)にて精製し、油状物(19.60 g)を得た。続いて、得られた油状物をトルエン (50 mL)で希釈し、ポリリン酸(39.70 g)を加えて、100℃で30分撹拌した。反応液に水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1: 1)にて精製し、ヘキサン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色固体の表題化合物(5.83 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.07 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.2 Hz)

IR (KBr) : 2905, 1713, 1470, 1240, 1206, 1040 cm^{-1}

【００４５】

(ii) （ナフト[２,３-d][１,３]-ジオキソール-６-イル）メタノールの製造

水素化リチウムアルミニウム(1.10 g)をＴＨＦ (50 mL)に加え、0℃に冷却した後、エチル　ナフト[２,３-d][１,３]-ジオキソール-６-カルボキレート(5.43 g)を加えて室温で１時間撹拌した。反応液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加

491
472

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して無色固体の表題化合物(3.21 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.61 (1H, brs), 4.80 (2H, s), 6.04 (2H, s), 7.11 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.61-7.69 (2H, m)

IR (KBr) ：3237, 2909, 1478, 1260, 932 cm^{-1}

(iii) 6-ホルミルナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソールの製造

（ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-イル）メタノール（3.40 g）をジクロロメタン(100mL)に溶解し、二酸化マンガン(5.90g)を加えて室温で24時間撹拌した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残留物をヘキサン－酢酸エチルから再結晶すると表題化合物(3.16g)が無色結晶として得られた。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：6.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, m), 8.14 (1H, s), 10.08 (1H, s)

IR (KBr) ：1698, 1474, 1260, 1182, 1042, 864 cm^{-1}

(iv) （１H-イミダゾール-4-イル）（ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-イル）ケトンの製造

4-ブロモ-1H-イミダゾール(2.00 g)をTHF(30 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、t-ブチルリチウムのペンタン溶液(1.7 M; 22 ml)を加えた。0℃で1.5時間撹拌した後、再び-78℃に冷却し、6-ホルミルナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール(3.00 g)のTHF溶液(30 ml)を加えた。-78℃から室温まで昇温した後、さらに16時間室温で撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて析出した結晶をろ別し、水および酢酸エチルで洗浄して無色固体の表題化合物(1.10 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：6.19 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.70-8.18 (5H, m)

IR (KBr) ：3142, 1632, 1478, 1254, 872 cm^{-1}

【００４６】

(v) 1-（１H-イミダゾール-4-イル）-1-（ナフト[2,3-d][1,3]-ジオキソール-6-イル）-2-メチル-1-プロパノールの製造

（１H-イミダゾール-4-イル）（ナフト[2, 3-d][1, 3]-ジオキソール-6-イル）ケトン（0.911 g）を用いて、実施例１１-(vi)と同様の反応を行い、無

492

473

色固体の表題化合物（0.490 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.80 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.56-2.80 (1H, m), 6.01 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.40-7.64 (3H, m), 7.87 (1H, s)

IR (KBr)：3071, 2967, 1470, 1238, 1040 cm^{-1}

実施例１４

１-（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）-１-（１H-イミダゾール-４-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

(i) １-アリルオキシ-６-ブロモナフタレンの製造

60%水素化ナトリウム(14.7 g)をDMF(500 ml)に懸濁し、氷冷下、6-ブロモ-2-ナフトール(76.1 g)を加えた。5℃で１時間撹拌した後、3-ブロモ－１－プロペン（42.7 g）を加え、さらに2時間室温で撹拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルを加えて、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をヘキサンから再結晶して無色固体の表題化合物(49.30 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：4.60-4.70 (2H, m), 5.26-5.54 (2H, m), 6.00-6.23 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.9, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：2901, 1591, 1499, 1458, 1262, 1022 cm^{-1}

(ii) １-アリル-６-ブロモナフタレン-２-オールの製造

１-アリルオキシ-６-ブロモナフタレン（49.30 g）を190℃で３時間撹拌して、褐色固体の表題化合物（48.90 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.79 (2H, dt, J=5.4, 1.6 Hz), 4.95-5.16 (3H, m), 5.92-6.16 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.2 Hz)

IR (KBr)：3314, 1590, 1497, 1346, 1204, 878 cm^{-1}

【００４７】

(iii) ６-ブロモ-１-(３-ヒドロキシプロピル) ナフタレン-２-オールの製造

１-アリル-６-ブロモナフタレン-２-オール（23.80 g)をＴＨＦ（400 mL)に溶解

し、0℃に冷却した後、9-ＢＢＮ(9-ホウ素化ビシクロ[3.3.1]ノナン)のＴＨＦ溶液 (0.5M; 400 mL)を滴下し、0℃から室温に昇温して６０時間撹拌した。その後、反応液に３Ｎ水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)および過酸化水素水(100 mL)を加え室温で４時間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1: 1)にて精製し、無色固体の表題化合物(22.27 g)を得た.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=5.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J=9.2, 2.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.2 Hz)

IR (KBr) : 3175, 1590, 1501, 1264 cm^{-1}

(iv) 8-ブロモ-２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメンの製造

６-ブロモ-１-（３-ヒドロキシプロピル）ナフタレン-２-オール (22.27 g)をトルエン (500 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・１水和物(0.43g)を加えて６時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5: 1)にて精製し、無色固体の表題化合物(13.35 g)を得た.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.98-2.15 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.9, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.0 Hz)

IR (KBr) : 2948, 1590, 1497, 1397, 1240, 1096, 804 cm^{-1}

(v) ２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル（１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル）メタノールの製造

8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[f]クロメン(13.35 g)をTHF(250 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M; 41 ml)を加えて-78℃で３０分撹拌した。4-ホルミル-1-トリチル-1H-イミダゾール(16.83 g)のTHF溶液(150 ml)を加えた後、さらに30分撹拌した. -78℃から室温まで昇温した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して無色固体

の表題化合物(11.80 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：2.06-2.24 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.75 (1H, m), 4.23 (2H, t, J=5.1 Hz), 5.88 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=9.0Hz), 7.06-7.17 (6H, m), 7.25-7.37 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70-7.78 (2H, m)

IR (KBr)：3056, 1603, 1480, 1240, 1127, 702 cm^{-1}

【００４８】

(vi)（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）メタノール（11.50 g）を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（9.11 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.08-2.24 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.27 (2H, t, J=5.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12-7.23 (6H, m), 7.32-7.43 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：3061, 1615, 1520, 1476, 1240, 1179, 702 cm^{-1}

(vii)（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）ケトン（8.90 g）を用いて、実施例11－(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（4.53 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.96-2.18 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.82-8.03 (4H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.79 (1H, brs)

IR (KBr)：3144, 1634, 1345, 1240, 853 cm^{-1}

(viii) 1-（２，３-ジヒドロ-１H-ベンゾ[f]クロメン-８-イル）-１-（１H-

イミダゾール-４-イル）-２-メチル-１-プロパノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）ケトン（2.43 g）を用いて、実施例１１-(vi)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（1.65 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.79 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.56-2.74 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.21 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：2969, 1601, 1478, 1240, 1096, 814, 733 cm^{-1}

【００４９】

実施例１５

１-（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）-１-（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）エタノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）ケトン（0.50 g）を THF（20 ml）に溶解させ0 ℃に冷却した。メチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液（3M；3 ml)をゆっくりと滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。無色固体の表題化合物（0.49 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：1.94 (3H, s), 2.06-2.24 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.24 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.8 Hz)

IR (KBr)：3085,1603, 1480, 1242, 1096, 808 cm^{-1}

実施例１６

１-（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）-１-（１Ｈ-イミダゾール-４-イル）プロパノールの製造

（２，３-ジヒドロ-１Ｈ-ベンゾ[ｆ]クロメン-８-イル）（１Ｈ-イミダゾール-

4-イル）ケトン（0.523 g）をTHF（20 ml）に溶解させ0 ℃に冷却した。エチルマグネシウムブロミドのTHF溶液（ 3M；3mL）をゆっくりと滴下した後、室温まで昇温し2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝20：1）に付して精製し、無色固体の表題化合物（0.512 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.84 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.38 (4H, m), 3.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.22 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.40-5.20 (2H, br), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 1.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5 Hz)

IR (KBr)：3123, 2973, 1603, 1478, 1248, 1096 cm^{-1}

【００５０】

実施例１７

1-（1，2-ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）-1-（1H-イミダゾール-4-イル）-1-エタノールの製造

(i)６－ブロモ－１－（２－ヒドロキシエチル）－２－ナフトールの製造

１－アリル－６-ブロモ-２-ナフトール（3.29 g）をメタノール（100 ml）に溶解し、－７８℃に冷却した後、反応溶液にオゾンを注入しながら4時間撹拌した。反応液にテトラヒドロほう酸ナトリウム（1.00 g）を加えて、室温まで昇温した後、溶媒を留去した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：酢酸エチル＝3:1）で精製し、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶して、無色固体の表題化合物(0.805 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.32 (1H, brs), 3.30 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.78 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr)：3196, 1519, 1501, 1348, 1038, 812 cm^{-1}.

(ii)7-ブロモ－１，２－ジヒドロナフト[2，1-b]フランの製造

６－ブロモ－１－（２－ヒドロキシエチル）－２－ナフトール（0.660 g）を用いて、実施例１４-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.430 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.75 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.60 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=1.9 Hz).

IR (KBr)：2922, 1510, 1348, 1244, 970, 878 cm^{-1}.

(iii) １，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）メタノールの製造

７-ブロモ－１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン（7.70 g）を用いて、実施例１４-(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（7.48 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.45 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.47 (2H, t, J=9.0 Hz), 5.89 (1H, s), 6.33 (1H, m), 7.05-7.17 (7H, m), 7.26-7.36 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48-7.57 (2H, m) , 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, s).

IR (KBr)：3059, 1481, 1445, 1244, 733, 702 cm^{-1}.

【００５１】

(iv) (１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル)（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル（１-トリチル-１H-イミダゾール-４-イル）メタノール（7.48 g）を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（5.82 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.51 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.80 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.10-7.24 (7H, m), 7.32-7.47 (9H, m), 7.58 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 9.00 (1H, d, J=1.8 Hz) .

IR (KBr)：3395, 1620, 1522, 1175, 747, 702 cm^{-1}.

(v) (１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル)（１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

（１，２－ジヒドロナフト[２，１-b]フラン-7-イル)（１-トリチル-１H-イ

ミダゾール-4-イル）ケトン（5.50 g）を用いて、実施例１１-(v)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（2.56 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：3.51 (2H, t, J=9.1 Hz), 4.78 (2H, t, J=9.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88-8.03 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 8.86 (1H, s).

IR (KBr)：2969, 1620, 1468, 1356, 1246, 1154, 858 cm^{-1}.

(vi) 1-（1，2-ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）-1-（1H-イミダゾール-4-イル）-1-エタノールの製造

２－ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）（1H-イミダゾール-4-イルケトン（0.501 g）を用いて実施例１５と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.491 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.83 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=8.9 Hz), 4.69 (2H, t, J=8.9 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, s).

IR (KBr)：3164, 1248, 970, 802 cm^{-1}.

【００５２】

実施例１８

1-（1，2-ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）-1-（1H-イミダゾール-4-イル）-1-プロパノールの製造

（1，２－ジヒドロナフト[2，1-b]フラン-7-イル）（1H-イミダゾール-4-イル）ケトン（0.523 g）を用いて、実施例１６と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.512 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.86 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.12-2.40 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.73 (2H, t, J=9.0 Hz), 6.84 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.2 Hz).

IR (KBr)：3121, 2973, 1480, 1244, 970, 820, 733 cm^{-1}.

実施例１９

1-（2，3-ジヒドロナフト[2，3-b]フラン-6-イル）-1-（1H-イミダゾ

ール-４-イル）-２-メチル-1-プロパノールの製造

(i)エチル　２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-カルボキレートの製造

文献（Alabaster. Ramon J. et al.,Synthesis, 1988, 12, 950.）に従って合成した５－ブロモ－２,3－ジヒドロベンゾフラン（38.86 g）をＴＨＦ(300 ml)に溶解し、-78℃に冷却した。反応溶液にｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M：160 ml)を滴下して、30分撹拌した後、ＤＭＦ（40 ml)を加えて、室温まで昇温した。反応液に水を加え、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、５－ホルミル-２，３-ジヒドロベンゾフラン（28.47 g）の粗生成物を油状物として得た。粗５－ホルミル-２，３-ジヒドロベンゾフラン（25.85 g）を用いて、実施例１３-(i)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（10.15 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.38 (2H, dt, J=1.0, 8.5 Hz), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.68 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J=1.4, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m).

IR (KBr)：2982, 1703, 1466, 1285, 1204, 1096, 868 cm^{-1}.

【００５３】

(ii)（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-イル）メタノールの製造

エチル　２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-カルボキレート（9.35 g）を用いて、実施例１３-(ii)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（6.88 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.35 (2H, dt, J=1.4, 8.3 Hz), 4.63 (2H, t, J=8.3 Hz), 4.75 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.57-7.70 (3H, m).

IR (KBr)：3322, 2901, 1478, 1240, 1034, 988, 866 cm^{-1}.

(iii)６-ホルミル-２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フランの製造

（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン-６-イル）メタノール（5.96 g）を用いて、実施例１３-(iii)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（4.22 g）を得た。

481

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.41 (2H, t, J=8.7 Hz), 4.71 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.14 (1H, s), 7.60-7.90 (3H, m), 8.20 (1H, s), 10.07 (1H, s).

IR (KBr)：1698, 1464, 1175, 988, 868 cm^{-1}.

(iv)（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）（１H-イミダゾール-４-イル）メタノールの製造

4-ブロモ-1H-イミダゾール(2.11 g)をTHF(40 ml)に溶解した後、-78℃に冷却し、t-ブチルリチウムのペンタン溶液(1.7 M; 13 ml)を加えた。5℃で2時間撹拌した後、再び-78℃に冷却し、６-ホルミル-２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン（1.46 g）のTHF溶液(30 ml)を加えた。-78℃から室温まで昇温した後、さらに20時間室温で撹拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、THF-酢酸エチルで抽出した後、有機層を乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝20：1～10：1)にて精製し、酢酸エチルで洗浄して無色固体の表題化合物(1.01 g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：3.33 (2H, t, J=8.2 Hz), 4.59 (2H, t, J=8.2 Hz), 5.79 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (1H, s).

IR (KBr)：3069, 1460, 1229, 1028, 886, 839 cm^{-1}.

【００５４】

(v)（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）（１H-イミダゾール-４-イル）ケトンの製造

２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル（１H-イミダゾール-４-イル）メタノール（0.850 g）を用いて、実施例１１-(iv)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.754 g）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：3.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.67 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (2H, s), 8.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.71 (1H, s).

IR (KBr)：2892, 1632, 1458, 1171, 1148, 880 cm^{-1}.

(vi)１-（２，３-ジヒドロナフト[２，３-b]フラン－６－イル）-１-（１H-イミダゾール-４-イル）-２-メチル-1-プロパノールの製造

（2，3-ジヒドロナフト[2，3-b]フラン－６－イル）（１H-イミダゾール-4-イル）ケトン（0.620 g）を用いて、実施例１1-(vi)と同様の反応を行い、無色固体の表題化合物（0.366 g）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.80 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.56-2.77 (1H, m), 3.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.55-7.66 (2H, m), 7.85 (1H, s).

IR (KBr)：2973, 1460, 1219, 990, 853 cm^{-1}.

【００５５】

実施例２０

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i)１－（ベンジルオキシメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－（6，７－ジメトキシ－２－ナフチル）－２－メチル－１－プロパノールの製造

アルゴン雰囲気下、1-ベンジルオキシメチル-4-ヨードイミダゾール(３１．５g)をジクロロメタン(５００mL)に溶解した。 氷冷撹拌下、この溶液にエチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(0.96M ；１１０mL)を8℃以下で滴下した。 1時間後、6,7-ジメトキシ-2-イソブチリルナフタレン(３１g)のジクロロメタン(５０mL)溶液を加え、反応液を室温で 24時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水(150ml)と水(350ml)を加えて分液し、有機層を濃縮乾固した。残渣をテトラヒドロフラン(200ml)－酢酸エチル(1L)混液に溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 減圧下、抽出液を1/10量まで濃縮し、析出した結晶を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄後、乾燥し表題化合物(２３．４g)を無色結晶として得た。 第2次晶として表題化合物(４．５３g)を回収した。

mp 156-157℃ (AcOEt-hexane)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :0.82(3H,d,J=6.8Hz), 0.99(3H,d,J=6.8Hz), 2.71(1H,quintet, J=6.8Hz), 3.50(1H,s), 3.97(6H,s), 4.41(2H,s), 5.26(2H,s), 7.01(1H,d,J=1.2Hz), 7.08(1H,s), 7.14(1H,s), 7.20-7.37(5H,m), 7.49(1H,d,J=1.2Hz), 7.53(

-502
483

1H,dd,J=1.8Hz,8.4Hz), 7.64(1H,d,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr):3455, 3061, 2967, 2938, 2907, 2874, 2830, 1630, 1607, 1580, 1510, 1487, 1464, 1437, 1418, 1383, 1252, 1204, 1163, 1134, 1096, 1038, 1005 cm^{-1}.

元素分析 calcd for $C_{27}H_{30}N_2O_4$:C,72.62;H,6.77;N,6.27. Found:C,72.52;H,6.75;N,6.21.

【００５６】

(ii) 1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

1-(1-ベンジルオキシメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-メチル-1-プロパノール(２０ｇ)をメタノール(1Ｌ)に加温溶解し、酢酸(１０．２４ｍＬ)と50%含水-10%パラジウム炭素(２０ｇ)を加えて40℃で４気圧の水素雰囲気下、9時間激しく撹拌した。触媒を濾去してメタノールで洗浄した。濾液、洗液を合わせて減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(６００ｍＬ)に溶解し、飽和重層水で洗浄した。有機層を1M-亜硫酸水素ナトリウム(４５０ｍＬ)で洗浄し、次いで飽和重層水で洗浄した。この洗液を合わせ飽和重層水で中和し、再度酢酸エチルで抽出した。先の有機層と抽出液を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒留去し、得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶することにより題記化合物(１１．１５ｇ)を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ:0.81(3H,d,J=6.8Hz), 1.00(3H,d,J=6.8Hz), 2.68(1H, quintet, J=6.8Hz), 3.97(6H,s), 6.98(1H,d,J=1.0Hz), 7.08(1H,s), 7.12(1H,s), 7.43(1H,dd, J=1.8Hz,8.4Hz), 7.48(1H,d,J=1.0Hz), 7.61(1H,d,J=8.4Hz), 7.84(1H,d,J=1.8Hz).

(iii) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールを光学異性体分離カラム（キラルパック ＡＤ）を用いるクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン－エタノール＝８：２）に付した。第一溶出分として

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールが得られた。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製）

$[\alpha]_D^{27}$ −51.3° (C=1.0, メタノール)

【００５７】

実施例２１

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

(i) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール･(-)-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド塩の製造

1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール(485mg)と (-)-5,5-ジメチル-2-ヒドロキシ-4-フェニル-1,3,2-ジオキサホスホリナン2-オキシド(653mg)をメタノール(4ｍＬ)に溶解した。 次いでイソプロピルエーテル(3ｍＬ)を加え均一溶液とした後、5時間室温で放置した。 析出した針状晶を濾取し、メタノール-イソプロピルエーテル混液(1：3; 4ｍＬ)、イソプロピルエーテル(2ｍＬ)で順次洗浄後、乾燥した。得られたジアステレオマー塩(486mg)をメタノールから再結晶した。結晶を濾取し、メタノール－イソプロピルエーテル混液(1：3; 2ｍＬ)、イソプロピルエーテル(1ｍＬ)で順次洗浄後、乾燥すると表題の塩 (362mg) が無色針状晶として得られた。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製）

(ii) (S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールの製造

前項で得られたジアステレオマー塩(1.825g)に水(12.8ml)を加えて懸濁し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン混液(1：1;48ｍＬ)、次いで1規定水酸化ナトリウム(6.4ｍＬ)を加えて激しく撹拌した。 有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し題記化合物 (1.05g) を無色粉末として得た。

光学純度 >99%ee （キラルセル ＯＪ－Ｒ、ダイセル化学工業製）

$[\alpha]_D^{27}$ －49.6° (C=1.0，メタノール)

【００５８】

実施例２２

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール・フマル酸塩の製造

(S)-(-)-1-(6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノール（１２．６ｇ）およびフマル酸（４．４８ｇ）をメタノール（５０ｍＬ）に溶解した。本溶液を加熱下、減圧濃縮し、得られた油状物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈した。放冷後、析出結晶をろ取し、水蒸気気流中8時間静置後、乾燥した。表題化合物１５．３３ｇが無色粉末晶として得られた。

mp. １１７－１２０℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$+CD_3OD) δ :0.82(1H,d,J=6.8Hz), 1.01(1H,d,J=6.8Hz), 2.69(1H,q, J=6.8Hz), 3.99(6H,s), 6.81(2H,s), 7.07(1H,d,J=1.2Hz), 7.10(1H,s), 7.14(1H,s), 7.41(1H,dd,J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.63(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(1H,d,J=1.2Hz), 7.82(1H,s)

$[\alpha]_D^{20}$ －３４．４° (C=1.0，メタノール)

元素分析 Calcd for $C_{23}H_{26}N_2O_7 \cdot 0.5H_2O$:C,61.19;H,6.03;N,6.20.

Found:C,61.05;H,6.00;N,6.37.

粉末Ｘ線（図１）

実施例２３

(-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミドの製造

(i)１-(６-ブロモナフタレン-２-イル)-２-メチル-1-(１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノールの製造

２,６-ジブロモナフタレン(25.0 g)をＴＨＦ(1250 ml)に溶解させ -50 ℃に冷却した。 n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M ; 57 ml)をゆっくり加え -50 ℃で20分間撹拌した後、１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イルカルボアルデヒド(22.2 g)のＴＨＦ溶液(200 ml)を滴下した。-50 ℃ で20分間撹拌後、水を加え有機層を分離し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾

505

486

燥後濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液，ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１)により精製後、ヘキサン－ＴＨＦから再結晶を行い、淡褐色の表題化合物(31.2 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.72 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.45-2.58 (1H, m), 3.75 (1H, s), 6.80(1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.29-7.35 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr)：3241, 2967, 1493, 1445, 1169, 1017, 826, 812, 756, 747, 700 cm^{-1}.

【００５９】

(ii) 1-{6-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ナフタレン-2-イル}-2-メチル-1-(1-トリチル-1 H-イミダゾール-4-イル)-1-プロパノールの製造

1-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-2-メチル-1-(1-トリチル-1 H-イミダゾール-4-イル)-1-プロパノール(14.0 g)、ベンゾフェノンイミン(5.18 g)、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(440 mg)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(872 mg)、およびナトリウムt-ブトキシド(5.72 g)をトルエン(140 ml)に溶解させ、アルゴン気流下80 ℃で18時間撹拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈しセライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：１)に付して精製した後、ヘキサン－ＴＨＦ(４：１)から再結晶を行い黄色の表題化合物(14.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.42-2.56 (1H, d), 3.65 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.10-7.57 (28H, m), 7.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.86 (1H, s).

IR (KBr)：3453, 2969, 1493, 1445, 1256, 1163, 1005, 812, 748 cm^{-1}.

(iii) N-{6-[1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1-トリチル-1 H-イミダゾール-4-イル)プロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミドの製造

1-{6-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ナフタレン-2-イル}-2-メチル-1-(1-

トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-1-プロパノール(15.0 g)をＴＨＦ(100mL)-メタノール(100 mL)に溶解させ酢酸ナトリウム(4.29g)と塩酸ヒドロキシルアミン(2.73g)を加え室温で２０分間撹拌した。0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン(100 ml)に溶解させピリジン(5.3 ml)と無水酢酸(4.1 ml)を加え室温で４０分間撹拌した。飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出、乾燥後溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルから再結晶を行うことにより淡赤色結晶の表題化合物(11.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.75 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.57-2.71 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.32-7.54 (12H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

IR (KBr) : 3058, 2969, 1686, 1611, 1547, 1493, 1445, 1298, 1011, 766, 747, 700 cm^{-1}.

【００６０】

(iv)N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドの製造

N-{6-[1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(１-トリチル-１Ｈ-イミダゾール-４-イル)プロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミド (11.5 g)を用い、参考例５同様の反応を行うことにより淡赤色粉末の表題化合物(5.52 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.79 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.0 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.17 (3H, s), 2.63-2.76 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.43-7.54 (3H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) : 3248, 2971, 1669, 1609, 1586, 1557, 1495, 1391, 1296, 818 cm^{-1}.

(v) (-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドの製造

N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１Ｈ-イミダゾール-４-イル)-２-メチルプロピル]ナフタレン-２-イル}アセタミドを光学異性体分離カラム（キラルパック ＡＤ）を

用いるクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン－エタノール＝85：15）に付した。第一溶出分として（-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミドが得られた。

光学純度 >99%ee （キラルパック ＡＤ、ダイセル化学工業製）

(vi) (-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミド・フマル酸塩

(-)-N-{6-[1-ヒドロキシ-1-(１H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル]ナフタレン-2-イル}アセタミド(50mg)およびフマル酸(17mg)をメタノール-酢酸エチルから結晶化すると表題化合物59mgが無色粉末晶として得られた。

$[\alpha]_D^{20}$ －２８．５° （C=1.0，メタノール）

【００６１】

実施例２４

Ｎ－エチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－エチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(14.0 g)をＴＨＦ(140 mL)に溶解させ60 -Cに加熱後、メタノール(30 mL)および4規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を加え2時間撹拌した。濃塩酸で中和した後、溶媒を留去、水を加え酢酸エチルで抽出後、濃縮し６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をDMF(100 mL)に溶解後、氷冷下でエチルアミン塩酸塩(2.41 g)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.53 g)、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(5.67 g)およびトリエチルアミン(8.25 mL)を加え室温で36時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ヘキサン：ＴＨＦ＝１：２）で精製後、ヘキサン－酢酸エチルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(12.0 g)を得た。

507
489

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (3H, d, J=3.3 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 3.79 (1H, s), 6.32 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.09-7.16 (6H, m), 7.28-7.34 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.75-7.84 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr) : 3308, 2967, 1638, 1535, 1308, 1009, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－エチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル)－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－エチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル)プロピル]－２－ナフタミド(11.5 g)とピリジン塩酸塩(4.62 g)をメタノール(60 mL)に溶解し60 -Cで2時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去し、残さをエタノールに溶解させ不溶物を濾過した。濾液を濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、ジクロロメタン：メタノール＝10：1→7：1）で精製後し無色粉末の表題化合物(5.74 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ : 0.77 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.63-2.77 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.22 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr) : 3310, 2971, 1638, 1561, 1306, 1146, 816 cm^{-1}.

【００６２】

実施例25

６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－プロピル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－プロピル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.83 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、プロピル

アミン(0.66 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(2.74 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.8Hz), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 1.60－1.78 (2H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.8 Hz), 3.48 (2H, q, J=7.2Hz), 3.76 (1H, s), 6.28 (1H, t, J= Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4Hz), 7.07－7.20 (6H, m), 7.28－7.37 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.75－7.86 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr)：3326, 2967, 1642, 1599, 1541, 1445, 1308, 1157 cm^{-1}

(ii) 6－[1－(ヒドロキシ－1－(1Ｈ－イミダゾール－4－イル)－2－メチルプロピル]－Ｎ－プロピル－2－ナフタミドの製造

6－[1－(ヒドロキシ－2－メチル－1－(1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル)プロピル]－Ｎ－プロピル－2－ナフタミド(2.48 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.13 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.78 (3H, d, J=6.6Hz), 1.00 (3H, t, J=7.2Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6Hz), 1.58－1.77 (2H, m), 2.68 (1H, quintet, J=7.2Hz), 3.40－3.52 (2H, m), 3.49 (1H,s), 6.44 (1H, t, J=5.5Hz), 6.99 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.59－7.80 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.1 7 (1H, s).

IR (KBr)：3400－3100, 2967, 1640, 1601, 1539, 1464, 1308, 1144 cm^{-1}.

【００６３】

実施例26

6－[1－ヒドロキシ－1－(1Ｈ－イミダゾール－4－イル)－2－メチルプロピル]－Ｎ－イソプロピル－2－ナフタミドの製造

(i) 6－[1－ヒドロキシ－2－メチル－1－(1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル)プロピル]－Ｎ－イソプロピル－2－ナフタミドの製造

メチル 6－(1－ヒドロキシ－2－メチル－1－(1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル)プロピル)－2－ナフトエート(16.4 g)をＴＨＦ(160 mL)に溶解させ60 -Cに加熱後、メタノール(35 mL)および4規定水酸化ナトリウム水溶液(35 mL)を加え2時間撹拌した。濃塩酸で中和した後、溶媒を留去、水を加え酢酸エチルで抽出後、濃縮し6－(1－ヒドロキシ－2－メチル－1－(1－ト

510

491

リチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をDMF(145 mL)に溶解後、氷冷下でイソプロピルアミン(3.95 ml)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.33 g)、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(6.67 g)およびジイソプロピルエチルアミン(6.0 mL)を加え室温で14時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチルから再結晶を行い無色粉末の表題化合物(16.7 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.8Hz), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 1.31 (6H, d, J=6.6Hz), 2.53(1H, quintet, J=6.8Hz), 3.76 (1H, s), 4.27-4.43 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=7.4Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4Hz), 7.07-7.18 (6H, m), 7.28-7.38 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.74-7.85 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr) ：3301, 2971, 1640, 1601, 1537, 1447, 1289, 1235, 1171 cm^{-1}.

(ii) 6－[１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－イソプロピル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－イソプロピル－２－ナフタミド(16.6 g)とピリジン塩酸塩(6.46 g)をメタノール(84 mL)に溶解し60 -Cで3時間撹拌した。溶媒を留去し、残さをクロロホルムに溶解させ飽和重曹水で洗浄後、有機層を乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、クロロホルム：８％アンモニア含有メタノール：＝19：1→9：1）で精製し、無色粉末の表題化合物(8.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.77 (3H, d, J=6.8Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8Hz), 1.29 (6H, d, J=6.6Hz), 2.67 (1H, quintet, J=6.8Hz), 3.48 (1H, s), 4.26-4.42 (1H, m), 6.23 (1H, d, J=7.8Hz), 6.97 (1H,d,J=1.2Hz), 7.41 (1H, d, J=1.2Hz), 7.57-7.80 (4H, m), 8.04 (1H, s), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) ：3400-3100, 2973, 1626, 1601, 1537, 1456, 1294, 1246, 1173 cm^{-1}.

【００６４】

実施例27

Ｎ－ブチル－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－ブチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.83 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、ブチルアミン(0.80 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(2.81 g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37－1.73 (4H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 3.47－3.56 (2H, m), 3.76 (1H, s), 6.25 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.81 (1H,d,J=1.4Hz), 7.08－7.18 (6H, m), 7.27－7.39 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 7.74－7.86 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr)：3316, 2961, 1644, 1599, 1543, 1445, 1306, 1159 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－ブチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－ブチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(2.58 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.24 g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ：0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.34－1.52 (2H, m), 1.56－1.72 (2H, m), 2.66 (1H, quintet, J=6. Hz), 3.48 (1H,s), 3.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.51 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.96 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.65－7.76 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, s).

IR (KBr)：3400－3100, 2963, 1640, 1601, 1547, 1306, 1144 cm^{-1}.

493

【００６５】

実施例28

Ｎ－シクロプロピル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－シクロプロピル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(16.5 g)をＴＨＦ(160 mL)に溶解させ60 -Cに加熱後、メタノール(35 mL)および4規定水酸化ナトリウム水溶液(35 mL)を加え2時間撹拌した。濃塩酸で中和した後、溶媒を留去、水を加え酢酸エチルで抽出後、濃縮し６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸を含む混合物を得た。本混合物をDMF(145 mL)に溶解後、氷冷下でシクロプロピルアミン(3.24 ml)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.37 g)、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(6.72 g)およびジイソプロピルエチルアミン(6.25 mL)を加え室温で63時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄し無色粉末の表題化合物(17.6 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.63-0.74 (2H, m), 0.73 (3H, d, J=6.8Hz), 0.87-0.98 (2H, m), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 2.53 (1H, quintet, J=6.8Hz), 2.90-3.03 (1H, m), 3.74 (1H, s), 6.36 (1H, brs), 6.81 (1H, d, J=1.4Hz), 7.08-7.19 (6H, m), 7.29-7.38 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.72-7.85 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr) : 3285, 2969, 1645, 1599, 1532, 1495, 1304, 1165 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－シクロプロピル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－シクロプロピル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(16.0 g)とピリジン塩酸塩(6.26 g)をメタノール(81 mL)に溶解し60 -Cで3時間撹拌した。飽和重

S13-1
494

曹水で中和後、溶媒を留去し、残さをエタノールに溶解させ不溶物を濾過した。濾液を濃縮し残さをカラムクロマトグラフィー（溶出液、クロロホルム：８％アンモニア含有メタノール：＝19：1→9：1）で精製後し無色粉末の表題化合物(8.9 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.64-0.72 (2H, m), 0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.82-0.94 (2H, m), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.69 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 2.86-2.98 (1H, m), 6.94 (1H, brs), 6.98 (1H ,d, J=1.2 Hz), 7.45(1H, d, J=1.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.68-7.80 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.15 (1H, s).

IR (KBr)：3400-3100, 2971, 1622, 1537, 1485, 1435, 1304, 1127 cm^{-1}.

【００６６】

実施例29

Ｎ－シクロブチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－シクロブチル－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.78 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、シクロブチルアミン塩酸塩(405 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.36 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.74－1.85 (2H, m), 1.91－2.06 (2H, m), 2.40－2.56 (3H, m), 3.77 (1H, s), 4.59－4.71 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.29－7.34 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.78－7.85 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)：3333, 2966, 1628, 1529, 746, 702 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－シクロブチル－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４

ーイル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

N－シクロブチル－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.30 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(733 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.77 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.68－1.84 (2H, m), 1.96－2.14 (2H, m), 2.35－2.49 (2H, m), 2.64－2.77 (1H, m), 4.48－4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 7.72－7.81 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3300, 2970, 1638, 1533, 1302, 816 cm^{-1}.

【００６７】

実施例30

N－シクロプロピルメチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) N－シクロプロピルメチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.78 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、シクロプロピルアミン塩酸塩(405 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.59 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.29－0.34 (2H, m), 0.53－0.62 (2H, m), 0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02－1.18 (1H, m), 2.47－2.60 (1H, m), 3.35 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.38 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.79 (1H, s), 6.43 (1H, t, J=5.3 Hz), 6.82 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.09－7.16 (6H, m), 7.29－7.35 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.79－7.83 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.25 (1H, s).

IR (KBr)：3385, 2966, 1651, 1529, 1296, 745, 700 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－シクロプロピルメチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－シクロプロピルメチル－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.40 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(798 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.26－0.33 (2H, m), 0.52－0.61 (2H, m), 0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.07－1.18 (1H, m), 2.65－2.78 (1H, m), 3.29－3.36 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.15 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.74－7.84 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)：3300, 2970, 1639, 1539, 1300, 812 cm^{-1}.

【００６８】

実施例31

Ｎ－シクロペンチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－シクロペンチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(570 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、シクロペンチルアミン(0.16 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(509 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.45－1.86 (6H, m), 2.05－2.24 (2H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 3.75 (1H, s), 4.38－4.56 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.81 (1H ,d, J=1.0 Hz), 7.07－7.18 (6H, m), 7.28－7.38 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.75－7.86 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)：3362, 2965, 1640, 1601, 1532, 1495, 1445, 1318 cm^{-1}.

S-16
497

(ii) Ｎ－シクロペンチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－シクロペンチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフタミド(428 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(183 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.77 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.45－1.87 (6H, m), 2.03－2.23 (2H, m), 2.67 (1H, quintet, J=6.8 Hz), 3.48 (1H ,s), 4.37－4.53 (1H, m), 6.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.57－7.79 (4H, m), 8.04 (1H, s), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) : 3500－3100, 2969, 1634, 1539, 1495, 1316, 1138 cm^{-1}.

【００６９】

実施例32

Ｎ－シクロヘキシル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－シクロヘキシル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエート(490 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエ酸とした後、シクロヘキシルアミン(0.18 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(598 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.17－1.87 (8H, m), 2.01－2.17 (2H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 3.76 (1H , s), 3.95－4.16 (1H, m), 6.10 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.81 (1H, s), 7.08－7.20 (6H, m), 7.29－7.39 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.76－7.87 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.21 (1H, s).

IR (KBr) : 3416, 2932, 1651, 1601, 1524, 1495, 1445, 1319 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－シクロヘキシル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－

４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－シクロヘキシル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(529 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(241 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.78 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.16－1.87 (8H, m), 1.98－2.14 (2H, m), 2.69 (1H, quintet, J=6.8Hz), 3.91－4.12 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60－7.85 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s).

IR (KBr)：3400－3100, 2932, 1638, 1535, 1466, 1323, 1140 cm^{-1}.

【００７０】

実施例33

Ｎ－シクロヘプチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－シクロヘプチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(490 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、シクロヘプチルアミン(0.20 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(560 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6Hz), 1.48－1.78 (10H, m), 2.01－2.18 (2H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.6Hz), 3.75 (1H, s), 4.13－4.31 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.81(1H, s), 7.06－7.19 (6H, m), 7.28－7.39 (10H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.74－7.86 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr)：3418, 2930, 1651, 1601, 1516, 1445, 1323, 1163 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－シクロヘプチル－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

S18.

499

Ｎ－シクロヘプチル－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフタミド(501 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(221 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.78 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.47－1.80 (10H, m), 1.97－2.16 (2H, m), 2.69 (1H, quintet, J=6.8 Hz), 4.12－4.28 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.99 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.60－7.85 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, s).

IR (KBr) ：3400－3100, 2928, 1626, 1537, 1460, 1325, 1138 cm^{-1}.

【００７１】

実施例34

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－(１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例9－(i)と同様の反応により得た６－(１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエ酸を含む混合物をDMF (10 mL)に溶解後、炭酸アンモニウム(558 mg)、ジフェニルフォスフォリルアジド(0.91 mL)、トリエチルアミン(0.98 mL)を加え室温で12時間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン：THF = 1 : 2) で精製を行い無色粉末の表題化合物(1.96 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.74 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.97 (3H, d J=7.0 Hz), 2.55－2.68 (1H, m), 6.86 (1H, d , J=1.2 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.27－2.38 (10H, m), 7.63 (1H, d, J=1.7, 8.5 Hz), 7.82－7.85 (3H, m), 8.04 (1H , s), 8.33 (1H, s).

IR (KBr) ：3407, 3189, 2965, 1644, 1443, 748, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチ

ルプロピル]－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.70 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(840 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.66－2.80 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.8, 8.8 Hz), 7.77－7.81 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.29 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2969, 1659, 1393, 816 cm^{-1}.

【００７２】

実施例35

１－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) １－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　１－クロロ－６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.40 g)を実施例9－(i)と同様の反応により１－クロロ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールのアンモニウム塩(533 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(904 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d,J=6.6 Hz), 2.47－2.61 (1H, m), 3.86 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 6.38 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.29－7.35 (10H, m), 7.67 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr)：3177, 2966, 1670, 1445, 1394, 824, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) １－クロロ－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

１－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフタミド(800 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(440 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.76 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.65－2.78 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J=1.6, 9.2 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.2 Hz).

IR (KBr)：3281, 2970, 1661, 1393, 824, 733 cm^{-1}.

【００７３】

実施例36

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－１－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－１－メチル－２－ナフタミドの製造

メチル ６－(１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －１－メチル－２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例35－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(1.50 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.73 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48－2.61 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.77 (1H, s), 5.86 (1H, br s), 6.05 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.10－7.15 (6H, m), 7.29－7.35 (10H, m), 7.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.96－8.00 (2H, m).

IR (KBr)：3173, 2968, 1663, 1445, 824, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－１－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－１－メチル－２－ナフタミド(1.30 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(662 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.60－2.78 (1H, m), 2.70 (3H, s), 6.98 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.35－7.42 (2H, m), 7.62－7.67 (2H, m), 7.94－7.98 (2H, m).

IR (KBr)：3180, 2970, 1651, 1380, 822, 743 cm^{-1}.

【００７４】

実施例37

１－クロロ－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) １－クロロ－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

メチル　１－クロロ－６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例9－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.50 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.71 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.46－2.60 (1H, m), 3.07 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.81 (1H, s), 6.24 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=0.6 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.31－7.34 (10H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69－7.73 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr)：3376, 2969, 1634, 1157, 1134, 702 cm^{-1}.

(ii) １－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

１－クロロ－６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(1.40 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(777 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.76 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.64－2.78 (1H, m), 3.01 (3H, d, J=1.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.4, 8.6 Hz), 7.42 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr)：3242, 2970, 1630, 1553, 1333, 824 cm^{-1}.

【００７５】

実施例38

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ，１－ジメチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ、１－ジメチル－２－ナフタミドの製造

メチル ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－１－メチル－２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例9－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.89 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47－2.61 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.02 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.75 (1H, s), 5.89 (1H, br s), 6.81 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.09－7.14 (6H, m), 7.28－7.35 (1H, m), 7.59－7.68 (2H, m), 7.93－7.99 (2H, m).

IR (KBr)：3407, 3250, 2971, 1634, 1495, 1157, 816, 702 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ，１－ジメチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ，１－ジメチル－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.60 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(843 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.65 (3H, s), 2.65－2.78 (1H, m), 2.98 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.61－7.67 (2H, m), 7.93－7.97 (2H, m).

IR (KBr)：330, 2975, 1634, 1559, 1410, 1159, 822 cm^{-1}.

【００７６】

実施例39

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ、３－ジメチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾー

5-25
504

ル－４－イル）プロピル]－Ｎ、３－ジメチル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－３－メチル－２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例9－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.72 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.72 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.54 (3H, s), 2.52－2.65 (1H, m), 2.99 (3H, d, J=4.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.10－7.15 (6H, m), 7.32－7.38 (10H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.89 (1H, s).

IR (KBr)：3412, 3277, 2966, 1645, 1011, 746, 702 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ、３－ジメチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ、３－ジメチル－２－ナフタミド(1.50 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(734 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.77 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.48 (3H, s), 2.61－2.74 (1H, m), 2.98 (3H, d, J=3.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.37 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.88 (1H, s).

IR (KBr)：3192, 2968, 1643, 1539, 1408, 1304, 1155, 908, 818 cm^{-1}.

【００７７】

実施例40

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－３－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－３－メチル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－３－メチル－２－ナフトエート(2.0 g)を用いて実施例35－(i)と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(1.50 g)を得た

S29
505

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.45－2.59 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.77 (1H, s), 5.94 (2H, br s), 6.81 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.10－7.16 (6H, m), 7.29－7.35 (10H, m), 7.55 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.94 (1H, s).

IR (KBr)：3312, 2966, 1666, 1447, 748, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－３－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－３－メチル－２－ナフタミド(1.40 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(734 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.55 (3H, s), 2.63－2.77 (1H, m), 6.98 (1H, s, J=1.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2968, 1653, 1597, 1472, 1381, 907, 824 cm^{-1}.

【００７８】

実施例41

６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.0 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、ジメチルアミン塩酸塩(346 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(1.87 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.47－2.61 (1H, m), 3.04 (3H, br s), 3.14 (3H, br s), 3.76 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10－7.16 (6H, m),7.29－7.36 (10H, m), 7.47 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3161, 2932, 1626, 1493, 1447, 1391, 1167, 750, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－（ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－ナフタミド(1.60 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(865 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.79 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.0 Hz) 2.67－2.81 (1H, m), 3.04 (3H, br s), 3.15 (3H, br s), 6.99 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84－7.88 (2H, m), 8.05 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2965, 1615, 1505, 1395, 820 cm^{-1}.

【００７９】

実施例42

１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－[６－（１－ピロリジニルカルボニル）－２－ナフチル]－１－プロパノールの製造

(i) ２－メチル－１－[６－（１－ピロリジニルカルボニル）－２－ナフチル]－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノールの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(570 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、ピロリジン(0.13 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(5

50 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.82－2.10 (4H, m), 2.53 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 3.49 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.70 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.73 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.07－7.18 (6H, m), 7.28－7.39 (10H, m), 7.56－7.65 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8. 6Hz), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) ：2971, 1615, 1568, 1489, 1445, 1429, 1339, 1250, 1229 cm^{-1}.

(ii) １－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチル－１－[６－（１－ピロリジニルカルボニル）－２－ナフチル]－１－プロパノールの製造

２－メチル－１－[６－（１－ピロリジニルカルボニル）－２－ナフチル]－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－プロパノール(500 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(296 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.77 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.80－2.07 (4H, m), 2.65 (1H, quintet, J=6.8 Hz), 3.47 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.89 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, s).

IR (KBr) ：3156, 2975, 1611, 1566, 1481, 1304, 1142 cm^{-1}.

【００８０】

実施例43

６－[１－ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）－２－ナフタミドの製造

メチル ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(570 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、２－アミ

ノチアゾール(150 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(370 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6Hz), 2.56 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 4.35 (1H, brs), 6.87 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06－7.19 (6H, m), 7.25－7.38 (11H, m), 7.60 (1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s).

IR (KBr)：2969, 1669, 1632, 1549, 1493, 1302, 1231, 1192, 1161 cm^{-1}.

(ii) 6－[1－ヒドロキシ－1－（1Ｈ－イミダゾール－4－イル）－2－メチル－プロピル]－Ｎ－（1，3－チアゾール－2－イル）－2－ナフタミドの製造

6－[1－ヒドロキシ－2－メチル－1－（1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル]－Ｎ－（1，3－チアゾール－2－イル）－2－ナフタミド(320 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(200 mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO－d_6+TFA) δ：0.74 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.85 (1H, quintet, J=6.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.59 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J=1.6 , 8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 8.00－8.19 (4H, m), 8.76 (1H, s), 9.00 (1H, s).

IR (KBr)：3400－3100, 2969, 1667, 1632, 1549, 1489, 1470, 1302, 1134 cm^{-1}.

【００８１】

実施例44

Ｎ－エトキシ－6－[1－ヒドロキシ－1－(1Ｈ－イミダゾール－4－イル）－2－メチルプロピル]－2－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－エトキシ－6－[1－ヒドロキシ－2－メチル－1－(1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル]－2－ナフタミドの製造

メチル 6－（1－ヒドロキシ－2－メチル－1－（1－トリチル－1Ｈ－イミダゾール－4－イル）プロピル）－2－ナフトエート(1.77 g)を実施例9－(i)と

528-509

同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、Ｏ－エチルヒドロキシルアミン塩酸塩(367 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(1.44 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.45－2.59 (1H, m), 3.78 (1H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.09－7.16 (6H, m), 7.28－7.36 (10H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.62－7.76 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.31 (1H, s).

IR (KBr)：3370, 2966, 1661, 1495, 1445, 1240, 816, 700 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－エトキシ－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－エトキシ－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.30 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い淡黄色粉末の表題化合物(511 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.79 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.68－2.82 (1H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.6, 8.8 Hz), 7.81－7.88 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr)：3271, 2988, 1622, 1007, 818, 737 cm^{-1}.

【００８２】

実施例45

６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－Ｎ－イソプロポキシ－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－イソプロポキシ－２－ナフタミドの製造

メチル ６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(1.77 g)を実施例9－(i)と

同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、O-イソプロピルヒドロキシルアミン塩酸塩(420 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い、淡黄色粉末の表題化合物(1.46 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (6H, d, J=5.8 Hz), 2.46－2.59 (1H, m), 3.78 (1H, s), 4.25－4.37 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.09－7.16 (6H, m), 7.29－7.36 (10H, m), 7.60 (1H, dd, J=1.4, 8.8 Hz), 7.68－7.80 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.91 (1H, s).

IR (KBr)：3418, 3140, 2978, 1655, 1493, 1443, 1161, 746, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）２－メチルプロピル]－Ｎ－イソプロポキシ－２－ナフタミドの製造

６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－イソプロポキシ－２－ナフタミド(1.30 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(677 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.76 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.31 (6H, d, J=6.4 Hz), 2.62－2.75 (1H, m), 4.21－4.33 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.8, 7.0 Hz), 7.68－7.74 (2H, m), 8.0 (1H, s), 8.11 (1H, s).

IR (KBr)：3200, 2974, 1645, 1383, 1113, 822 cm^{-1}.

【００８３】

実施例46

Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－６－[１－（ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

(i) Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミドの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミ

ダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(2.0 g)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、エタノールアミン(0.26 mL)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(1.74 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.72 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.46－2.60 (1H, m), 3.59－3.66 (2H, m), 3.78－3.83 (2H, m), 3.92 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.04－7.15 (7H, m), 7.24－7.36 (10H, m), 7.56 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.66－7.70 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.18 (1H, s).

IR (KBr) 3300, 1624, 1537, 1493, 1445, 1315, 1242, 1159, 746, 702 cm^{-1}.

(ii) Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－６－[１－（ヒドロキシ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフタミドの製造

Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－６－[１－（ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフタミド(1.50 g)を用いて参考例5と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(779 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.77 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.64－2.78 (1H, m), 3.55－3.60 (2H, m), 3.75－3.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.71－7.76 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.21 (1H, s).

IR (KBr) : 3300, 2971, 1636, 1541, 1300, 1067, 820 cm^{-1}.

【００８４】

実施例47

エチル　[[６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフチル]アミノ]アセテートの製造

(i) エチル　[[６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフトイル]アミノ]アセテートの製造

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミ

ダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(533 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、グリシンエチルエステル塩酸塩(242 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(600 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.74 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.50－2.57 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.31 (2H, s), 6.81－6.82 (2H, m), 7.10－7.15 (6H, m), 7.30－7.35 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 10.8 Hz), 7.80－7.85 (3H, m), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, s).

IR (KBr) : 1748, 1651, 1534, 1495, 1198, 747, 733, 702 cm^{-1}.

(ii) エチル [[6－[1－ヒドロキシ－1－(1Ｈ－イミダゾール－4－イル)－２－メチルプロピル]－２－ナフトイル]アミノ]アセテートの製造

エチル [[6－[1－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフトイル]アミノ]アセテート(765 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(425 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.80 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 (1H, br s), 4.22－4.32 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, br s), 7.84－7.92 (3H, m), 8.07 (1H, br s), 8.32 (1H, s).

IR (KBr) : 2975, 1740, 1645, 1541, 1487, 1447, 1377, 1211 cm^{-1}.

【００８５】

実施例48

メチル （２Ｓ）－２－[[6－[1－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフトイル]アミノ]プロパノエートの製造

(i) メチル （２Ｓ）－２－[[6－[1－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフトイル アミノ]プロパノエートの製造

513

メチル　６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエート(622 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－（１－ヒドロキシ－２－メチル－１－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル）－２－ナフトエ酸とした後、Ｌ－アラニンメチルエステル塩酸塩(283 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(604 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J = 6.6Hz), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.57 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.50－2.60 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.80－5.00 (1H, m), 6.81－6.88 (2H, m), 7.10－7.15 (6H, m), 7.31－7.34 (10H, m), 7.60－7.65 (1H, m), 7.80－7.84 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.28 (1H, s).

IR (KBr)：1744, 1651, 1532, 1495, 1447, 1165, 747, 733, 702 cm^{-1}.

(ii) メチル　（２Ｓ）－２－[[６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフトイル]アミノ]プロパノエートの製造

メチル　（２Ｓ）－２－[[６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－２－ナフトイル]アミノ]プロパノエート(574 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(326 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ：0.79 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.65－2.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.76－4.87 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78－7.81 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s).

IR (KBr)：1736, 1645, 1537, 1454, 1221, 1165, 814 cm^{-1}.

【００８６】

実施例49

メチル　（２Ｒ）－２－[[６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－メチルプロピル]－２－ナフトイル アミノ]プロパノエートの製造

(i) メチル　(２Ｒ)－２－[[６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフトイル]アミノ]プロパノエートの製造

メチル　６－(１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエート(622 mg)を実施例9－(i)と同様の反応により６－(１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル) －２－ナフトエ酸とした後、Ｄ－アラニンメチルエステル塩酸塩(283 mg)を用いて実施例24－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(604 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.73 (3H, d, J = 6.6Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.57 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.50－2.60 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.80－4.95 (1H, m), 6.81－6.88 (2H, m), 7.10－7.16 (6H, m), 7.29－7.36 (10H, m), 7.62 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.80－7.88 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.28 (1H, s).

IR (KBr) : 1742, 1651, 1532, 1495, 1447, 1163, 747, 733, 702 cm^{-1}.

(ii) メチル　(２Ｒ)－２－[[６－[１－ヒドロキシ－１－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル) －２－メチルプロピル]－２－ナフチル]アミノ]プロパノエートの製造

メチル　(２Ｒ)－２－[[６－[１－ヒドロキシ－２－メチル－１－(１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル) プロピル]－２－ナフトイル]アミノ]プロパノエート(592 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(335 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0.80 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.66－2.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.77－4.86 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80－7.82 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.27 (1H, s).

IR (KBr): 1738, 1645, 1537, 1453, 1219, 1165, 812 cm^{-1}.

【００８７】

実施例50

515

６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ－メチル－６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミド(500 mg)をＴＨＦ(10 ml.)に溶解させ氷冷下メチルマグネシウムブロマイドのエーテル溶液(3 M ; 2 ml.)を滴下し２０分間撹拌した。水で希釈後、酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた固体をヘキサン－酢酸エチル（１：１）で洗浄することにより無色粉末の表題化合物(506 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.84 (3H, s), 3.07 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.81 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.14－7.21 (6H, m), 7.33－7.37 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.72－7.77 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.20 (1H, s).

IR (KBr) : 3422, 2982, 1651, 1539, 1493, 1445, 1306, 750, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(400 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(172 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 1.94 (3H, s), 2.99 (3H, d, J=3.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.50－7.55 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.77－7.81 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr) : 3255, 1628, 1541, 1412, 1308, 1123, 897, 820, 768 cm^{-1}.

【００８８】

実施例51

６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）

－２－プロペニル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ－メチル－６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミド(700 mg)とビニルマグネシウムブロミドのＴＨＦ溶液(1 M；5 mL)を用いて実施例50－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(478 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.06 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.98 (1H, s), 5.23 (1H, dd, J=1.2, 10.4 Hz), 5.27 (1H, dd, J=1.2, 17.2 Hz), 6.39 (1H, br s), 6.42 (1H, dd, J=10.4, 17.2 Hz), 6.72 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.10－7.19 (6H, m), 7.30－7.37 (9H, m), 7.45 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.72－7.76 (3H, m), 7.83 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3302, 1645, 1585, 1493, 1447, 1157, 908, 746, 733, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシ－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－プロペニル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(444 mg)を酢酸エチル(6 mL)に溶解させ１０％パラジウム－炭素(100 mg)を加え水素雰囲気下、室温で１２時間撹拌した。触媒を濾別後、濾液を濃縮し、残さを酢酸エチルから再結晶を行い淡黄色粉末の表題化合物(359 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.84 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.07－2.29 (2H, m), 3.06 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.65 (1H, br s), 6.41 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.10－7.19 (6H, m), 7.31－7.34 (9H, m), 7.39 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.74－7.78 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)：3406, 2976, 1651, 1541, 1493, 1445, 1306, 1248, 750, 700 cm^{-1}

.

(iii) ６－[１－ヒドロキシ－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシ－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(230 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行

い無色粉末の表題化合物(112 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.85 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.18－2.40 (2H, m), 3.01 (3H, d, J=4.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.26 (1H, br s), 7.45－7.48 (2H, m), 7.73－7.81 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3300, 1638, 1545, 1412, 1308, 1121, 895, 818 cm^{-1}

【００８９】

実施例52

６－[シクロプロピル－ヒドロキシ－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[シクロプロピル－ヒドロキシ－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ－メチル　６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミド(500 mg)とシクロプロピルマグネシウムブロマイドのＴＨＦ溶液(1 M；4 mL)を用いて実施例50－(i)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(332 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.40－0.55 (4H, m), 1.48－1.62 (1H, m), 3.06 (1H, d, J=4.8 Hz), 3.53 (1H, s), 6.34 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11－7.20 (6H, m), 7.31－7.36 (9H, m), 7.39 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J=1.7, 8.7 Hz), 7.72－7.82 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.21 (1H, s).

IR (KBr)：3294, 1650, 1553, 1495, 1445, 1306, 1123, 1024, 746, 702 cm^{-1}

(ii) ６－[シクロプロピル－ヒドロキシ－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[シクロプロピル－ヒドロキシ－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(280 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(73 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.41－0.67 (4H, m), 1.59－1.72 (1H, m), 3.00 (3H, d, J=2.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.51－7.57 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.76－7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, s).

518

IR (KBr) : 3300, 1638, 1545, 1412, 1308, 1121, 895, 818 cm^{-1}.

【００９０】

実施例53

６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－３－ブテニル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ－メチル　６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミド(700 mg)とアリルマグネシウムブロミドのエーテル溶液(1 M ; 7 mL)を用いて実施例50－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(659 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85－3.11 (2H, m), 3.06 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.59 (1H, s), 5.03－5.11 (2H, m), 5.60－5.81 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11－7.18 (6H, m), 7.30－7.37 (9H, m), 7.40 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.74－7.84 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr) : 3294, 1659, 1549, 1445, 1306, 1121, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－３－ブテニル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(570 mg)を用いて実施例51－(ii)と同様の反応を行い無色粉末の表題化合物(485 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.83 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.06－1.52 (2H, m), 2.07－2.18 (2H, m), 3.05 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.69 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.79 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.10－7.19 (6H, m), 7.31－7.35 (9H, m), 7.38 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.73－7.78 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.21 (1H, s).

IR (KBr) : 3229, 2961, 1641, 1560, 1491, 1445, 1327, 1160, 700 cm^{-1}.

(iii) ６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－

830
519

メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(400 mg)を用いて参考例5と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(179 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.01－1.26 (1H, m), 1.32－1.54 (1H, m), 2.10－2.36 (2H, m), 3.01 (3H, ,d, J=3.4 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.44－7.49 (2H, m), 7.71－7.81 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, s).

IR (KBr)：3300, 2961, 1634, 1539, 1412, 1308, 1123, 818 cm^{-1}.

【００９１】

実施例54

６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）３－メチルブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

(i) ６－[１－ヒドロキシー3－メチルー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

Ｎ－メチル－６－[（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）カルボニル]－２－ナフタミド(500 mg)とイソブチルマグネシウムブロミドのＴＨＦ溶液(1 M；5 mL)を用いて実施例50－(i)と同様の反応を行い、無色粉末の表題化合物(188 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.74 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.65－1.77 (1H, m), 2.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 3.07 (1H, d, J=4.8 Hz), 3.64 (1H, s), 6.30 (1H, d J=4.8 Hz), 6.77 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.11－7.20 (6H, m), 7.30－7.40 (10H, m), 7.51 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.76－7.81 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr)：3304, 2951, 1647, 1545, 1493, 1447, 1161, 908, 733, 700 cm^{-1}.

(ii) ６－[１－ヒドロキシー（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）３－メチルブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミドの製造

６－[１－ヒドロキシー3－メチルー（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ブチル]－Ｎ－メチル－２－ナフタミド(163 mg)を用いて参考例5と同様の

反応を行い、無色粉末の表題化合物(59 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ：0.69 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.61－1.80 (1H, m), 2.23 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.00 (3H, d, J=3.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.49－7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.78－7.87 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.24 (1H, s).

IR (KBr)：3300, 2951, 1645, 1558, 1412, 1310, 1161, 818 cm^{-1}.

【００９２】

製剤例１

カプセル剤

（１）実施例２で得られた化合物	１０ｍｇ
（２）ラクトース	９０ｍｇ
（３）微結晶セルロース	７０ｍｇ
（４）ステアリン酸マグネシウム	１０ｍｇ
１カプセル	１８０ｍｇ

上記（１）、（２）及び（３）の全量と５ｍｇの（４）を混和した後、顆粒化し、これに残りの（４）を５ｍｇ加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

製剤例２

錠剤

（１）実施例２３で得られた化合物	１０ｍｇ
（２）ラクトース	３５ｍｇ
（３）コーンスターチ	１５０ｍｇ
（４）微結晶セルロース	３０ｍｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム	５ｍｇ
１錠	２３０ｍｇ

上記（１）、（２）及び（３）の全量と２０ｍｇの（４）及び２．５ｍｇの（５）を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの（４）を１０ｍｇおよび（５）を２．５ｍｇ加えて加圧成型し、錠剤とした。

【００９３】

試験例１

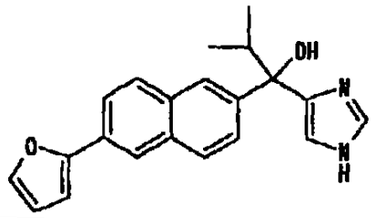
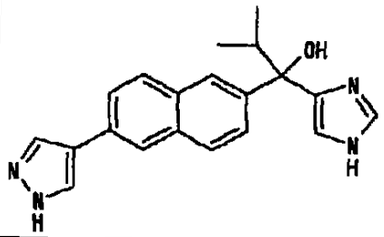
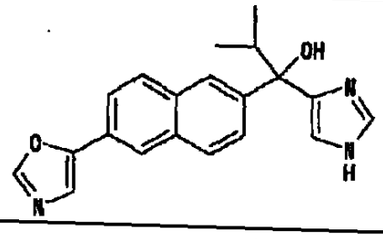
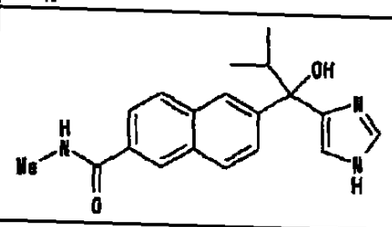
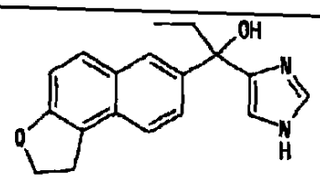
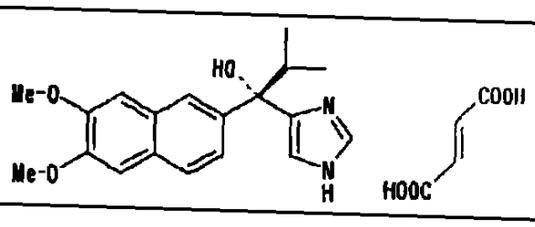
ラットステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性の測定

ザ・プロステート（The Prostate），Vol．26，140-150（1995）に準じて行った。

１３週齢雄性ＳＤラットより精巣を摘出し、精巣をホモゲナイズした後、遠心分離によりミクロゾームを調製した。最終濃度１０nMの[１．２－^{3}H]－１７α－ヒドロキシプロゲステロン、ＮＡＤＰＨ溶液、および試験化合物をｐＨ７．４の１００mMリン酸緩衝液１０μｌに溶かし、７μｇ／１０μｌのミクロゾームタンパク質を加えて、３７℃で７分インキュベートした。酢酸エチル４０μｌを加えて遠心し、上清中の基質および生成物（アンドロステンジオンおよびテストステロン）をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）で分離した。スポットの検出および定量をＢＡＳ ２０００バイオイメージアナライザーで行った。試験化合物を加えていない時（対照）の生成物の量を１００％として、対照に対し生成物の量を５０％抑制させるのに必要な化合物濃度（IC_{50}値）を算出した。これらを〔表１〕に示す。

SHC. 522

【表１】

	試験化合物	IC_{50} (nM)
実施例２		２８
実施例６		１５
実施例７		１４
実施例９		６．１
実施例１８		１８
実施例２２		３．３

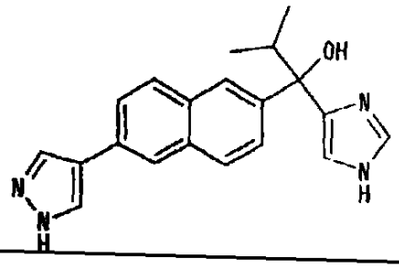
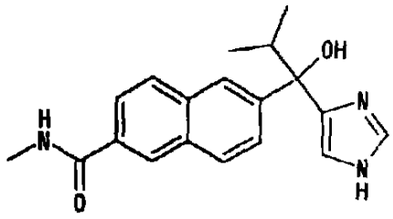
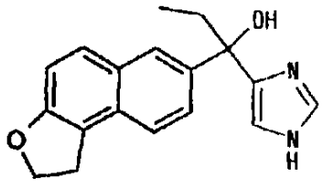
【００９４】

試験例２

ラット生体内でのテストステロン合成阻害活性の測定

９週齢の雄のＳＤ（Sprague Dawley）ラットに試験化合物（50mg/kg）を経口投与した。化合物投与から２時間後に採血を行い、得られた血清中のテストステロン濃度を放射免疫測定法で測定した。対照群のテストステロン濃度に対する試験薬物投与群のテストステロン濃度の割合（T/C，%）を算出し、テストステロン合成阻害活性を求めた。

【表２】

試験化合物	テストステロン合成阻害作用（T／C，%）
実施例６ 	１０
実施例９ 	４．５
実施例１８ 	７．４

【００９５】

【発明の効果】

本発明の化合物又はその塩はステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有し哺乳動

543
524

物に対して、例えば悪性腫瘍の原発癌、およびこれらの転移、再発、それらの癌に伴う諸症状、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防に有用である。

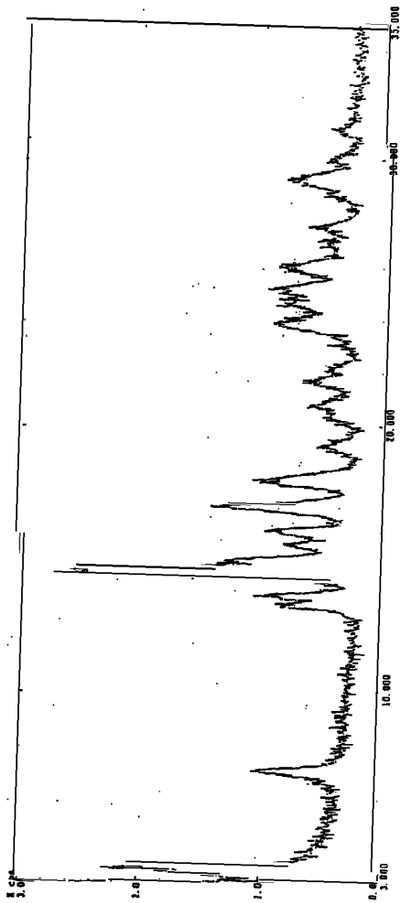
【００９６】

【図面の簡単な説明】

【図１】実施例２３で得られた化合物の粉末Ｘ線回折スペクトル（Ｃｕ，４０ｋＶ，４０ｍＡ）を示す。横軸は回折角（２θ）、縦軸はピーク強度を示す。

【書類名】図面

【図1】



出証特2000－3071174

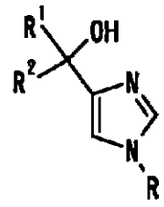
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ステロイド$C_{17,20}$リアーゼ阻害活性を有し、前立腺症、乳癌などの腫瘍の予防・治療剤として有用な組成物を提供する。

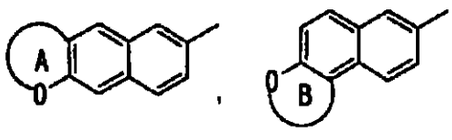
【解決手段】式：

【化１】

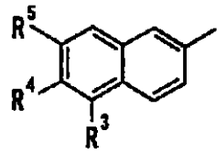


[式中、Ｒは水素原子または保護基を、R^1は低級アルキル基または環状アルキル基を、R^2は

【化２】



または



（Ａ環、Ｂ環は酸素原子を含む５または６員環を、R^3，R^5はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を、R^4は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す。）]で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

546
527

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号　〔000002934〕

1．変更年月日　1992年　1月22日
［変更理由］　住所変更
住　所　大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏　名　武田薬品工業株式会社

(CLD 01:63 801-509-4 - TAKEDA CHEM.

296.

SAT.
528

OFICINA DE PATENTES

GOBIERNO JAPONÉS

La presente es para certificar que lo anexado es una copia fiel de la siguiente solicitud tal como fue registrada en esta oficina.

Fecha de Solicitud : 20 de junio de 2000

Número de Solicitud : 189728/2000

Solicitante(s) : Takeda Chemical Industries, Ltd.

8 de septiembre de 2000

Comisionado,

Oficina de patentes Kouzou Oikawa

Certificado No. 2000-3071172

~~548~~
529

[Denominación de Documento] Solicitud de Patente
[No. de reg. por solicitante] B00150
[Fecha de registro] 20 de junio de 2000 (12 año de Heisei)
[Destinatario] Comisionado de la JPO
[Int. Cl.] C07C 15/24
[Título de la Invención] 1-Sustituido-1-(1H-imidazol-4-il)metanoles
[Número de Reivindicaciones] 14
[Inventor]
[Domicilio] 9-20-102, Yamadahigashi 2-chome, Suita-shi, OSAKA JAPÓN
[Nombre] Akihiro TASAKA
[Inventor]
[Domicilio] 5-21, dormitorio Takedayakuhinshukugawa, Kamigakicho, Nishinomiya-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Akio OJIDA
[Inventor]
[Domicilio] 9-20-106, Takagihigashimachi, Nishinomiya-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Tomohiro KAKU
[Inventor]
[Domicilio] 4-102-301, Gakuenhigashimachi, 1-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Masami KUSAKA
[Inventor]
[Domicilio] 5-10-202, Shoyama Bira, Shoyamacho 2-chome, Nagata-ku, Kobe-shi, HYOGO JAPÓN
[Nombre] Masuo YAMAOKA
[Solicitante de patente]
[No. de Identificación] 0 0 0 0 0 2 9 3 4
[Nombre] Takeda Chemical Industries, Ltd.
[Representante] Kunio TAKEDA
[Nombre y domicilio de abogado]
[No. de Identificación] 1 0 0 1 1 4 0 5 6
[Abogado de patentes]

~~649~~
530

[Nombre] Shuichi TAKAHASHI
[Abogado elegido]
[No. de Identificación] 1 0 0 1 1 0 4 5 6
Nombre] Tsutomu UCHIYAMA
[Reivindica prioridad bajo solicitud anterior]
[No. de solicitud] Sol. de patente No. 11-301556
[Fecha de solicitud] 22 de octubre de 1999
[No. de reg. por solicitante] A99210
[Indicación de Impuesto]
[No. de cuenta de depósito] 0 0 5 1 4 2
[Impuesto(Yen)] 2 1 0 0 0
[Lista de Documentos Anexados]
[Documento] Descripción 1
[Documento] Figura 1
[Documento] Resumen 1
[Número de Poder general] 9 9 0 9 2 7 6
[Número de Poder general] 9 7 2 1 0 4 7
[Petición de recepción de prueba] si

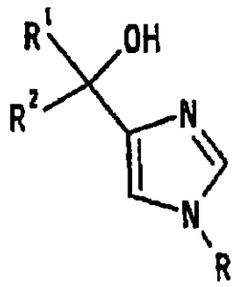
850
531

[Denominación del documento] Descripción

[Título de la invención] 1-Sustituido-1-(1H-imidazol-4-il)metanoles

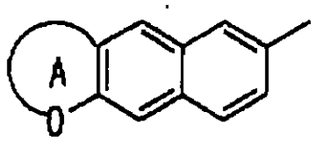
[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1] Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



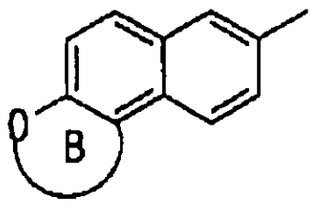
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



(1)

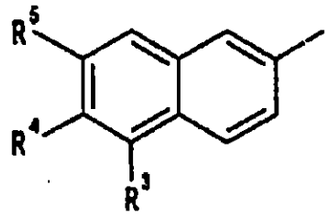
(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que

contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

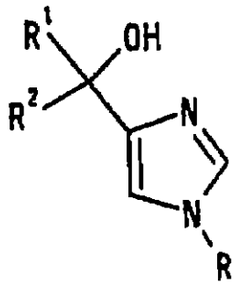
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente que posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes)] o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

[Reivindicación 3] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

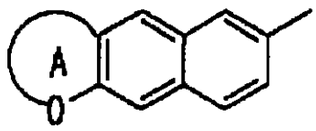
[Reivindicación 4] Un compuesto caracterizado por que su fórmula es(S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida o una sal del mismo.

[Reivindicación 5] Una prodroga de un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



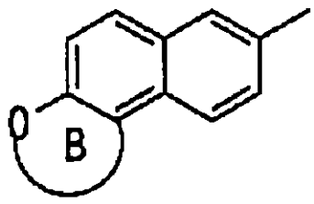
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



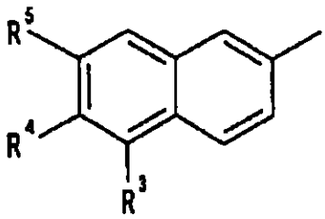
(1)

(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de los símbolos posee el mismo significado

~~563~~
534

que el definido precedentemente)] o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo.

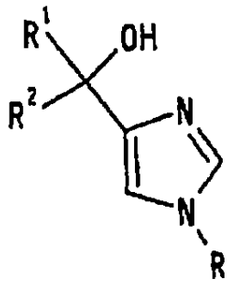
[Reivindicación 6] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo isopropilo, R^2 es un grupo de acuerdo con la fórmula (3), y R^4 es un grupo carbamoilo que puede ser sustituido.

[Reivindicación 7] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que su ($[\alpha]_D$) es (-).

[Reivindicación 8] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que es un fumarato.

[Reivindicación 9] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que se produce en la forma de un cristal.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de la fórmula:

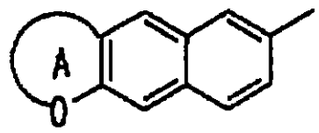


(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un

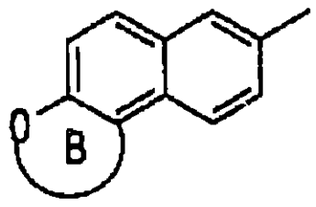
554
535

grupo representado por la fórmula:



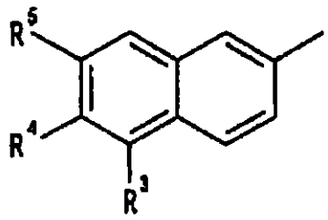
(1)

(en donde el anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo de la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcinalmente tiene sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, y R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyentes)], o una sal del mismo, (S)-

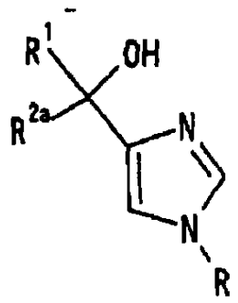
(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo, (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida, o una sal del mismo, o una prodroga del mismo.

[Reivindicación 11] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que es un inhibidor de liasa $C_{17,20}$ esteroide.

[Reivindicación 12] Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que es un agente antitumor.

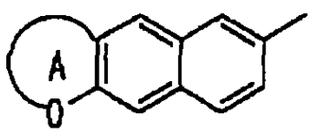
[Reivindicación 13] Una composición para un agente antitumor de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata.

[Reivindicación 14] Un procedimiento para producir un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



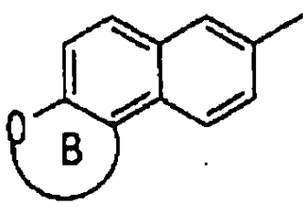
(Ia)

(en donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^{2a} es un grupo representado por la fórmula:



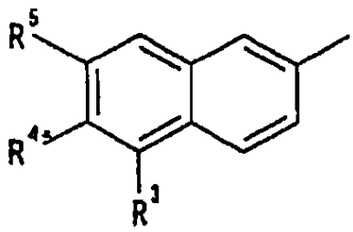
(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

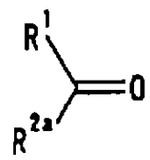
(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3a)

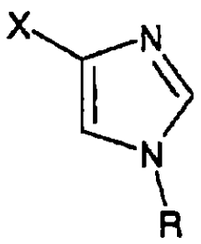
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo

alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^{4a} es un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo, un hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo carbamoilo que puede ser sustituido o un átomo halógeno), y R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector) o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



(IIa)

(en donde R^1 y R^{2a} poseen los significados indicados precedentemente, o una sal del mismo con un producto de la reacción de un compuesto de la fórmula:



(III)

~~558~~
539

(en donde el X es un grupo de comienzo y R tiene el significado indicado precedentemente) y un reactivo Grignard o un alquil litio.

[Descripción detallada de la invención]

[Campo técnico al cual pertenece la invención]

La presente invención se refiere a una medicina, especialmente a nuevos derivados naftaleno novedosos que poseen una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide, o su producción y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo.

[Técnica anterior]

El andrógeno y estrógeno cada una de las cuales es una hormona sexual, son esenciales en un cuerpo viviente y poseen varias actividades fisiológicas tales como la diferenciación y proliferación de célula, etc. por otro lado, se ha encontrado que cada andrógeno y estrógeno trabaja como un factor de exacerbación en algunas enfermedades.

Se ha informado que, en la biosíntesis de andrógeno en el ser vivo, la liasa $C_{17,20}$ esteroide actúa en el estadio final. Es decir, la liasa $C_{17,20}$ esteroide convierte los derivados 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona del colesterol a deshidroepiandrosterona y androstendiona, respectivamente. Por consiguiente, una medicina que posee una actividad inhibitoria de liase $C_{17,20}$ esteroide suprime la formación de andrógeno y estrógeno que se producen desde andrógeno, y es útil para prevenir y tratar las enfermedades cuyo factor de exacerbación

~~559~~
540

es andrógeno o estrógeno. Como las enfermedades cuyo factor de exacerbación es andrógeno o estrógeno, pueden mencionarse, por ejemplo, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, cáncer de pecho, cáncer uterino, mastopatía, mioma del útero, endometriosis, adenomiosis de útero, síndrome de ovario policístico, etc.

Se ha informado que que algunos compuestos del tipo esteroide y algunos tipos de compuestos que no son esteroides inhiben la liasa $C_{17,20}$ esteroide. Los compuestos del tipo esteroide se describen, por ejemplo, en WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270, etc. Como los compuestos no esteroides, por ejemplo, del tipo derivados de benzimidazol (1H-imidazol-1-il)metil-sustituido se ilustran en la solicitud de patente japonesa publicada no examinada No.85975/1989, los derivados carbazol en WO94/27989 y WO96/14090, los derivados de azol se ilustran en WO95/09157, los derivados 1H-benzimidazol se ilustran US. 5.491.161, los derivados de dihidronaftaleno se ilustran en WO 99/18075.

[Problemas a ser resueltos por la invención]

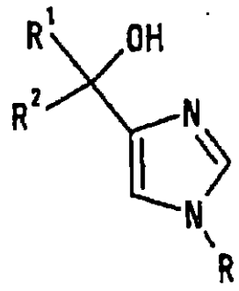
Hasta el presente, los inhibidores de liasa $C_{17,20}$ esteroide que realmente pueden usarse como una medicina no han sido conocidos. Así, se ha esperado el desarrollo temprano de inhibidores liasa $C_{17,20}$ esteroide que sena útiles como una medicina.

[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores han realizado extensos estudios hasta encontrar inhibidores de liasa $C_{17,20}$ esteroide superiores, y encontraron que un compuesto que posee la fórmula (I) inesperadamente posee una actividad inhibidora de liasa $C_{17,20}$ esteroide superior debido a su estructura específica y el compuesto posee menos toxicidad y posee buenas propiedades como medicina. La presente invención se ha realizado a causa de estos hallazgos.

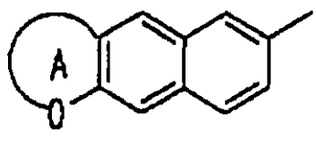
Así la presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto de la fórmula:



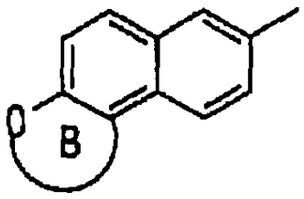
(I)

[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



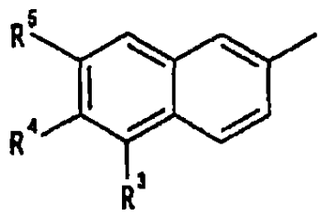
(1)

(en donde un anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido o un grupo carbamoilo que puede ser sustituido)] o una sal del mismo [en adelante denominado como Compuesto (I)].

(2) (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

(3)(S)-(-)-1-(6-metoxi-5-metil-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o una sal del mismo.

(4) (S)-(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-maftil}acetamida o una sal del mismo.

(5) Una prodroga del Compuesto (I), Compuesto A, Compuesto B, ó Compuesto C, o una sal del mismo.

(6) Un compuesto como el indicado precedentemente en (1), en donde R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo isopropilo, R^2 es un grupo de acuerdo con la fórmula (3), y R^4 es un grupo carbamoilo que puede ser sustituido.

(7) Un compuesto como el indicado precedentemente en (1), cuyo ($[\alpha]_D$) es (-).

(8) Un compuesto como el indicado precedentemente en (2), el cual es un fumarato.

(9) Un compuesto como el indicado precedentemente en (8), el cual se produce en la forma de un cristal.

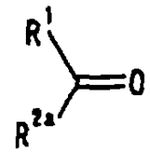
(10) Una composición farmacéutica que contiene (1) un Compuesto (I), (2) un Compuesto A, (3) un Compuesto B, (4) un Compuesto C, o (5) una prodroga del mismo,

(11) Una composición farmacéutica como la indicada precedentemente en (10), la cual es un inhibidor de liasa $C_{17,20}$ esteroide.

(12) Una composición como la indicada precedentemente en (11), la cual es es un agente antitumor.

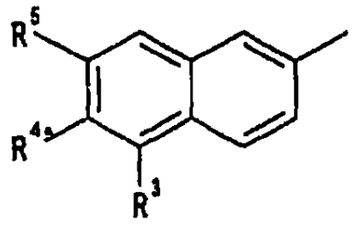
(13) Una composición para un agente antitumor como la indicada precedentemente en (10), la cual es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata.

(14) Un procedimiento para producir un Compuesto (1a), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



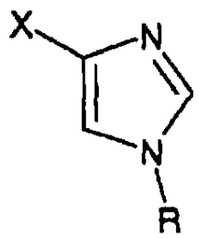
(IIa)

[en donde R^1 es grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo, R^{2a} es un grupo de la fórmula (1) o un grupo de la fórmula (2) o un grupo de la fórmula:



(3a)

(en donde R^{4a} es un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, un grupo tiol que opcionalmente que posee sustituyentes, un grupo amino que puede ser sustituido, un grupo acilo o un átomo halógeno, un grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido o un grupo carbamoilo que puede ser sustituido o un átomo halógeno, y los otros símbolos poseen los mismos significados que los definidos precedentemente)] o una sal del mismo con un producto de reacción de un compuesto de la fórmula:



(III)

(en donde el X es un grupo de comienzo y R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector) y un reactivo Grignard o un alquil litio.

El grupo alquilo inferior representado por R^1 es una cadena lineal o ramificada uno que posee 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de la modalidad de realización incluyen un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc., etc. Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} tal como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Como el R^1, un grupo alquilo C_{1-4} tal como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc., es preferible. En las fórmulas (1) y (2) representadas por R^2 o R^{2a}, mientras cada uno del anillo A o anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos de carbono como átomo que constituye el anillo, cada uno de los anillos puede contener además un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como átomos que constituyen el anillo. Los ejemplos del anillo A o el anillo B incluyen, por ejemplo, furano, dihidrofuran, pirano, dihidropirano, dioxoleno, oxazol, isooxazol, etc.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior que puede ser sustituido representados por R^3, R^4 y R^5 incluyen, por ejemplo, un alquilmetio C_{1-4} sin sustituir, tal como el etilo, propilo,

etc., un alquilmetio C_{1-4} sustituido por un alcanoilo como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a}, o R^5, incluyen un grupo hidroxilo sin sustituir, un alcoxilo inferior (por ejemplo un grupo alcoxilo C_{1-4} como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.), un alcanoiloxilo inferior (por ej. un alcanoiloxilo C_{1-4} como el acetiloxilo, propioniloxilo, etc.), un carbamoiloxilo que puede ser sustituido (por ejemplo carbamoiloxilo sin sustituir, un carbamoiloxilo sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} como el metilcarbamoiloxilo, etilcarbamoiloxilo, dimetilcarbamoiloxilo, dietilcarbamoiloxilo, metiletilcarbamoiloxilo, etc.), etc..

Los ejemplos del grupo tiol que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen un grupo tiol sin sustituir, un alquiltio inferior (por ejemplo un grupo alquiltio C_{1-4} como el metiltio, etiltio, propiltio, etc.), un alcanoiltio inferior (por ejemplo un alcanoiltio C_{1-4} como el acetiltio, propioniltio, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo amino que puede ser sustituido ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen un grupo amino sin sustituir, un alquilamino inferior (por ejemplo un grupo alquil amino C_{1-4} como el metilamino, etilamino, propilamino, etc.), un di-alquilamino inferior (por ejemplo un di-alquilamino C_{1-4} como

dimetilamino, dietilamino, etc.), un alcanoilamino C_{1-4} (por ejemplo acetamida, propionamida, etc.), y lo similar.

Los ejemplos del grupo acilo representados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen, por ejemplo, un grupo alcanoilo (por ejemplo formilo, alcanoilo C_{1-6} como acetilo, propionilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo un alquilsulfonilo C_{1-4} como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), un grupo carbamoilo que puede ser sustituido (un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10}, como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc., un grupo mono o di-arilcarbamoilo C_{6-14} como el fenilcarbamoilo, difenilcarbamoilo, etc., un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} como el bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.), un grupo sulfamoilo que puede ser sustituido (un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} como el metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} como el fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, etc., un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} como el bencilsulfamoilo, dibencilsulfamoilo, etc.), y lo similar.

Los ejemplos del halógeno ilustrados por R^3, R^{4a} o R^5 incluyen flúor, cloro, bromo, iodo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático en "grupo hidrocarburo aromático que puede ser sustituido" representado por R^4 incluye un grupo hidrocarburo aromático monocíclico, un grupo hidrocarburo aromático policíclico condensado, etc., cada

uno de los cuales está constituido con 6 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos de la modalidad de realización incluyen un grupo arilo C_{6-14} como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indenilo, 2-antrilo, etc. Entre éstos, un grupo arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo, etc.) es preferible.

Los ejemplos de grupo heterocíclico en un "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representados por R^4 incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-quinolilo, 4-quinolilo, 8-quinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, oxazolilo 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 3-piridazinilo, 1-indolilo, 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo, etc.) son los utilizados, y como los grupos heterocíclicos no aromáticos, (por ejemplo, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, etc.)

En el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" y "grupo hidrocarburo aromático" representado por R^4, 1 a 3 sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición en el anillo. Como sustituyente, puede mencionarse un grupo alquilo inferior que puede ser sustituido, un grupo alcoxilo inferior, un grupo acilo, etc. Los ejemplos del alquilo inferior que puede

ser sustituido incluyen un grupo alquilo C_{1-4} sin sustituir como el metilo, etilo, propilo, etc., y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un alcanoilo C_{1-4} tal como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, etc.), etc. Como el grupo alcoxilo inferior, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxilo C_{1-3} tal como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc. Como el grupo acilo, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcanoilo (por ejemplo tal como un alcanoilo C_{1-6} como el formilo, acetilo, propionilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo tal como un alquilsulfonilo C_{1-4} como el metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), un grupo carbamoilo que puede ser sustituido (por ejemplo tal como un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc., tal como un mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14}, como fenilcarbamoilo, difenilcarbamoilo, etc., tal como un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} como el bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.), un sulfamoilo que puede ser sustituido (por ejemplo tal como un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} como el metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, etc., tal como un grupo mono o di-arilsulfamoilo C_{6-14} como el fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, etc., tal como un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} como el bencilsulfamoilo, dibencilsulfamoilo,

etc.), etc.

Los ejemplos del "grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes" representado por R^4 incluye un grupo mono- o di-alquil carbamoilo tal como el metil carbamoilo, etil carbamoilo, dimetil carbamoilo, etc., un grupo alcoxi carbamoilo tal como metoxi carbamoilo, etc., un grupo aril carbamoilo, tal como fenil carbamoilo, etc., y un grupo aralquil carbamoilo, tal como bencil carbamoilo, etc., y un grupo alquil carbamoilo inferior es preferible.

Los ejemplos del grupo protector representado por R incluyen por ejemplo, formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), fenil-carbonilo, alquil-oxicarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.), alil-oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, aralquil-oxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-alquil C_{1-4}-oxi-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.), tritilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-alquilo C_{1-6} (por ejemplo bencil-oxi-metilo, etc.) cada uno de los cuales puede sustituirse, y es preferible el tritilo. Los ejemplos del sustituyente del grupo protector incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), un grupo nitro, y el número de estos sustituyentes es de 1 a 3.

Los ejemplos del grupo de comienzo representados por el X incluyen un átomo halógeno (cloro, bromo, iodo, etc.), un grupo

alquilo o aril-sulfoniloxilo (metansulfoniloxilo, etansulfoniloxilo, bencensulfoniloxilo, p-toluensulfoniloxilo, etc.), etc.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser una sal. Los ejemplos de la sal incluyen una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, una sal del ácido clorhídrico, una sal del ácido sulfúrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal del ácido fosfórico, etc.), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, una sal del ácido acético, una sal de ácido trifluoracético, una sal del ácido succínico, una sal del ácido maléico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido propiónico, una sal de ácido cítrico, una sal del ácido tartárico, una sal del ácido láctico, una sal del ácido oxálico, una sal del ácido metansulfónico, una sal del ácido p-toluensulfónico, etc.) ,etc.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo pueden ser hidratados. Éstos incluso la sal y el hidrato es denominado de aquí en adelante como el Compuesto (I).

La prodroga del Ccompuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el Compouesto (I) que posee una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide por medio de enzimas, ácido gástrico, etc. en el ser vivo.

Los ejemplos de la prodroga del Compuesto (I) incluyen el compuesto (I) en donde el átomo de nitrógeno de imidazol se sustituye con acilo o alquilo, etc. (por ejemplo un compuesto en donde el átomo de nitrógeno se sustituye con

871
552

dimetilaminosulfonilo, acetoximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo, benciloximetilo, etc.); el Compuesto (I) en donde el grupo hidroxilo se sustituye con un acilo, un alquilo, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo hidroxilo se sustituye con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo, etc.); etc. Éstos compuestos puede producirse por medio de un método conocido por sí mismo.

La prodroga del Compuesto (I) puede estar en la forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Cuando la prodroga del Compuesto (I) tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo, los ejemplos de la sal incluyen una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino tal como el sodio, potasio, etc.; un metal alcalino-térreo tal como el calcio, magnesio, etc.; un metal de transición tal como zinc, hierro, cobre, etc.; etc.); una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc.; un aminoácido básico como la arginina, lisina, ornitina, etc.; etc.); y lo similar.

Cuando la prodroga de Compuesto (I) tiene un grupo básico como un grupo amino, los ejemplos de la sal incluyen una sal con un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ej., ácido

clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.); los aminoácidos ácidos como el ácido aspártico, ácido glutámico, etc.; y lo similar.

También, la prodroga del Compuesto (I) puede ser hidratada o no hidratada.

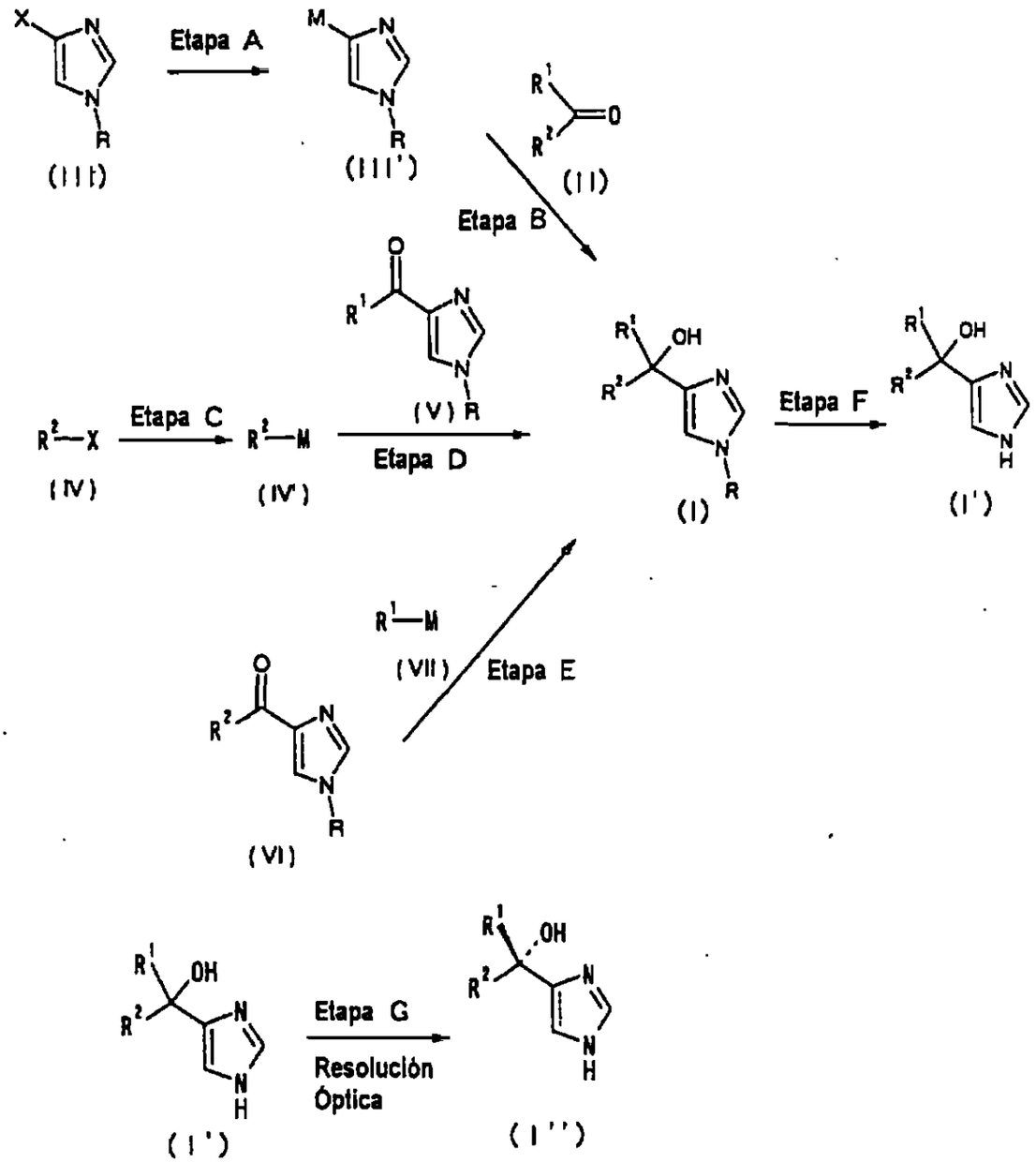
El compuesto (I) puede tener uno o mas átomos de carbono asimétricos en la molécula. El compuesto de la presente invención puede tener configuración R- o configuración S- respecto de los carbonos asimétricos.

A través de la descripción, entre los compuestos ilustrados por las fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (II), (II')(III), (IV), (IV'), (V), (VI), (XIV), (XV) y (XVI), un compuesto que posee un grupo básico o grupo ácido puede formar una sal con un ácido o una sal con una base, respectivamente. Los ejemplos de la sal incluyen la sal del Compuesto (I) expresado precedentemente. Mas adelante en la presente el compuesto de la fórmula (Número de fórmula) y su sal será denominado el Compuesto (Número de fórmula). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) y una sal del mismo será denominado como Compuesto (II).

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, por medio

de las siguientes etapas de procedimiento.

Pueden usarse el compuesto de comienzo y un compuesto intermedio de éste en forma libre o una sal del mismo como Compuesto (I), y se usan como mezcla de reacción como están o después de aislamiento conocido en la siguiente reacción.



[en donde M es un metal o una sal, y los otros símbolos poseen los mismo significados como los indicados precedentemente].

Los ejemplos del metal ilustrados por M incluyen litio o magnesio, etc. Los ejemplos de la sal de metal ilustrados por M incluyen, por ejemplo, un haluro metálico como el cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, etc.

[Procedimientos A y B]

El Compuesto (III) se permite reaccionar con un alquilo-litio o metal magnesio, etc., para dar un Compuesto organometalico (III'). El Compuesto (III') se permite reaccionar con el Compuesto (II) para dar el Compuesto (I).

Los ejemplos del alquil-litio usado en la reacción incluyen un alquil-litio C_{1-4} como el n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio, etc., y el t-butillitio es el preferible. El alquil-litio se usa en una cantidad de 1 a 3 moles, preferentemente 1 a 1,5 mol por un mol del material de comienzo (III). La temperatura de reacción en caso de que sea una reacción con un alquil-litio está dentro del rango de -100°C a 0°C, preferentemente -80°C a -20°C. Los ejemplos de del haluro de alquil-magnesio incluyen bromuro de etilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, etc., y el haluro de etilmagnesio es preferible. La cantidad usada del haluro de alquilmagnesio es 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 4 moles, por mol del Compuesto de comienzo (III). La temperatura en caso de una reacción con metal magnesio está dentro del rango de -40°C a 60°C, preferentemente desde

20°C a 40°C. El tiempo de reacción es aproximadamente desde 5 min a 20 h. La reacción normalmente se realiza en la presencia de un solvente orgánico que no afecte a la reacción. Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta a la reacción incluyen, por ejemplo, un éter como el dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, (THF), etc., un hidrocarburo saturado como el hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, cloroformio, etc., un hidrocarburo aromático como el benceno, tolueno, etc. Estos solventes puede usarse solos o en combinación de dos o más en una proporción apropiada. El Compuesto (II) se usa desde 0,1 hasta 10 equivalentes, preferentemente desde 0,2 hasta 2 equivalentes en relación a un equivalente de Compuesto (III).

[Procedimientos C y D]

El Compuesto (IV) se permite reaccionar con un alquil-litio o metal magnesio, etc., para dar un Compuesto organometálico (IV'). El Compuesto (IV') se permite reaccionar con el Compuesto (V) para dar el Compuesto (I). Los ejemplos del alquil-litio usado incluyen un alquil-litio C_{1-4} como el n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, etc. El alquil-litio se usa en una cantidad de 1 a 3 moles, preferentemente 1 a 1,5 mol por un mol del compuesto (IV). La temperatura de reacción en caso de la reacción con alquil-litio está dentro del rango de -100°C a 0°C, preferentemente desde -80°C a -20°C. El tiempo de reacción es aproximadamente desde 5 minutos a 20 horas. En el caso que

el Compuesto (IV) se haga reaccionar con metal magnesio, la cantidad usada de metal magnesio está en el rango de 1 a 3 moles, preferentemente, 1 a 1,5 mol por mol de Compuesto (IV), y la temperatura está en el rango de -20°C a 100°C, preferentemente 10°C a 50°C. El tiempo de reacción es aproximadamente de 5 min a 20 h. La reacción normalmente se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico que no afecte la reacción por ejemplo, incluye un éter como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo saturado como hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado como el diclorometano, cloroformo, etc., un hidrocarburo aromático como el benceno, tolueno, etc. Éstos solventes pueden usarse solos o en combinación con dos o más en una proporción apropiada. El compuesto (V) se usa en una relación de 0,1 a 10 moles, preferentemente desde 0,5 a 15 moles por mol de Compuesto (V).

[Procedimiento E]

El compuesto (I) puede producirse haciendo reaccionar un Compuesto organometálico (VI) con el Compuesto (VII). El compuesto (VII) se usa en una cantidad que varía de 0,5 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles por mol de Compuesto (VI). La temperatura de reacción varía desde -80°C a 50°C preferentemente desde -50°C a 20°C. La reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente orgánico que no posea influenciaperjudicial para la reacción. Los ejemplos del

solvente incluyen por ejemplo, un éter como el dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo saturado tal como hexano, pentano, etc., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, etc., y un hidrocarburo aromático tal como el benceno, tolueno. Estos solventes pueden usarse solos o en combinación de más de dos tipos de solvente.

[Procedimiento F]

El compuesto (I') puede producirse permitiendo que el Compuesto (I) en donde R es un grupo protector se someta a una reacción de desprotección que es un método conocido o una manera similar a un método conocido. Por ejemplo, el Compuesto (I') el puede ser producido tratando el compuesto (I) en donde R es grupo tritilo con una condición ácida o permitiendo al que la hidrogenólisis eliminar el grupo tritilo. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido orgánico tal como el ácido fórmico, ácido acético, etc., un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, etc. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte como un alcohol, un éter (por ejemplo tetrahidrofurano etc.), etc. La temperatura de reacción normalmente es de 0°C a 100°C.

[Procedimiento G]

El procedimiento es un procedimiento en el cual el Compuesto racémico (I') es dividido a ópticamente en compuestos activos (I"). El compuesto (I") puede obtenerse permitiendo que el Compuesto (I') se someta a una resolución óptica conocida o

878
559

de una manera similar a una resolución óptica conocida. Los ejemplos del método de resolución óptica incluyen un método de cromatografía líquida que usa columna quiral, método de sal diastereómero que usa un ácido ópticamente activo o una base ópticamente activa, etc.

Cuando el compuesto deseado es obtenido en forma libre, el compuesto puede convertirse a una sal de una manera convencional. Cuando el compuesto deseado se obtiene en una forma de sal, el compuesto puede convertirse a la forma libre por medio de una manera convencional. Los compuestos (I), (I') y (I") así obtenidos puede ser aislados de la mezcla de reacción y purificados por un procedimiento conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con solvente, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía, etc.

En las reacciones anteriores, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo cada uno de los cuales no está involucrado en la reacción, en el compuesto o una sal del mismo que está por reaccionar puede protegerse. La protección con un grupo protector y la desprotección puede llevarse a cabo por medio de una manera conocida.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen, por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), un fenilcarbonilo, un alquilo C_{1-6}, ejemplo oxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, etc.), feniloxicarbonilo, un aralquiloxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-alquiloxi C_{1-4}-carbonilo tal como benciloxicarbonilo, etc.). tritilo, ftaloilo o N,N-dimetilaminometileno, etc. cada uno de los cuales puede ser sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, iodo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 3.

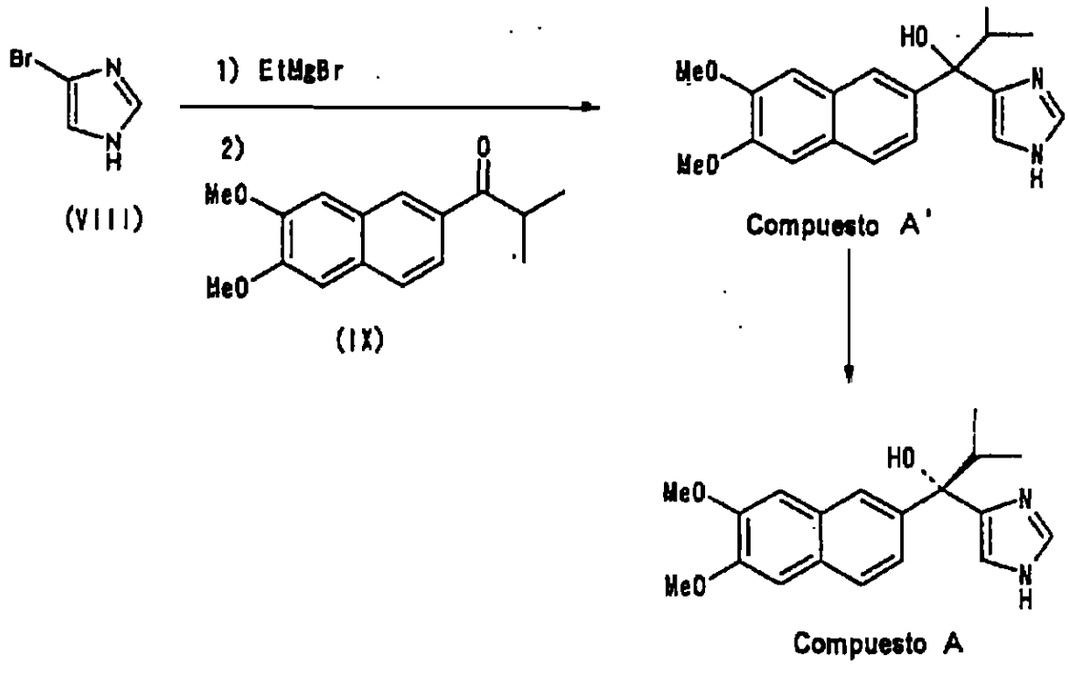
Los ejemplos del grupo protector de un grupo carboxilo por ejemplo, incluyen un alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.) fenilo, tritilo o sililo, etc., cada uno de los cuales puede sustituirse. Los ejemplos de sustituyente incluyen, un átomo halógeno, (por ejemplo flúor, cloro, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.) fenilo, un aralquilo C_{1-6} (por ejemplo un fenil-alquilo C_{1-4} tal como bencilo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), feniloxicarbonilo, benzoilo, un (aralquiloxi C_{7-10})carbonilo (por ejemplo, un fenil-alquiloxiC_{1-4}-carbonilo como benciloxicarbonilo, etc.), piranilo, furanilo o

sililo, etc. cada uno de los cuales puede ser sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.), un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo etc.), fenilo un aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-C_{1-4} alquilo como bencilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 4.

La reacción de desprotección se lleva a cabo por medio de una modalidad conocida o de una manera similar. Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen una manera de tratamiénto con, por ejemplo, ácido, base, reducción, rayo ultravioleta, hidracina, fenil hidracina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, etc.,

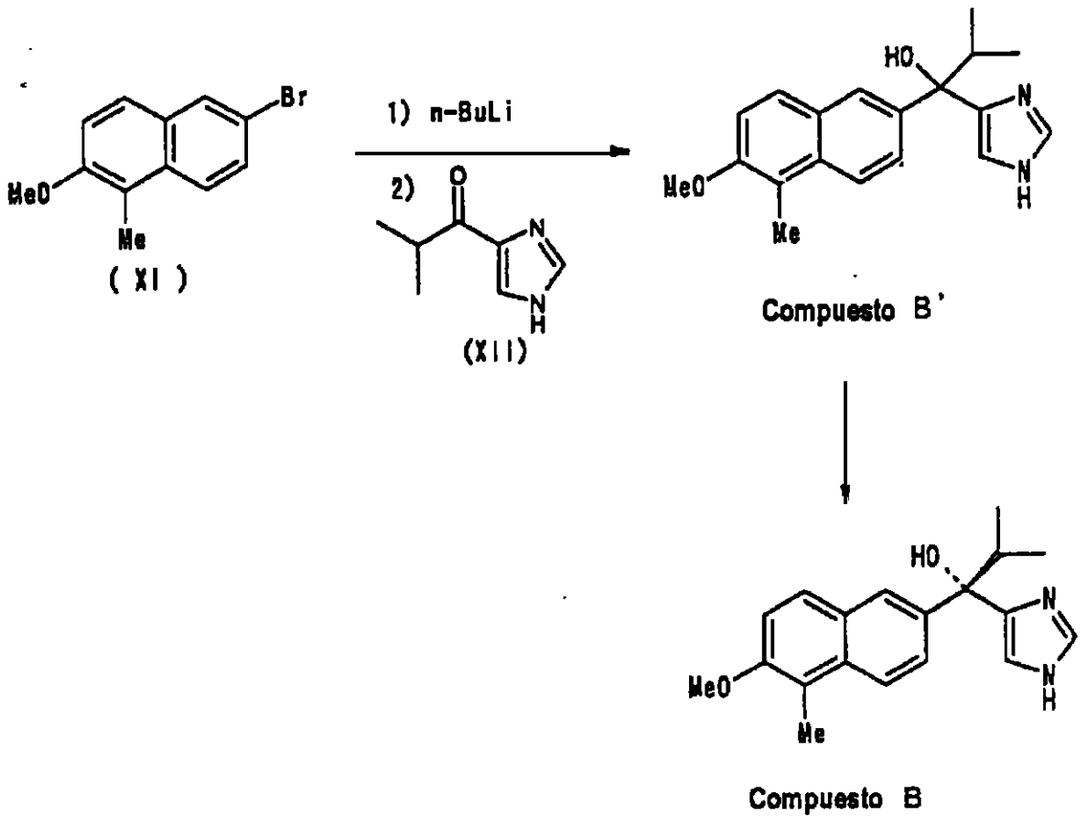
Por ejemplo, el compuesto A puede ser producido por medio de la siguiente manera.



[en donde cada símbolo posee el mismo significado que el definido precedentemente]

El compuesto (VIII) se trata con 2 a 5 equivalentes de bromuro de etil-magnesio en un solvente inerte (por ejemplo, THF, dietil éter) para dar un reactivo de Grignard de imidazol. El producto obtenido se hace reaccionar con con el Compuesto (IX) en el mismo solvente para dar el Compuesto (A'). El compuesto (A') también puede ser producido convirtiendo el Compuesto (VIII) a una sal de litio del compuesto imidazol tratando con t-butil-litio y luego hacer reaccionar la sal de litio con el Compuesto (XI). El compuesto A puede ser obtenido permitiendo que el Compuesto A' se someta a la resolución óptica usando la columna quiral (por ejemplo, CHIRALPAK AD, fabricada por las industrias químicas "Daicel, Ltd."). El compuesto A también puede se obtenido por convertir Compuesto A' a una sal de diastereómero con un ácido ópticamente activo, seguido por utilizar la diferencia de solubilidad.

Por ejemplo, el compuesto B puede producirse por medio de la siguiente manera.



(XI)

(XII)

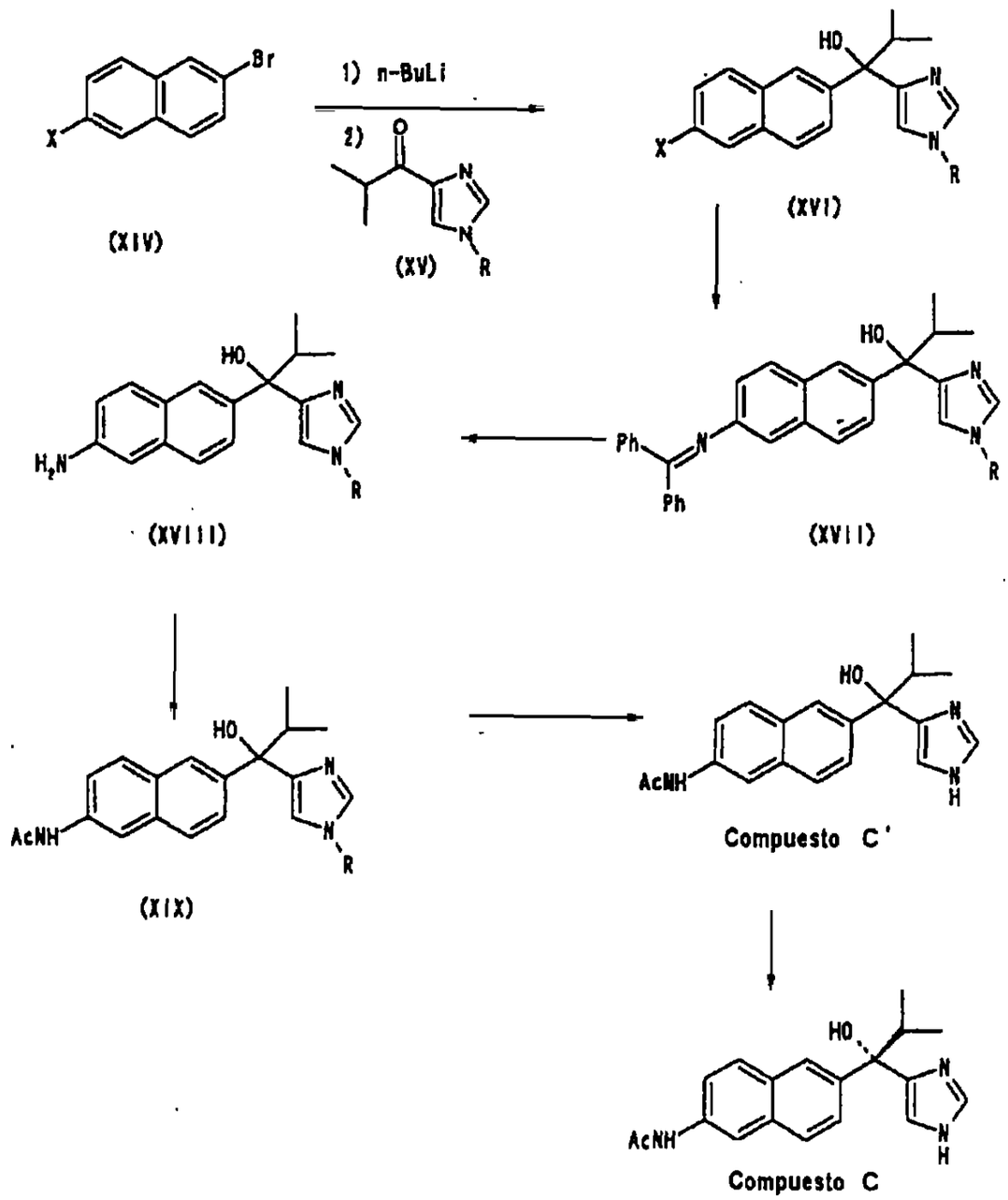
Compuesto B'

Compuesto B

[en donde n-BuLi es el n-butil-litio].

El compuesto (XI) se hace reaccionar con un alquil-litio (por ejemplo n-butil-litio), para producir una sal de litio. La sal de litio se hace reaccionar con el Compuesto (XII) para dar Compuesto B'. La cantidad del alquil-litio usada en la reacción está en el rango de 1 a 2 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalente. La temperatura de reacción está en el rango de -80°C a 0° C, preferentemente -80 °C a -20 °C. Como el solvente de reacción, THF, etc., es preferible. El compuesto B puede obtenerse de Compuesto B' por una manera similar a la resolución óptica de Compuesto A'.

Por ejemplo, el compuesto C puede sintetizarse por el método siguiente.



[en donde Ac es un grupo acetilo, Ph es un grupo fenilo, y los

otros símbolos poseen los significados indicados precedentemente}.

El compuesto (XI) se hace reaccionar con un alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio) para dar una sal de litio, y la sal de litio se hace reaccionar con el Compuesto (XV) para dar el Compuesto (XVI). La cantidad del alquil-litio usada en la reacción es de 1 a 2 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalente. Como el solvente, el THF, etc. es preferible.

El compuesto (XVI) puede convertirse en Compuesto (XVII) y el compuesto (XVIII) por medio de un método descripto en la literatura (Buchwald y col., "Tetraedron Letters", Vol. 38, pág. 6367-6370, 1997). El compuesto C' puede obtenerse por la acetilación de Compuesto (XVIII), seguida por desprotección de un grupo protector. El compuesto C puede obtenerse de Compuesto C' por una modalidad similar a la resolución óptica de Compuesto A'.

Cada uno de los Compuestos A, B y C pueden obtenerse como cristales estables permitiendo formar una sal con un ácido. La sal tiene una solubilidad en el agua y una absorbabilidad, cada una de solubilidad y absorbabilidad es superior que la de forma libre. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido orgánico tal como el ácido fumárico, ácido oxálico, ácido málico, etc., y entre éstos, es ácido fumárico es preferible.

Los compuestos A, B y C pueden resolverse eficazmente en sus enantiómeros usando la columna quiral (por ejemplo CHIRALPAK

AD, fabricada por las industrias químicaa "Daicel Ltd."). Estos compuestos también pueden resolverse permitiendo formar una sal del diastereómero con un ácido ópticamente activo, seguido por utilizar la diferencia de solubilidad.

Los compuestos (I) A, B y C (denominado de aquí en adelante el compuesto de la presente invención) tiene efecto superior como medicina, y sobre todo tiene una actividad inhibitoria superior de liasa $C_{17,20}$ esteroide. El compuesto de la presente invención es menos tóxico y posee pequeños efectos secundarios adversos. El compuesto de la presente invención es útil para prevenir y tratar un mamífero (por ejemplo, humanos, bovinos, equinos, porcinos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, etc., especialmente humanos) que sufre diversas enfermedades tales como (1) cáncer primario o tumor maligno (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pecho, cáncer de ovario, etc.), y sus metástasis y recurrencias, (2) diversos síntomas acompañados con estos cáneres (por ejemplo, dolor, caquexia, etc.), (3) hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma de útero, adenomiosis de útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc.

Mientras el compuesto de la presente invención posee un efecto superior cuando es usado solo, el efecto puede promoverse usando el compuesto de la presente invención en combinación con otros medicamentos y remedios. Los ejemplos del medicamento y

remedio, incluyen, por ejemplo, hormonas sexuales, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumor, alcaloides de plantas, inmunoterapias, etc., pero están limitados a éstos.

Los Ejemplos del agente relacionado con hormona incluyen, por ejemplo, Fosfestrol, Dietilstilbestrol, clorotrianisene, acetato de Medroxiprogesterona, acetato de Megestrol, acetato Clormadinona, acetato de Ciproterona, Danazol, Alilestrenol, Gestrinona, Mepartricina, Raloxifeno, Ormeloxifeno, Levormeloxifeno, los ejemplo del antiestrógenos (por ejemplo, Tamoxifen, Toremifeno, etc.), la píldora anticonceptiva, Mepitiostano, Testolactona, Aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo el acetato de Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, etc.), antagonistas de LH-RH (por ejemplo, Ganirelix, Cetrorelix, Abarelix, etc.), Droloxifeno, Epitiostanol, sulfonato de Etinilestradiol, los inhibidores de aromatasa, (por ejemplo, Fadrozol, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Vorozol, Formestano, etc.), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida, etc.), inhibidores 5 α-reductasa (por ejemplo. Finasteride, Epristeride, etc.), hormonas adrenocorticales (por ejemplo, Cortisol, Dexametasona, Prednisolona, Betametasona, Triamcinclona, etc.), inhibidores de síntesis de andrógeno (por ejemplo, Abiraterona, etc.), Retinoide y agentes supresores de metabolismo de Retinoide (por ejemplo, Liarozol, etc.), etc.

Los ejemplos de los agentes de alquilación incluyen, por

ejemplo, mostaza de nitrógeno, hidrocloruro N-óxido nitrógeno mostaza, Clorambucil, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Thiotepa, Carboquona, tosilato de Improsulfan, Busulfan, Nimustina, Mitobronitol, Melfalan, Dacarbazina, Ranimustina, Estramustina fosfato de sodio, Trietilenmelamina, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Pipobroman, Etoglucid, Carboplatina, Cisplatina, Miboplatina, Nedaplatina, Oxaliplatina, Altretamina, Ambamustina, cloruro de Dibrospidio, Fotemustina, Prednimustina, Pumitepa, Ribomuctin, Temozolomida, Treosulfan, Trofosfamida, Zinostatin stimalamer, Adozelesin, Cistemustina, Bizelesin, etc.

Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, por ejemplo, Mercaptopurina, 6-Mercaptopurina ribosida, Tioinosina, Metotrexato, Enocitabina, Citarabina, Citarabina octosfato, hidrocloruro de Ancitabina, análogos 5-FU (por ejemplo, Fluorouracil, Tegafur, UFT, Doxifluridina, Carmofur, Galocitabina, Emitefur, etc.), Aminopterina, Leucovorin calcio, Tabloid, Butocin, folinato de calcio, levofolinato de calcio, Cladribina, Fludarabina, Gemcitabina, Hidroxicarbamida, Pentostatin, Piritrexim, Idoxuridina, Mitoguazona, Tiazofurin, etc.,

Los ejemplos de antibióticos antitumor incluye, por ejemplo, Actinomicina D, Actinomicina C, Mitomicina C, Cromomycina A3, hidrocloruro de Bleomicina, sulfato de Bleomicina, sulfato de Peplomicina, hidrocloruro de Daunorubicina, hidrocloruro de Doxorubicina, hidrocloruro de

Aclarubicin, hidrocloruro de Pirarubicin, hidrocloruro de Epirubicina. Neocarzinostatina, Mitramicina, Sarkomicina, Carzinofilina, Mitotano, hidroclorudo de Zorubicina, hidrocloruro de Mitoxantrona, hidrocloruro de Idarubicina, etc.

Los ejemplos del alcaloide de planta incluyen, por ejemplo, Etoposida, fosfato de Etoposida, sulfato de Vinblastina, sulfato de Vincristina, sulfato de Vindesina, Teniposida, Paclitaxel, Vinorelbina, etc.,,

Los ejemplos de la inmunoterapia (BRM) incluyen, por ejemplo, Picibanil, Krestin, Sizofiran, Lentinan, Ubenimex, Interferones, Interleuquinas, factor estimulante de colonia de Macrófago, factor estimulante de colonia de Granulocitos, Eritropoietina, Linfotoxina, vacuna BCG, Corynebacterium parvum, Levamisol, Polisacárido-K, Procodazol, etc.,

Otros: L-asparaginasa, Aceglatona, hidrocloruro de Procarbazina, Protoporfirina, Hematoporfirina, Inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, Irinotecan, Topotecan, etc.), Inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, Sobuzoxano, etc.), promotor de diferenciación (por ejemplo, Retinoide, Vitamina D, etc.), inhibidor de factor de proliferación (por ejemplo, Suramin, etc.), Anticuerpos (por ejemplo, Herceptin, etc.), inhibidores de Angiogénesis, α-divisor (por ejemplo, hidrocloruro de Tamsulosin, etc.), inhibidores de quinasa tirosina, etc.

Otras terapias distintas a las quimioterapias, tales como

una operación que incluye orquidectomía, termoterapia, radioterapia, etc., pueden realizarse junto con la administración del Compuesto (I).

Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen a varios vehículos orgánicos o inorgánicos que se usan como un ingrediente farmacéutico. Exipientes, lubricantes, aglomerantes, desintegradores, espesantes pueden usarse para las preparaciones sólidas; solventes, dispersantes, agentes de solbilización, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, agentes suavizantes, etc. pueden ser usados para preparaciones líquidas. Si es necesario, aditivos como conservantes, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes de endulzado, etc., pueden usarse. Los ejemplos de exipientes preferibles incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-mannitol, almidón, ácido silícico anhidro ligero, celulosa cristalina, etc. Los ejemplos del lubricante preferible incluyen, por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, etc. Los ejemplos de aglomerante preferible incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil pirrolidona, etc. Los ejemplos del desintegrador preferible incluyen, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, crosscarmelosa sodio, carboximetil almidón sodio, etc. Los ejemplos del espesante

preferible incluyen, por ejemplo, gomas naturales, derivados celulosos, polímeros de ácido acrílico, etc. Los ejemplos del solvente preferible incluyen, por ejemplo, agua para la inyección, alcohol, propilénglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, etc. Los ejemplos del dispersante preferible incluyen, por ejemplo, Tween 80, HCO 60, polietilén glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc. Los ejemplos del agente de solbilización preferible incluyen, por ejemplo, polietilen glicol, propilénglicol, D-manitol, benzoato del bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato de sodio, etc. Los ejemplos del agente de suspensión preferible incluyen, por ejemplo, agentes tensioactivos como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monostearato de glicerina, etc.; por ejemplo, polímero hidrófilo, tal como polivinilalcohol, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. Los ejemplos del agente isotónico preferible incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, etc. Los ejemplos del agente amortiguador preferible incluyen, por ejemplo, solución amortiguadora como la sal del ácido fosfórico, sal del ácido acético, carbonato, sal de ácido cítrico, etc. Los ejemplos del agente suavizante preferible incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, etc. Los ejemplos del

conservante preferible incluyen, por ejemplo, paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, fenetilalcohol, ácido sórbico, ácido deshidroacético, etc. Los ejemplos del antioxidante preferible incluyen, por ejemplo, sal de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, etc.

La preparación farmacéutica de la presente invención puede fabricarse de una manera usual. La proporción del compuesto de la presente invención contenido en una preparación farmacéutica normalmente es de 0,1 a 100% (p/p). Los ejemplos de la modalidad de realización de la preparación farmacéutica son los siguientes:

(1) las tabletas, polvo, gránulos, cápsulas:

Estas preparaciones pueden prepararse agregando, por ejemplo, exipientes, desintegradores, aglomerantes o lubricantes, etc., para el Compuesto (I), moldeando por compresión la mezcla y, si es necesario, recubrir para enmascarar el sabor, para disolución entérica o de liberación prolongada.

(2) inyecciones:

Estas preparaciones pueden prepararse disolviendo el compuesto de la presente invención en la inyección acuosa junto con, por ejemplo, dispersantes, conservantes, agentes isotónicos, etc., o disolviendo, dispersando o emulsionando el compuesto de la presente invención en un aceite vegetal tal como el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de

algodón, aceite de maíz, etc., o propilenglicol, etc., para producir una inyección aceitosa.

(3) supositorios:

Estas preparaciones pueden producirse preparando una composición líquida que contiene el Compuesto (I) que puede ser aceitoso, similar a sólido acuoso o similar a semisólido acuoso. Los ejemplos de la base aceitosa usada para la composición incluye, por ejemplo, éster triglicerina de ácido graso de cadena larga (por ejemplo, manteca de cacao, "witepsols", etc.), ácido graso de cadena media (por ejemplo, "migriols", etc.), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, etc.), etc. Los ejemplos de la base de gel acuosa incluyen, por ejemplo, goma natural, derivado de celulosa, polímero de vinilo, polímero del ácido acrílico, etc. El volumen del compuesto de la presente invención en esta preparación normalmente es desde 0,01 hasta 50%, aunque varía dependiendo del tipo de preparación farmacéutica.

La relación del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica anterior, varía dependiendo del compuesto usado, tipo de animal a cual el compuesto se administra, número de veces de administración, etc. La dosis diaria del compuesto de la presente invención, por ejemplo, para humanos adultos que padecen tumores sólidos (un paciente sufriendo de, por ejemplo, cáncer de próstata), es normalmente desde aproximadamente 0,001 hasta 500mg/kg de peso,

preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 40mg/kg de peso, más preferentemente desde aproximadamente 0,3 hasta 5mg/kg de peso. Cuando el compuesto de la presente invención es administrado de manera no oral o cuando se administra en combinación con otro agente anticáncer, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad menor a la expresada precedentemente. Una dosis del compuesto de la presente invención administrada realmente la decide un doctor tomando en consideración, el tipo de compuesto, tipo de preparación farmacéutica, edad del paciente, peso del cuerpo, sexo, grado de enfermedad, vía de administración, término de administración y su intervalo, etc., y la dosis puede ser cambiada por un doctor.

La preparación farmacéutica puede administrarse oralmente o parenteralmente. Los ejemplos de la administración parenteral incluyen intravenoso, intramuscular, hipodérmico, intranasal, intradermal, instilación, intracerebral, intrarectal, intravaginal e intraperitoneal, etc.

El término de administración y el intervalo de administración mencionado precedentemente varía, dependiendo de las diversas condiciones y es decidido por un doctor. Como la administración, puede mencionarse la administración dividida, administración diaria, administración intermitente, terapia de administración de dosis fuerte para abreviar el término, administración repetida, etc. Es preferible administrar el

compuesto, por ejemplo, una vez a varias veces por día (sobre todo dos o tres veces por día). Es posible administrar el compuesto de una vez a varias veces por día cuando la administración es oral. También es posible administrar el compuesto como una preparación de liberación prolongada. También es posible adiministrar al compuesto por infusión de goteo intravenosa durante un tiempo prolongado.

[Modalidades de realización de la invención]

La presente invención se describe a continuación en mayore detalle por medio de los siguientes ejemplos, preparaciones farmacéuticas y Ejemplos experimentales, pero éstos se describen meramente como ejemplos y no se pretende que éstos limiten la presente invención. Los significados de los símbolos abreviados siguientes son los siguientes. s: singulete, d: duplete, t: triplete, q: cuartete, dd: doble duplete, dt: doble triplete, m,: multiplete, br,: ancho, J: acoplamiento constante, temperatura ambiente: 0~30°C:, DMF: Dimetilformamida, THF,: tetrahidrofurano.

[Ejemplo]

Ejemplo de referencia 1

Producción de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano: 111 mL) se agregó despacio a una solución de 6-bromo-2-terc butildimetilsililoxinaftaleno (60,0 g) en THF (600 mL) a -70 °C

y la mezcla se agitó por 30 min. Una solución de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilcarboxaldehído (52,1 g) en THF (200mL) se agregó a la mezcla. Después de ser agitada por 30 min a -70 °C, la reacción se detuvo con el agua. La capa orgánica fue separada y la capa de agua era extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (79,5 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,23 (6H; s); 0,75 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,02 (9H; s); 2,45-2,59 (1H; m); 3,66 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,04 (1H; dd; J=2,4; 8,8 Hz); 7,11-7,16 (6H; m); 7,30-7,34 (11H; m); 7,49 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,60 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,68 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,94 (1H; s).

IR (KBR): 3158, 2955, 2930, 1601, 1493, 1480, 1445, 1260, 843 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 2

Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)propil)-2-naftol

Una solución de fluoruro del tetrabutilamonio en THF (1 M, 100 mL) se agregó a una solución de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (35,0 g) en THF (100 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 h. El solvente fue evaporado, y se agregó el agua al residuo. El precipitado se

filtró, se lavó con dietil éter y agua para dar el compuesto del título (28,3 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,27-2,71 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,05-7,17 (7H; m); 7,31-7,38 (11H; m); 7,48 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,58 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,67 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,85 (1H; s).

IR (KBR): 3598; 2965; 1603; 1445; 1250; 1223; 1171; 760; 748; 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 3

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo

El anhídrido trifluorometansulfónico (9,1 mL) se agregó por gotas a una solución de 6-(1-hidroxi-2metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftol (27,0 g) en piridina (200 mL) a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó por 1 h a 0°C y fue diluida con el agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna de la gel de sílice (eluyente; acetato de etilo-hexano = 1:1). La cristalización del diisopropil éter dio el compuesto del título (29,6 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96(3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,72 (1H; br s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,17 (6H; m); 7,30-7,35 (11H; m); 7,65 (1H; dd; J=1,7; 8,6 Hz); 7,70 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H;

d; J=9,0 Hz); 8,11 (1H; s).

IR (KBr): 3164, 2965, 1431, 1412, 1242, 1211, 1142, 909, 897, 748, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 4

Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo

Una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g), cianuro de zinc (240 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (196 mg) en DMF (20mL) se agitó a las 80 °C por 4 h. Después de enfriarse, se agregó 5% hidróxido de amonio acuoso a la mezcla y fue extraído con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano-THF = 1:1). La cristalización del THF-hexano dio el compuesto del título (1,60g) como un polvo castaño pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,47T2,60 (1H; m); 3,76 (1H; s); 6,82 (1H; s); 7,09-7,16 (6H; m); 7,30-7,37 (10H; m); 7,57 (1H; dd; J=1,5; 8,6 Hz); 7,68 (1H; dd; J=1,7; 8,8 Hz); 7,79 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,12 (1H; s); 8,17 (1H; s)

IR (KBr): 3253, 2969, 2224; 1493, 1447, 1171, 747, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 5

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-

2-naftonitrilo

Una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo (1,40 g) y cloruro de piridinio (606 mg) en metanol-$CHCl_3$ (1:1, 8 mL) fue calentado a 60 °C por 2 h. La mezcla de la reacción fue neutralizada con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se concentró. El residuo se extrajo con etanol, y el extracto fue purificado por la cromatografía de la gel de sílice (eluyente; diclorometano:MeOH=30:1 → 10:1). La cristalización del acetato de etilo dio el compuesto del título (737 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3 H; d; J=6,8 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 7,03 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,53 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,58 (1H; dd; J=1,7; 8,6 Hz); 7,75 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,92 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,12 (1H; s); 8,19 (1H; s).

IR (KBr): 3250, 2980, 2230, 1346, 1242, 1113, 1034, 1019, 895, 822 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 6

Producción de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-5-cloro-2-naftil)-2-Metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el ejemplo de Referencia 1, la reacción se llevó a cabo usando 1-cloro-6-bromo-2-terc-butildimetilsililoxinaftaleno (13,5 g) para dar el compuesto del título (17,3 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.25 (6H; s); 0,74 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H;

d; J=6,6 Hz); 1,07 (9H; s); 2,45-2,59 (1H; m); 3,70 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,07-7,16 (7H; m); 7,29-7,34 (10H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,61 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,99 (1H; d; J=1,8 Hz); 8,07 (1H; d; J=8,8 Hz).

IR (KBr): 3155, 2957, 1599, 1474, 1360, 1252, 1020, 964, 841, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 7

Producción de 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftol

En una manera similar a la descripta en la Referencia ejemplo 2, la reacción se llevó a cabo usando 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-5-cloro-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (12,5 g) para dar el compuesto del título (9,3 g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) + CD_3OD) δ: 0,73 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,97 (3 H; d; J=6,6 Hz); 2,482,61 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,4 Hz); 6,90 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,12-7,17 (6H; m); 7,31-7,47 (12H; m); 7,85 (1H; s); 7,94 (1H; d; J=9.2 Hz).

IR (KBr): 3533, 2971, 1485, 1350, 1310, 1001, 758, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 8

Producción de trifluorometansulfonato de 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftilo

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 3, la reacción se llevó a cabo usando 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-

il)propil)2-naftol (8,8 g) para dar el compuesto del título (10,2 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,48-2,61 (1H; m); 3,75 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,30-7,37 (10H; m); 7,40 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,75 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,81 (1H; d; J=9,2 Hz); 8,15 (1H; d; J=1,8 Hz); 8,19 (1H; d; J=8,8 Hz).

IR (KBr): 3194, 2965, 1422, 1221, 1134, 828, 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 9

Producción de metil 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 8-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 1-cloro-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftilo (3,0 g) para dar el compuesto del título (2,3 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,0 Hz); 2,44-2,61 (1H; m); 3,79 (1H; s); 3,98 (3H; s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,09-7,14 (6H; m); 7,31-7,38 (10H; m); 7,70 (1H; dd; J=1,8; 9,0 Hz); 7,75 (s; 2H); 8,09 (1H; d; J=1,4 Hz); 8,34 (1H; d; J=9,2 Hz).

IR (KBr): 3162, 1732, 1240, 1012, 747, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 10

Producción de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-5-metil-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 1, la reacción se llevó a cabo usando 6-bromo-2-terc-butildimetilsililoxi-1-metilnaftaleno (17,0 g) para dar el compuesto del título (21,6 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,22 (6H; s); 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,05 (9H; s); 2,50 (3H; s); 3,64 (1H; s); 6,80(1H; d; J=1,2 Hz); 7,03(1H; d; J=8,8 Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,28-7,34 (10H; m); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,56 (1H; dd; J=1,8; 9,0 Hz); 7,81 (1H; d; hz de J=9,0); 7,92 (1H; d; J=1,8 Hz).

IR (KBr): 3200; 2961; 1472; 1242; 839; 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 11

Producción 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1-metil-2-naftol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 2, la reacción se llevó a cabo usando 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-5-metil-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (20g) para dar el compuesto del título (15,6 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,69 (1H; d; J=6,6 Hz); 1,03 (1H; d; J=6,6 Hz); 2,30-2,43 (1H; m); 2,43 (3H; s); 3,89 (1H; s); 6,04 (1H; d; J=8,8 Hz); 6,49 (1H; d; J=8,8 Hz); 6,85-6,93 (2H; m); 7,21-7,25 (6H; m); 7,37-7,48 (10H; m); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,56 (1H; d; J=1,0 Hz).

IR (KBr): 3511, 2976, 1485, 1445, 1348, 1169, 1001, 758, 702

cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 12

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1-metil-2-naftilo

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 3, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1-metil-2-naftol (14 g) para producir de esta manera el compuesto indicado en el título (10,7 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,48-2,63 (1H; m); 2,67 (3H; s); 3,70 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,29-7,35 (11H; m); 7,69-7,74(2H; m); 7,95(1H; d; J=8,8 Hz); 8,07 (1H; d; J=1,8 Hz).

IR (KBr): 3208; 2973; 1408; 1219; 1140; 897; 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 13

Producción de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1-metil-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 8-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1metil-2-naftilo (6,0 g) para dar el compuesto del título (4,2 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,76 (3H; d; J=6,0 Hz); 2,48-2,62 (1H; m); 2,91 (3H; s); 3,74 (1H; s); 3,94 (3H; s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,30-7,34 (10H; m);

7,64-7,70 (2H; m); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,02 (1H; d; J=1,4 Hz); 8,08 (1H; d; J=9,2 Hz).

IR (KBr): 3162, 2969, 1719, 1445, 1240, 1173, 747, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 14

Producción de 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-7-metil-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 1, la reacción se llevó a cabo usando 6-bromo-2-terc-butildimetilsililoxi-3-metil-naftaleno (14,5 g) para dar el compuesto del título (19,2 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,27 (6H; s); 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,94 (3 H; d; J=6,6 Hz); 1,05 (9H; s); 2,35 (3H; s); 2,45-2,58 (1H; m); 3,67 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,06 (1H; s); 7,11-7,15 (6H; m); 7,30-7,7,33 (10H; m); 7,44 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,53-7,57 (2H; m); 7,86 (1H; s).

IR (KBr): 3198, 1472, 1445, 1250, 1163, 1124, 914, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 15

Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 2, la reacción se llevó a cabo usando 1-(6-terc-butildimetilsililoxi-7-metil-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (18,5 g) para dar el compuesto del título (14,9 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ: 0,61 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,71 (3H; d; J=6,6Hz);

2,27 (3H; s); 2,54-2,64 (1H; m); 5,04 (1H; s); 6,83 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,03-7,08 (6H; m); 7,29 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,33-7,41 (10H; m); 7,45-7,50 (2H; m); 7,69 (1H; dd; J=1,4; 8,8 Hz); 7,84 (1H; s).

IR (KBr): 3603, 2966, 1670, 1447, 1244, 1159, 760, 748, 704 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 16

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftilo

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 3, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftol (14,0g) para dar el compuesto del título (12,9 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,96 (3H; d; J=7,0 Hz); 2,46-2,59 (1H; m); 2,51 (3H; s); 3,72 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,29-7,36 (10H; m); 7,56 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,67-7,73 (3H; m); 8,02 (1H; s).

IR (KBr): 3219; 2966; 1408; 1215; 1140; 1055; 895; 748; 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 17

Producción de metil 6-(1-hidroxilo-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol4-il)propil)-3-metil-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 8-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftilo (9,0 g) para dar el compuesto del

título (6,8 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,45-2,59 (1H; m); 2,71 (3H; s); 3,73 (1H; s); 3,94 (3H; s); 6,80 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,29-7,36 (10H; m); 7,54 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,59 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,96 (1H; s); 8,44 (1H; s).

IR (KBr): 3223, 2968, 1724, 1445, 1283, 1267, 748, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 18

Producción de (6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 1, la reacción se llevó a cabo usando 6-bromo-2-terc-butildimetilsililoxinaftaleno (50,0 g) y 4-formil-1-tritil-1H-imidazol (38,6 g) para dar el compuesto del título (49,8 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,23 (6H; s); 1,01 (9H; s); 3,91 (br s; 1H); 5,88 (1H; d; J=3,0 Hz); 6,63 (1H; s); 7,01-7,14 (8H; m); 7,25-7,33 (9H; m); 7,39-7,44 (2H; m); 7,58-7,68 (2H; m); 7,78 (1H; s).

IR (KBr): 3196, 2955, 1607, 1483, 1277, 1159, 831 775, 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 19

Producción de (6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil) (1-tritil-1H-imidazol-4il)metanona

A una solución de (6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil) (1-tritil1H-imidazol-4-il)metanol (49,0 g) en diclorometano(400

mL) se agregó MnO_2 (150 g) y la mezcla se agitó por 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue filtrada y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (45,3 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,26 (6H; s); 1,02 (9H; s); 7,08-7,22 (8H; m); 7,33-7,40 (9H; m); 7,57 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,72 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,21 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 8,94 (1H; s).

IR (KBr): 2930; 1622; 1474; 1263; 1182; 891; 700 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 20

Producción de (6-hidroxi-2naftil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanona

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 2, la reacción se llevó a cabo usando (6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanona (21,5 g) para dar el compuesto del título (16,8 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 7,13-7,23 (8H; m); 7,36-7,42 (9H; m); 7,63-7,70 (3H; m); 7,77 (1H; d; J=9,6 Hz); 8,02 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 8,61 (1H; s).

IR (KBr): 3360, 3057, 1618, 1475, 1182, 1173, 768, 754, 706 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 21

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]2-naftilo

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de

Referencia 3, la reacción se llevó a cabo usando (6-hidroxi-2-naftil)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanona (15,0 g) para dar el compuesto del título (18,6 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,15-7,22 (6H; m); 7,31-7,44 (10H; m); 7,58 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,78 (1H; d; J=2,2 Hz); 7,83 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,93 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,06 (1H; d; J=9,0 HZ); 8,38 (1H; dd; J=1,4; 8,6 Hz); 9,08 (1H; s).

IR (KBr): 3063; 1645; 1512; 1404; 1219; 1173; 1140; 905; 748; 702 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 22

Producción de metil 6-[(1-tritil-1H-imidazol- 4il)carbonil]-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 8-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftilo (8,0 g) para dar el compuesto del título (18,6 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,99 (3H; s); 7,15-7,22 (6H; m); 7,357,40 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,99-8,04 (2H; m); 8,10 (1H; dd; J=1,4; 8,8 Hz); 8,31 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 8,63 (1H; s); 9,00 (1H; s).

IR (KBr) 2951, 1722, 1512, 1279, 1240, 1169, 750 cm^{-1}.

Ejemplo de referencia 23

Producción de N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-

il)carbonil]-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 9-(i), la reacción se llevó a cabo usando metil 6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftoato (4,0 g) para dar el compuesto del título (3,38 g) como un polvo amarillo pálido. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,06 (3H; d; J=5,0 Hz); 6,48 (1H; d; J=5,0 Hz); 7,14-7,22 (6H; m); 7,367,40 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,80-7,87 (2H; m); 7,91-8,01 (2H; m); 8,25-8,30 (2H; m); 8,96 (1H; s).

IR (KBr): 3452, 3128, 1672, 1514, 1242, 1175, 748, 702 cm^{-1}.

Ejemplo 1

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]- 2-naftilo (2,0 g), ácido fenilborónico (446 mg), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (115 mg) y cloruro de litio (259 mg) se disolvieron en dimetoxietano (DME, 20 mL). Se agregó Na_2CO_3 acuoso (2M, 4,5mL) a la mezcla, y la totalidad fue calentada en 80°C por 20h. El agua fue agregada, la mezcla se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente, hexano:THF=2:1) para dar compuesto de título (1,50g

titulado) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,49-2,63 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,11-7,17 (6H; m); 7,31-7,39 (12H; m); 7,44-7,51 (2H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,8; 8,0 Hz); 7,69 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,73 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,99 (1H; s); 8,05 (1H; s).

IR (KBr): 3200, 2967, 1491, 1470, 1445, 1142, 1015, 872, 820, 754 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-fenil-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,30 g) para dar el compuesto del título (629 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) + CD_3OD) δ: 0,83 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,03 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 7,02 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,33-7,52 (4H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,69-7,75 (3 H; m); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,90 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,00 (1H; s); 8,03 (1H; s), IR (KBr): 3401; 3241; 2973; 1393; 1017; 980; 897; 829; 756 cm^{-1}.

Ejemplo 2

Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Trifluorometansulfonato de 6-[1-Hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g), 2-(tributilestannil)furano (1,26 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (115mg) y cloruro de litio (259 mg) se disolvieron en DMF (10 mL) y fueron calentados a 80°C por 4h. La mezcla de la reacción fue diluída con agua, extraída con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=4:1) y se cristalizó desde el acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,48g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,51 (1H; dd; J=1,8;3,4 Hz); 6,73 (1H; d; J=3,4 Hz); 6,81 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,17 (6H; m); 7,25-7,7,34 (10H; m); 7,51 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,56 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,72 (1H; dd; J=1,7; 6,7 Hz); 7,757,82 (2H; m); 7,99 (1H; s); 7,08 (1H; s).

IR (KBr): 3237; 2973; 1169; 1013; 747; 729; 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 1-(6-(2-furil)-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-

4-il)-1-propanol (1,30 g) para dar el compuesto del título (644 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,67-2,81 (1H; m); 6,52 (1H; dd; J=1,6; 3,2 Hz); 6,76 (1H; d; J=3,2 Hz); 7,01 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,51-7,53 (2H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,74 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,83 (2H; m); 7,97 (1H; s); 8,09 (1H; s).

IR (KBr): 3248, 2971, 1381, 1013, 984, 901, 831, 810, 754 cm^{-1}.

Ejemplo 3

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 2-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (2,0 g) y 2-(tributilestannil)tiofeno (1,27 mL) para dar el compuesto del título (1,43 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,71 (1H; s); 6,81 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,09-7,17 (7H; m); 7,29-7,34 (11H; m); 7,41 (1H; dd; J=1,1; 3,7 Hz); 7,57 (1H; dd; J=1,6; 8,4 Hz); 7,71 (1H; dd; J=1,4; 8,4 Hz); 7,75 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,4; Hz); 8,00 (2H; s).

IR (KBr): 3194, 2969, 1491, 1445, 1015, 814, 756, 748, 698 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-

(2-tienil)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(2-tienil)-2-naftil-)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,20 g) para dar el compuesto del título (607 mg) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,4 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,66-2,76 (1H; m); 7,00 (1H; s); 7,11 (1H; dd; J=3,6; 5,0 Hz); 7,31 (1H; dd; J=1,0; 5,0 Hz); 7,42 (1H; dd; J=1,0; 3,6 Hz); 7,51 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,59 (1H; dd; J=2,0; 8,8 Hz); 7,72 (1H; dd; J=2,0; 8,6 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,82 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,99 (2H, s).

IR (KBr): 3551, 3110, 2973, 1017, 941, 882, 826, 810, 702 cm^{-1}.

<u>Ejemplo 4</u>

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(5-trimetilsilil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

A una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo en THF (15mL) se agregó una solución de n-butil-litio en hexano (1,6M: 2,57mL) bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó por 20 min. Una solución de trimetilsilildiazometano en THF (10% peso : 6,0 g) se agregó por gotas a la mezcla y se agitó por 90 min bajo el

enfriamiento por hielo. La mezcla de la reacción fue diluída con sol. acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina, se secó, y se concentró. El residuo fue purificado por la columna la cromatografía (eluyente; hexano:THF=1:1) y se cristalizó del acetato de etilo-hexano (1:1) para dar el compuesto del título (881mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,34 (9H; s); 0,77 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,55-2,69 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,117,16 (6H; m); 7,33-7,38 (10H; m); 7,59 (1H; dd; J=1,7; 8,9 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,78 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H; d; J=8,2 Hz); 8,00-8,02 (2H; m)

IR (KBr): 3551, 3055, 2963, 1481, 1445, 1252, 1173, 995, 841, 747, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M: 3mL) se agregó a una solución de 2-metil-1-(6-(5-trimetilsilil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol(820 mg) en THF (3mL) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h. La mezcla de la reacción fue diluída con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo era purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=4:1) y se

cristalizó del acetate de etilo - hexano para dar el compuesto del título (703 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,63-2,77 (1H; m); 6,91 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,31-7,40 (10H; m); 7,64 (1H; dd; J=1,7; 8,7 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,89 (2H; s); 8,01 (1H; s); 8,07 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3584, 3058, 2973, 1480, 1445, 1171, 992, 748, 702 cm^{-1}.

(iii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol4-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (680 mg) para dar el compuesto del título (314 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,68-2,82 (1H; m); 7,03 (1H; s); 7,53 (1H; s); 7,61 (1H; dd; J=1,7; 8,7 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87-7,91 (2H; m); 8,01 (2H; s); 8,20 (1H; s).

IR (KBr): 3117; 2969; 1134; 999; 976; 897; 816 cm^{-1}.

Ejemplo 5

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(1H-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-

il)-1-propanol

Una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo (1,0 g) y azidotrimetilestaño (770 mg) en tolueno (10 mL) se deja a reflujo por 48h. El precipitado fue recolectado por filtración, se disolvió en THF-metanol (1:1) y se concentró. El residuo era diluído con agua y se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo-THF(1:1). El extracto fue secado y concentrado. El residuo era purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:3) y se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (469 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,58-2,72 (1H; m); 6,90 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,337,38 (9H; m); 7,41 (1H; d; J=1,4 Hz); 6,65 (1H; dd; J=1,8; 8,7 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,7 Hz); 7,91 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,00-8,04 (2H; m); 8,46 (1H; s).

IR (KBr): 3389; 3057; 2967; 1493; 1445; 1157; 1140; 1015; 748; 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (400 mg) para dar el

compuesto del título (71 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,03 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,78-2,92 (1H; m); 7,30 (1H; s); 7,66 (1H; dd; J=1,2; 8,6 Hz); 7,877,95 (2H; m); 8,09-8,17 (3H; m); 8,49 (1H; s).

IR (KBr): 3140, 2973, 1497, 1441, 1356, 1252, 1140, 903, 841, 758 cm^{-1}.

Ejemplo 6

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-(6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 2-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (3,0 g) y 4-tributilestannil-1-tritil-1H-pirazol (5,48 g) para dar el compuesto del título (3,54 g) como un polvo castaño pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,4 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,45-2,59 (1H; m); 3,72 (1H; s); 6,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,35 (31H; m); 7,50 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,53 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,66-7,76 (3H; m); 7,82 (1H; s); 7,96 (1H; s); 8,05 (1H; s).

IR (KBr): 3463, 3032, 2965, 1493, 1445, 1165, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-(6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-i-propanol (3,0 g) para producir de esta manera el compuesto del título (935 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0,67 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,85 (3H; s); 2,10-2,37 (1H; m); 5,04 (1H; s); 7,01 (1H; s); 7,55 (1H; s); 7,71-7,86 (4H; m); 8,03 (2H; s); 8,16 (2H; s); 11,22 (1H; s).

IR (KBr): 3208, 2976, 1337, 1146, 1024 cm^{-1}.

Ejemplo 7

Producción de 1-1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

(i) Producción de 2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-(1tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una mezcla de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoaldehído (2,0 g), tosilmetilisocianuro (800 mg) y K_2CO_3 (1,0 g) en metanol se deja a reflujo por 2h. La mezcla de la reacción es diluída con el agua. El precipitado que se formó fue recolectado y cristalizado del THF-hexano para dar el compuesto del título (1,39 g) como el polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,75 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,48-2,61 (1H; m); 3,74 (1H; s); 6,82 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,117,15 (6H; m); 7,30-7,36 (10H; m); 7,44 (1H; s); 7,61 (1H;

dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,4; 8,4 Hz); 7,78 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,96 (1H; s); 8,04 (1H; s); 8,08 (1H, s).

IR (KBr): 3258, 2971, 1489, 1169, 1015, 828, 818, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,20 g) para dar el compuesto del título (407 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,82 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (311; d; J=6,6 Hz); 2,68-2,82 (1H; m); 7,02 (1H; s); 7,43 (1H; s); 7,52 (1H; s); 7,65 (1H; dd; J=1,4; 8,6 Hz); 7,70 (1H; dd; J=1,6; 8,4 Hz); 7,81 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,88 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,02 (el s; 2H); 8,09 (1H; s).

IR (KBr): 3227; 2971; 1138; 1028; 982; 955; 868; 818 cm^{-1}.

Ejemplo 8

Producción de metil 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoato

(i) Producción de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato

Trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (7,0 g), complejo [(1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)]dicloropaladio con el

diclorometano (441 mg) y trietilamina (2,98 mL) se disolvió en una solución mixta de DMF-metanol (1:1, 80mL) y se agitó a 60 °C por 10 h bajo la atmósfera del monóxido de carbono. Después la eliminación del solvente, el residuo era diluído con el agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (eluyente; hexano: THF=1:2) para dar el compuesto del título (5,65g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,61 (1H; m); 3,75 (1H; s); 3,97 (3H; s); 6,82 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,62 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,81 (1H; d; J=3,2 Hz); 7,85 (1H; d; J=3,2 Hz); 8,02 (1H; dd; J=1,8 Hz; 8,6 Hz); 8,07 (1H; s); 8,55 (1H; s).

IR (KBr): 3542; 2965; 1707; 1441; 1279; 1231; 747; 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de metil 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-2-naftoato

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)- 2-naftoato (1,40 g) para dar el compuesto del título (751 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,80 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69-2,82 (1H; m); 3,97 (3H; s); 7,02 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,52 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,68 (1H; dd; J=1,0; 8,4 Hz); 7,87

(2H; d; J=8;4 Hz); 8,01 (1H; dd; J=1,0; 8,4 Hz); 8,08 (1H; s); 8,55 (1H; s).

IR (KBr): 3542; 2965; 1707; 1441; 1279; 1231; 747; 700 cm^{-1}.

Ejemplo 9

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-(1hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida

A una solución de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,80 g) en THF (20 mL) se agregó el metanol (4 mL) y 4N-NaOH (20 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó por 90min, fue neutralizada con HCl conc. La mezcla se concentró, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar la mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico. A una solución de la mezcla cruda se agregó metilamina en THF (2,0 M: 3,50 mL), 1-hidroxibenzotriazol (536 mg) y el hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (671mg) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 h, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y se purificó por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) seguido por la cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,55 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (1H; d; J=7,0 Hz); 2,60-2,74 (1H; m); 3,01 (1H; d; J=4,4 Hz); 6,89 (1H; s); 7,10-7,14 (6H; m); 7,27-7,38 (10H; m); 7,65 (1H; dd; J=1,4; 8,8 Hz); 7,82-7,86 (3H; m); 8,03 (1H; s); 8,28 (1H; s).

IR (KBr): 3345, 2969, 1657, 1443, 1302, 1011, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metil-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida (1,30 g) para dar el compuesto del título (424 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,67-2,80 (1H; m); 3,00 (3H; s); 7,00 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,49 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,63 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,74-7,79 (2H; m); 7,83 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,03 (1H; s); 8,22 (1H; s).

IR (KBr): 3565, 3351, 3318, 2973, 1638, 1628, 1549, 1308, 993 cm^{-1}.

Ejemplo 10

Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-N-metoxi-2-naftamida

(i) Producción de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metoxi-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 9-(i),

una mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico se obtuvo por la reacción que usa metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,0 g). A una solución de la mezcla cruda en THF (30mL) se agregó hidrocloruro de metoxiamina (354mg), el hidroxibenzotriazol (594 mg) y hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (744 mg) bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 h, fue diluída con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y se purificó por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) seguido por la cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,90 g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,58-2,71 (1H; m); 3,95 (3H; s); 6,88 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,14 (6H; m); 7,30-7,35 (10H; m); 7,64 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,77 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 7,83 (3H; d; J=8,8 Hz); 7,85 (3H; d; J=8,8 Hz); 8,02 (1H; s); 8,25 (1H; s).

IR (KBr): 3347, 2967, 1736, 1661, 1493, 1445, 1244, 812, 745, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metoxi-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-

N-metoxi-2-naftamida (1,60 g) para dar el compuesto de título (655 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,79 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69-2,80 (1H; m); 3,84 (3H; s); 7,03 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,52 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,67 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,73-7,78 (2H; m); 7,86 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,05 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3418, 3243, 2967, 1634, 1622, 1011 cm^{-1}.

Ejemplo 11

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 2-bromo-6-(2,2-dietoxietoxi)naftaleno

Una mezcla de 6-bromo-2-naftol (25,07 g), bromoacetaldehídodietilacetal (21 mL) y K_2CO_3 (19,80 g) en DMF (100 mL) fue calentado a 110 °C por 20h. Después de la eliminación de solvente, se agregaron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue cromatografiado en el gel de sílice (eluyente hexano:acetato de etilo =10:1) seguido por la cristalización del hexano para dar el compuesto del título (15,63g) como un sólido incoloro. El compuesto del título (13,86g) fue recuperado del licor madre.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (6H; t; J=7,1 Hz); 3,57-3,89 (4H; m); 4,11 (2H; d; J=5,3 Hz); 4,90 (1H; t; J=5,3 Hz); 7,11 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,20 (1H; dd; J=8,8; 2,6 Hz); 7,45-7,68 (3H; m); 7,91 (1H;

d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 2976, 2880, 1626, 1590, 1501, 1211, 1074 cm^{-1}

(ii) Producción de 7-bromonafto[2,1-b]furano

Una solución de 2-bromo-6-(2,2-dietoxietoxi)naftaleno (13,86 g) en el tolueno (150 mL) se agregó por gotas a una mezcla de ácido polifosfórico (32g) y tolueno (150g) a 100°C con agitación vigorosa. La mezcla era dejada a reflujo por 1h. 1N-NaOH (200 mL) se agregó a la mezcla y la totalidad se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo fue cristalizado con el hexano para dar el compuesto del título (6,54 g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,24 (1H; d; J=2,2 Hz); 7,59-7,77 (3H; m); 7,78 (1H; d; J=2,2 Hz); 8,01 (1H; d; J=8,6 Hz); 8,11 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3401, 1505, 1136, 820 cm^{-1}

(iii) Producción de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol4-il) metanol

Se agregó iodometilo (0,05 mL) a la mezcla de THF (5 mL) y magnesio (en virutas, 0,719 g) con agitación. Se agregó 7-bromonafto[2,1-b]furano (6,09g) y la mezcla se deja a reflujo por 2h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y una solución de 4-formil-1-tritil-1H-imidazol (4,71g) en THF (40 mL) se agregó. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1h y fue agregado cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. Al residuo se realiza

la cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =2:1 → 1:2) para dar el compuesto del título (2,30g) como un sólido incoloro

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,81 (1H; brs); 5,96 (1H; s); 6,63 (1H; m); 7,07-7,36 (17H; m); 7,43 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,60 (1H; dd; J=8,4; 2,0 Hz); 7,65 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,74 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,97 (1H; d; J=2,0 Hz); 8,05 (1H; d; J=8,4 Hz)

IR (KBr): 3061; 1493; 1445; 1132; 909; 702 cm^{-1}

(iv) Producción de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il) cetona

Se agregó MnO_2 (3,22g) a una solución de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (2,30) en diclorometano (50 ml) y se agitó a la temperatura ambiente por 14 h. La mezcla de la reacción fue filtrada con celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,14g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 7,12-7,44 (16H; m); 7,60(1H; s); 7,70(1H; d; J=8,8 Hz); 7,75-7,82 (2H; m); 7,85 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,18 (1H; d; J=8,5 Hz); 8,40 (1H; d; J=8,5 Hz); 9,10 (1H; s)

IR (KBr): 1622, 1520, 1235, 1167, 702 cm^{-1}

(v) Producción de (1H-imidazol-4-il)(nafto[2,1-b]furan-7-il)cetona

Una mezcla de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il) cetona (1,88 g) y cloruro de piridinio (0,72g)

en el metanol fue calentado a 60 °C por 2 h. La solución de bicarbonato de sodio saturada se agregó a la mezcla y se concentró. Se agregaron agua y dietil éter al residuo. El precipitado se lavó con agua y dietil éter para dar el compuesto del título (0,86g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 7,67 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,85-8,10 (4H; m); 8,19 (1H; d; J=2,0 Hz); 8,20-8,32 (2H; m); 8,43 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,96 (1H; brs)

IR (KBr): 3204, 1626, 1418, 1163, 760 cm^{-1}

(vi) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol

Una solución de cloruro de isopropil-magnesio en THF (0,9M; 12mL) se agregó por gotas a una solución de (nafto[2,1-b]furan-7-il)(1-1H-imidazol-4-il) cetona (0,71 g) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La solución del cloruro amónico saturada se agregó a la mezcla y el todo se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y concentrado. Al residuo se realiza cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=30:1) para dar el compuesto del título (0,54g) como un polvo amorfo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,02 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,74 (1H; m); 3,20-3,80 (2H; m); 7,02 (1H; s); 7,22 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,53 (1H; s); 7,59-7,77 (4H; m); 8,06 (1H; d; J=8,6

Hz); 8,16 (1H; d; J=1.8 Hz)

IR (KBr): 3127, 2975, 909, 824, 737 cm^{-1}

Ejemplo 12

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metill-propanol

Una mezcla de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,1-b]furan-7-il)-2-metil-1-propanol (0,310 g) y 5% carbono rodio (1,50g) en ácido acético (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente por 7h bajo la atmósfera de hidrógeno a 4 atmósferas de presión. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, fue lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, fue secado y se concentró. Al residuo se realiza cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=20:1) seguido por cristalización de acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,107g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,61-2,78 (1H; m); 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,74 (2H; t; J=9,0 Hz); 6,98 (1H; t; J=0,8 Hz); 7,08 (1H; t; J=8,8 Hz); 7,46-7,78 (4H; m); 7,99 (1H; d; J=1,6 Hz)

IR (KBr): 3125; 2967; 1470; 1244; 970; 909; 731 cm^{-1}

Ejemplo 13

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(nafto[2,3-d][1,3]-dioxol-6-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de etil nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-carboxilato

Una solución de diisopropilamida litio en THF (2M; 60 mL) fue diluída con THF (100 mL) y se enfrió a -78°C. Una solución de piperonal (14,50 g) en THF (30 mL) se agregó a la solución y se agitó a -78°C por 1h. Una solución de etil 1,3-dioxan-3-propanoato (18,05g) se agregó por gotas a la mezcla y se agitó a -78 °C por 1h. La mezcla se permitió enfriar a la temperatura ambiente y se agregó la solución de cloruro de amonio saturada. La totalidad se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo era el chromatographed en la gel de sílice (eluyente; el acetate=2:1 del hexano:etil) para dar un producto aceitoso (19.60g): El producto aceitoso se disolvió en el tolueno (50 mL) y acalorado con el ácido del polyphosphoric (39.70g) a las 100 ' la C por 30 min. El agua fue agregada y la mezcla se neutralizó con 1N-NaOH solución, extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:1) seguido por la cristalización del hexanodiisopropil éter para dar el compuesto del título (5,83g) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H; t; J=7,1 Hz); 4,41 (2H; q; J=7,1 Hz); 6,07 (2H; s); 7,14 (1H; s); 7,20 (1H; s); 7,67 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,92 (1H; dd; J=8,6; 1,2 Hz); 8,40 (1H; d; J=1,2 Hz)

IR (KBr): 2905, 1713, 1470, 1240, 1206, 1040 cm^{-1}

(ii) Producción de (nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)metanol

Etil nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-carboxilato (5,43 g) se agregó a una mezcla de hidruro de aluminio litio (1,10 g) y THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó en la temperatura ambiente por 1h. Una solución de tartrato de sodio potasio se agregó a la mezcla y la totalidad se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (3,21g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,61 (1H; brs); 4,80 (2H; s); 6,04 (2H; s); 7,11 (2H; s); 7,33 (1H; dd; J=8,4; 1,8 Hz); 7,61-7,69 (2H; m)

IR (KBr): 3237; 2909; 1478; 1260; 932 cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol

Se agregó MnO_2 (5,90g) a una solución de (nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)metanol (3,40 g) en el diclorometano (100 ml) y se agitó a la temperatura ambiente por 24h. El material insoluble se elimina por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (3,16g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 6,11 (2H; S); 7,17 (1H; S); 7,24 (1H; S); 7,73 (1H; EL D; J=8,4HZ); 7,81 (1H; M); 8,14 (1H; s); 10,08 (1H; s)

IR (KBr): 1698; 1474; 1260; 1182; 1042; 864 cm^{-1}

(iv) Producción de (1H-imidazol-4-il)(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)cetona

Una solución de 4-bromo-1H-imidazol (2,00 g) en THF (30 ml) se enfrió a -78°C. Una solución de t-butil-litio en el pentano (1,7M; 22 ml) se agregó a la solución. La mezcla se agitó a 0°C por 1,5h y entonces se enfrió a -78°C. 6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol (3,00 g) en THF (30 ml) se agregó a la mezcla. La mezcla se permitió calentar a la temperatura ambiente y se agitó por 16h. La solución del cloruro de amonio se agregó a la mezcla y el precipitado fue recolectado, se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,10g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 6,19 (2H; s); 7,40 (1H; s); 7,52 (1H, s); 7,70-8,18 (5H; m)

IR (KBr): 3142; 1632; 1478; 1254; 872 cm^{-1}

(v) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-1-(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (1H-imidazol-4-il)(6-formilnafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)cetona (0,911 g) para dar el compuesto del título (490 mg) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,00 (3 H; d; J=6,8 Hz); 2,56-2,80 (1H; m); 6,01 (2H; s); 7,00 (1H; s); 7,07 (1H; s); 7,10 (1H; s); 7,40-7,64 (3H; m); 7,87 (1H; s)

IR (KBr): 3071; 2967, 1470, 1238, 1040 cm^{-1}

Ejemplo 14

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)-

1-(1H-imidazol4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 2-alliloxi-6-bromonaftaleno

El 6-bromo-2-naftol (76,1 g) se agregó a una suspensión de NaH (60% dispersión de aceite, 14,7 g) en DMF (500 ml) bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a 5°C por 1h. 3-bromo-1-propeno (42,7 g) se agregó a la mezcla y se agita a la temperatura ambiente por 2h. El solvente se evapora y el residuo se disolvió en el acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó del hexano para dar el compuesto del título (49,30g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4,60-4,70 (2H; m); 5,26-5,54 (2H; m); 6,00-6,23 (1H; m); 7,10 (1H; d; J=2,6 Hz); 7,19 (1H; dd; J=8,9; 2,6 Hz); 7,49 (1H; dd; J=8,9; 1,8 Hz); 7,59 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,65 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,92 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 2901; 1591; 1499; 1458; 1262; 1022 cm^{-1}

(ii) Producción de 1-alil-6-bromonaftalen-2-ol

El 2-Aliloxi-6-bromonaftaleno (49,30 g) fue calentado a 190°C por 3h para dar el compuesto del título (48,90 g) como un sólido castaño.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,79 (2H; dt; J=5,4; 1,6 Hz); 4,95-5,16 (3H; m); 5,92-6,16 (1H; m); 7,10 (1H; d; J=9,1 Hz); 7,52 (1H; dd; J=8,8; 2,2 Hz); 7,57 (1H; d; J=9,1 Hz); 7,76 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,92 (1H; d; J=2,2 Hz)

IR (KBr): 3314; 1590; 1497; 1346; 1204; 878 cm^{-1}

(iii) Producción de 6-bromo-1-(3-hidroxipropil)naftalen-2-ol

Una solución de 1-alil-6-bromo-naftalen-2-ol (23,80 g) en THF (400 mL) se enfrió a 0°C. Una solución de 9-BBN (9-borabiciclo[3.3.1]nonano) en THF (0,5M; 400 mL) se agregó por gotas a la solución y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 60h. Una solución 3N-NaOH (100mL) y una solución de peróxido de hidrógeno (30%; 100mL) se agregó. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 4h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano-acetato de etilo =1:1) para dar el compuesto del título (22,27g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,90-2,06 (2H; m); 3,12-3,25 (2H; m); 3,62 (2H; la t; J=5,7 Hz); 7,16 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,52 (1H; dd; J=9,2; 2,2 Hz); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,75 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,91 (1H; d; J=2,2 Hz)

IR (KBr): 3175; 1590; 1501; 1264 cm^{-1}

(iv) Producción de 8-bromo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromeno

Una mezcla de 6-bromo-1-(3-hidroxipropil)naftalen-2-ol (22,27 g) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,43g) en el tolueno se deja a reflujo por 6h. La mezcla era diluída con acetato de etilo, lavada con la solución de bicarbonato de sodio saturada y solución salina, secada y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=5:1) para dar el compuesto del título (13,35g) como un

sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,98-2,15 (2H; m); 2,92 (2H; la t; J=6,6 Hz); 4,16 (2H; la t; J=5,3 Hz); 6,96 (1H; d; J=9,0 Hz); 7,41 (1H; d; J=9,0 Hz); 7,43 (1H; dd; J=8,9; 2,0 Hz); 7,56 (1H; d; J=8,9 Hz); 7,80 (1H; d; J=2,0 Hz)

IR (KBr): 2948, 1590, 1497, 1397, 1240, 1096, 804 cm^{-1}

(v) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol

El n-butil-litio en hexano (1,6M; 41mL) se agregó a una solución de 8-bromo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromeno (13,35 g) en THF (250 ml) a -78 °C y se agitó a la misma temperatura por 30min. Una solución de 4-formil-1-tritil-1H-imidazol (16,83 g) en THF (150 ml) se agregó a la mezcla y la totalidad se permitió calentar a la temperatura ambiente. La solución del cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución salina, se secó y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,80g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2,06-2,24 (2H;m); 3,02 (2H; t; J=6,5 Hz); 3,75 (1H; m); 4,23 (2H; t; J=5,1 Hz); 5,88 (1H; s); 6,68 (1H; s); 7,01 (1H; d; J=9,0Hz); 7,06-7,17 (6H; m); 7,25-7,37 (9H; m); 7,42 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,48 (1H; dd; J=8,8; 1,6 Hz); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70-7,78 (2H; m)

IR (KBr): 3056, 1603, 1480, 1240, 1127, 702 cm^{-1}

(vi) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-

il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(iv) la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (11,50 g) para dar el compuesto del título (9,11g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,08-2,24 (2H; m); 3,06 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,27 (2H; t; J=5,1 Hz); 7,05 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,12-7,23 (6H; m); 7,32-7,43 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,71 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,83 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,29 (1H; dd; J=8,8; 1,8 Hz); 8,90 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3061; 1615; 1520; 1476; 1240; 1179; 702 cm^{-1}

(vii) Producción de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(v), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona (8,90 g) para dar el compuesto del título (629 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,96-2,18 (2H; m); 3,03 (2H; t; J=6,5 Hz); 4,25 (2H; t; J=4,9 Hz); 7,11 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,82-8,03 (4H; m); 8,14 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,79 (1H; brs)

IR (KBr): 3144, 1634, 1345, 1240, 853 cm^{-1}

(viii) Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (2,43 g) para dar el compuesto del título (1,65g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,79 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,98 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,00-2,20 (2H; m); 2,56-2,74 (1H; m); 3,00 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,21 (2H; t; J=5,1 Hz); 6,89 (1H; d; J=1,2 Hz); 6,99 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,35 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,50-7,60 (2H; m); 7,70 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,90 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 2969, 1601, 1478, 1240, 1096, 814, 733 cm^{-1}

Ejemplo 15

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)1-(1H-imidazol-4-il)etanol

Una solución de cloruro del metil-magnesio en dietil éter (3M; 3mL) se agregó a una solución de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,50 g) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 3h. La solución de cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto de título (0,49g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,94 (3H; s); 2,06-2,24 (2H; m); 3,03 (2H; t; J=6,6 Hz); 4,24 (2H; t; J=5,2 Hz); 6,86 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,01 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,46-7,62 (3H; m); 7,75 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,80 (1H; d; J=1,8 Hz)

IR (KBr): 3085,1603, 1480, 1242, 1096, 808 cm^{-1}

Ejemplo 16

Producción de 1-(2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)1-(1H-imidazol-4-il)propanol

Una solución de cloruro de etil-magnesio en THF (3M; 3mL) se agregó a una solución de (2,3-dihidro-1H-benzo[f]cromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,523 g) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2h. La solución del cloruro de amonio acuosa se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue secado y concentrado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; diclorometano:metanol=20:1) para dar el compuesto del título (0,512g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,84 (3H; t; J=7,3 Hz); 2,00-2,38 (4H; m); 3,00 (2H; t; J=6,4 Hz); 4,22 (2H; t: J=4,9 Hz); 4,40-5,20 (2H; br); 6,77 (1H; s); 6,99 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,30 (1H; s); 7,42 (1H; dd; J=9,2; 1,5 Hz); 7,53 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,69 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,83 (1H; d; J=1,5 Hz)

IR (KBr): 3123, 2973, 1603, 1478, 1248, 1096 cm^{-1}

Ejemplo 17

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol-4-il)-1-etanol

(i) Producción de 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-2-naftol

Se introdujo gas ozono a una solución de 1-alilo-6-bromo-2-naftol (3,29 g) en metanol (100 ml) a -78 °C

por 4h. Se agregó $NaBH_4$ a la mezcla, y la totalidad se permitió calentar a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue diluído con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =3:1) seguido por cristalización del acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (0,805g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,32 (1H; brs); 3,30 (2H; t; J=5,4 Hz); 4,09 (2H; t; J=5,4 Hz); 7,20 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,51 (1H; dd; J=2,2; 9,2 Hz); 7,58 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,78 (1H; brs); 7,93 (1H; d; J=2,2 Hz).

IR (KBr): 3196; 1519; 1501; 1348; 1038; 812 cm^{-1}.

(ii) Producción de 7-bromo-1,2-dihidronafto[2,1-b]furano

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 14-(iv), la reacción se llevó a cabo usando 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-2-naftol (0,660 g) para dar el compuesto del título (0,43g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,75 (2H; t; J=9,0 Hz); 7,11 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,43 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,47-7,60 (2H; m); 7,93 (1H; d; J=1,9 Hz).

IR (KBr): 2922, 1510, 1348, 1244, 970, 878 cm^{-1}.

(iii) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 14-(v), la reacción se llevó a cabo usando 7-bromo-1,2-

dihidronafto[2,1-b]furano (7,70 g) para dar el compuesto del título (7,48g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,45 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,47 (2H; t; J=9,0 Hz); 5,89 (1H; s); 6,33 (1H; m); 7,05-7,17 (7H; m); 7,26-7,36 (9H; m); 7,42 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,48-7,57 (2H; m); 7,61 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,82 (1H; s).

IR (KBr): 3059; 1481; 1445; 1244; 733; 702 cm^{-1}.

(iv) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(iv), la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H -imidazol-4il)metanol (7,48g) para dar el compuesto del título (5,82g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,51 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,80 (2H; t; J=9,0 Hz); 7,10-7,24 (7H; m); 7,32-7,47 (9H; m); 7,58 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,62 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=1,5 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,27 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 9,00 (1H; d; J=1,8 Hz).

IR (KBr): 3395; 1620; 1522; 1175; 747; 702 cm^{-1}.

(v) Producción de (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(v), la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1-tritil-1H -imidazol-4-il)cetona (5,50 g) para dar el compuesto del título (2,56g) como un polvo

incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3,51 (2H; t; J=9,1 Hz); 4,78 (2H; t; J=9,1 Hz); 7,23 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,74 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,88-8,03 (3H; m); 8,12 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 8,86 (1H; s).

IR (KBr): 2969, 1620, 1468, 1356, 1246, 1154, 858 cm^{-1}.

(vi) Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-1-etanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 15, la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,501 g) para dar el compuesto del título (0,491g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1,83 (3H; s); 3,41 (2H; t; J=8,9 Hz); 4,69 (2H; t; J=8,9 Hz); 6,83 (1H; brs); 7,08 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,40-7,80 (4H; m); 7,91 (1H; s).

IR (KBr): 3164, 1248, 970, 802 cm^{-1}.

Ejemplo 18

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol4 -il)-1-propanol

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 16, la reacción se llevó a cabo usando (1,2 dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,523 g) para dar el compuesto del título (0,512g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,86 (3H; t; J=7,3 Hz); 2,12-2,40 (2H; m); 3,43 (2H; t; J=9,0 Hz); 4,73 (2H; t; J=9,0 Hz); 6,84 (1H; d; J=1,0

Hz); 7,08 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,38 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,44 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,51 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,62 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,90 (1H; d; J=1,2 Hz).

IR (KBr): 3121; 2973; 1480; 1244; 970; 820; 733 cm^{-1}.

Ejemplo 19

Producción de 1-(1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de etil 2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-carboxilato

5-Bromo-2,3-dihidrobenzofurano (38,86g) que se preparó según la literatura (Alabaster, Ramón J. y col., "Synthesis", 1988, vol. 12, pág. 950.), se disolvió en THF (300mL) y se enfrió a -78°C. Se agregó el nButil-litio en el hexano (1,6M; 160 mL) a la solución y se agitó por 30 min. Se agregó DMF (40mL) a la mezcla y se permitió calentar a la temperatura ambiente. Se agregó el agua a la mezcla y el solvente fue evaporado. El residuo fue diluído con acetato de etilo, lavado con el agua y solución salina, secado y concentrado para dar producto crudo de 5-formil-2,3 -dihidrobenzofurano (28,47g) como un aceite. La reacción similar describió en Ejemplo 13-(i) se llevó a cabo usando el producto crudo (25,85g) para dar el compuesto del título (10,15g) como un sólido incoloro. ^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H; t; J=7,2 Hz) ;3,38(2H; dt; J=1,0; 8,5 Hz); 4,42 (2H; q; J=7,2 Hz); 4,68 (2H; t; J=8,5 Hz); 7,11 (1H; s); 7,68 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,72 (1H; s); 7,96 (1H; dd; J=1,4;

9,2 Hz); 8,46 (1H, m).

IR (KBr): 2982, 1703, 1466, 1285, 1204, 1096, 868 cm^{-1}.

(ii) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)metanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 13-(ii) la reacción se llevó a cabo usando etil 2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-carboxilato (9,35 g) para dar el compuesto del título (6,88g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,35 (2H; dt; J=1,4; 8,3 Hz); 4,63 (2H; t; J=8,3Hz); 4,75 (2H; s); 7,07 (1H; s); 7,37 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,57-7,70 (3H; m).

IR (KBr): 3322, 2901, 1478, 1240, 1034, 988, 866 cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-formil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 13-(iii), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)metanol (5,96g) para dar el compuesto del título (4,22g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3,41 (2H; t; J=8,7 Hz); 4,71 (2H; t; J=8,7 Hz); 7,14 (1H; s); 7,60-7,90 (3H; m); 8,20 (1H; s); 10,07 (1H; s).

IR (KBr): 1698; 1464; 1175; 988; 868 cm^{-1}.

(iv) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)metanol

Una solución de 4-bromo-1H-imidazol (2,11 g) en THF (40 ml) se enfrió a -78°C. Una solución de terc-butil-litio en el pentano (1,7 M; 13 ml) se agregó a la solución. La mezcla se agitó a 5 °C por 2 h y luego se enfrió a -78°C.

)rmil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano (1,46 g) en THF (30ml) agregó a la mezcla. La mezcla se permitió calentar a la peratura ambiente y se agitó por 20 h. La solución del curo de amonio se agregó a la mezcla y se extrajo con una ación mixta de THF y acetato de etilo. La capa orgánica fue ada y concentrada. El residuo fue purificado por la natografía de la gel de sílice para dar el compuesto del ulo (1,01g) como un sólido incoloro.

MN(DMSO-d_6) δ: 3,33(2H; t; J=8,2 Hz); 4,59 (2H; t; J=8,2; ; 5,79 (1H; s); 6,79 (1H; s); 7,07 (1H; s); 7,40 (1H;d; J=8,8 ; 7,57 (1H; s); 7,65 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70 (1H; s); 7,76 ; s).

(KBr): 3069, 1460, 1229, 1028, 886, 839 cm^{-1}.

Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 11-(iv), reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-uran-6-il)(1H-imidazol-4il)metano (0,850 g) para dar el pue o del título (0,754 g) como un sólido incoloro.

MN(DMSO-d_6) δ: 3,85(2H; t; J=8,1 Hz); 4,67 (2H; t; J=8,1 Hz); 1 (1H; s); 7,80 (1H; d; J=8,7 Hz); 7,91 (1H; s); 7,94 (2H; 8,00 (1H; d; J=8,7 Hz); 8,71 (1H; s).

(KBr): 2892, 1632, 1458, 1171, 1148, 880 cm^{-1}.

) Producción de 1-(2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)-1--imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

6-formil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano (1,46 g) en THF (30ml) se agregó a la mezcla. La mezcla se permitió calentar a la temperatura ambiente y se agitó por 20 h. La solución del cloruro de amonio se agregó a la mezcla y se extrajo con una solución mixta de THF y acetato de etilo. La capa orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado por la cromatografía de la gel de sílice para dar el compuesto del título (1,01g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ: 3,33(2H; t; J=8,2 Hz); 4,59 (2H; t; J=8,2; Hz); 5,79 (1H; s); 6,79 (1H; s); 7,07 (1H; s); 7,40 (1H;d; J=8,8 Hz); 7,57 (1H; s); 7,65 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,70 (1H; s); 7,76 (1H; s).

IR (KBr): 3069, 1460, 1229, 1028, 886, 839 cm^{-1}.

(v) Producción de (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 11-(iv), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4il)metano (0,850 g) para dar el compuesto del título (0,754 g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6) δ: 3,85(2H; t; J=8,1 Hz); 4,67 (2H; t; J=8,1 Hz); 7,21 (1H; s); 7,80 (1H; d; J=8,7 Hz); 7,91 (1H; s); 7,94 (2H; s); 8,00 (1H; d; J=8,7 Hz); 8,71 (1H; s).

IR (KBr): 2892, 1632, 1458, 1171, 1148, 880 cm^{-1}.

(vi) Producción de 1-(2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4il)cetona (0,620 g) para producir de esta manera el compuesto del título (0,366 g) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,99 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,56-2,77 (1H; m); 3,34 (2H; t; J=8,1 Hz); 4,62 (2H; t; J=8,1 Hz); 6,98 (1H; s); 7,04 (1H; s); 7,44 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,50 (1H; s); 7,55-7,66 (2H; m); 7,85 (1H; s).

IR (KBr): 2973; 1460; 1219; 990; 853 cm^{-1}.

Ejemplo 20

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 1-(benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2-metil-1-propanol

Se disolvió 1-benciloximetil-4-iodoimidazol (31,5 g) en el diclorometano (500mL) bajo atmósfera de argón. Una solución de bromuro de etil-magnesio en THF (0,96M; 110mL) se agregó por gotas a la solución manteniendo la temperatura de reacción debajo de 8 °C y la mezcla se agitó por 1h. Una solución de 6,7-dimetoxi-2-isobutirilnaftaleno (31g) en diclorometano (50mL) se agregó a la mezcla y se agitó a la temperatura ambiente por 24h. Una solución saturada de cloruro de amonio (150mL) y agua (350mL) se agregó a la mezcla, y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en THF (200mL) y acetato de etilo (1L),

se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío a un décimo de volumen inicial. Los cristales fueron recolectados y se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (23,4 g) como cristales incoloros. Segundos cristales (4,53g) fueon recuperados del licor madre. p.f. 156-157°C (AcOEt-hexano)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,82 (3H; d; J=6,8Hz); 0,99 (3H; d; J=6,8Hz); 2,71 (1H; quintete; J=6,8Hz); 3,50 (1H;s); 3,97 (6H; s); 4,41 (2H; s); 5,26 (2H; s); 7,01 (1H; d; J=1,2Hz); 7,08 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,20-7,37(5H;m); 7,49 (1H; d; J=1,2Hz); 7,53 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,64 (1H; d; J=8,4Hz); 7,97 (1H; d; J=1,8Hz).

IR(KBr):3455, 3061, 2967, 2938, 2907, 2874, 2830, 1630, 1607, 1580, 1510, 1487, 1464, 1437, 1418, 1383, 1252, 1204, 1163, 1134, 1096, 1038, 1005 cm^{-1}.

Análisis elemental: calc. para

$C_{27}H_{30}N_2O_4$:C;72,62; H;6,77 N;6,27,

Encontrado:C;72,52; H;6,75; N;6,21.

(ii) Producción de 1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

1-(1-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2-metil-1-propanol (20g) se disolvió en el metanol tibio (1L). El ácido acético (10,24mL) y 10% Pd-C (50% húmedo; 20g) se agregó y la mezcla se agitó vigorosamente a 40 °C por 9h bajo atmósfera de hidrógeno a 4 de presión atmosférica. El catalizador se eliminó por filtración y el

filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en el acetato de etilo (600mL), se lavó con la solución de bicarbonato de sodio y 1M solución del bisulfito de sodio. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas y secaron encima de Na_2SO_4 se concentró al vacío. El residuo se cristalizó del diisopropil éter y acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,15g) como cristales incoloros.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,81 (3H; d; J=6,8Hz); 1,00 (3H; d; J=6,8Hz); 2,68(1H; quintete; J=6,8Hz); 3,97(6H;s); 6,98(1H; d; J=1,0Hz); 7,08 (1H; s); 7,12(1H; s); 7,43 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,48(1H; d; J=1,0Hz); 7,61(1H; d; J=8,4Hz); 7,84(1H; d; J=1,8Hz).

(iii) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol4-il)-2-metil-1-propanol

1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)2-metil-1-propanol se cromatografía usando la columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-etanol (8:2) para dar (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol como el primer enantiómero de elución.

Pureza óptica >99%ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por las industrias química de "Daicel, LTD")

$[\alpha]_D^{27}$ -51,3° (C =1,0, metanol)

Ejemplo 21

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-

(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o sal de 2-óxido (-)-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano

1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol (485mg) y 2-óxido (-)-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinano (653mg) se disolvió en metanol (4mL). Se agregó diisopropil éter (3mL) y la solución resultante transparente se mantuvo a la temperatura ambiente por 5h para dar agujas. Las agujas fueron lavadas con una solución mixta de metanol y diisopropil éter (1:3, 4mL) y diisopropil éter (1mL) y luego se secó para dar el compuesto del título (362mg) como agujas incolcras. Pureza óptica; >99% ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por industrias químicas "Daicel, LTD.")

(ii) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

La sala diastereómero (1,285g) que se obtuvo en el Ejemplo 21-(i) fue suspendida en el agua (12,8mL). Una solución mixta de acetato de etilo y THF (1:1, 48mL) y 1N de solución de NaOH (6,4mL) se agregó a la suspensión y la totalidad fue agitada vigorosamente. La capa orgánica fue separada, lavada con la solución salina, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,05g) como un polvo incoloro. Pureza óptica; >99%ee (Chiralcel OJ-R, fabricado por las industrias química "Daicel, LTD.")

$[\alpha]_D^{27}$ -49,6° (C =1.0, metanol)

Ejemplo 22

Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol o sal de ácido fumárico

(S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol (12,6 g) y ácido fumárico (4,48g) se disolvió en el metanol (50mL). La solución se concentró con calentamiento, y el aceite que se obtuvo fue diluído con acetato de etilo (80mL). Después de enfriarse, se filtraron cristales y salieron bajo la corriente de vapor húmedo por 8h. Los cristales secados dieron el compuesto del título (15,33g) como polvo cristalino incoloro.

p.f. 117-120°C

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,82 (1H; d; J=6,8Hz); 1,01 (1H; d; J=6,8Hz); 2,69 (1H; q; J=6,8Hz); 3,99 (6H;s); 6,81 (2H;s); 7,07 (1H; d; J=1,2Hz); 7,10 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,41 (1H; dd; J=1,8Hz; 8,4Hz); 7,63 (1H; d; J=8,4Hz); 7,82 (1H; s)

$[\alpha]_D^{20}$ -34,4° (C=1,0, metanol)

Análisis Elemental; Calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_7$ o

0,5 H_2O:C;61,19; H;6,03; N;6,20,

Encontrado:C;61,05 0;6,00 0;6,37.

Rayos X de polvo (Figura 1)

Ejemplo 23

Producción de (-)-N-(6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil] el naftalen-2-il}acetamida

(i) Producción de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

2,6-dibromonaftaleno (25,0 g) se disolvió en THF (1250mL) y enfrió a -50 °C. El n-butil-litio en hexano (1,6 M; 57mL) se agregó a la solución y se agitó a -50 °C por 20 min. Una solución de 1-tritil-1H-imidazol-4-ilcarbaldehído (22,2 g) en THF (200 ml) se agregó a la mezcla y se agitó a -50 °C por 20 min. El agua fue agregada y la capa orgánica fue separada. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, se secaron y se concentraron. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:THF=1:1) seguido por cristalización del acetato de etilo-hexano dar el compuesto de título castaño pálido (31,2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,72 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,7 Hz);2,45-2,58 (1H; m); 3,75 (1H; s); 6,80(1H; d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,50 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,57 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,637,69 (2H; m); 7,94 (1H; d; J=1,8 Hz); 8,02 (1H; s).

IR (KBr): 3241, 2967, 1493, 1445, 1169, 1017, 826, 812, 756, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-{6-[(difenilmetilen)amino]naftalen-2-il}-2-metil-1(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una mezcla de 1-(6-bromo-naftalen-2-il)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (14,0 g), benzofenona imina (5,18 g), tris(dibencildenacetona)dipaladio (440 mg), (R)-

(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (872 mg) y t-butóxido de sodio (5,72 g) en tolueno (140 ml) fueron calentados a 80°C por 18h bajo atmósfera de argón. Después de enfriarse, la mezcla era diluída con acetato de etilo, se filtraron con la almohadilla del celite. El filtrado se concentró y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano: THF=1:1) seguido por la cristalización de hexano-THF (4:1) para dar el compuesto del título amarillo (14,3 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,93 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,42-2,56 (1H; d); 3,65 (1H; br s); 6,79 (1H; d; J=1,4 Hz); 6,87 (1H; dd; J=2,0; 8,6 Hz); 7,10-7,57 (28H; m); 7,76 (1H; d; J=2,0 Hz); 7,80 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,86 (1H; s).

IR (KBr): 3453; 2969; 1493; 1445; 1256; 1163; 1005; 812; 748 cm^{-1}.

(iii) Producción de N-(6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)naftalen-2-il}acetamida

A una solución de 1-(6-[(difenilmetilen)amino]naftalen-2-il}-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (15,0 g) en THF (100 mL) y metanol (100 mL) se agregó el acetato de sodio (4,29g) e hidrocloruro de hidroxilamina (2,73g), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 min. Después del agregado de solución de 0,1N-NaOH, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con la solución salina, se secó y se

concentró. El residuo se disolvió en el diclorometano y piridina (5,3mL) y el anhídrido acético (4,1 mL) se agregó. La mezcla se agitó en la temperatura ambiente por 40 min y luego fue agregada la solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con el diclorometano. El extracto fue secado y concentrado y el residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,6 g) como cristales rojos pálidos.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,75 (3H; d; J=6,7 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,7 Hz); 2,20 (3H; s); 2,57-2,71 (1H; m); 6,87;(1H; el d; J=1,4 Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,32-7,54 (12H; m);

7,68-7,77 (2H; m); 7,92 (1H; s); 8,15 (1H; s); 9,60 (1H; br s).

IR (KBr): 3058; 2969; 1686; 1611; 1547; 1493; 1445; 1298; 1011; 766; 747; 700 cm^{-1}.

(iv) Producción de N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-{6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]naftalen-2-il}acetamida (11,5 g) para dar el compuesto del título (5,52 g) como un polvo rojo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,79 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,0 (3H; d; J=6,8 Hz); 2,17 (3H; s); 2,63-2,76 (1H; m); 6,99 (1H; s); 7,43-7,54 (3H; m); 7,65-7,74 (2H; m); 7,91 (1H; s); 8,11 (1H; s).

IR (KBr): 3248, 2971, 1669, 1609, 1586, 1557, 1495, 1391, 1296,

818 cm^{-1}.

(v) Producción de (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida

N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazo-1-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida se cromatografía usando la columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-etanol (85:15). (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida se obtuvo como primer fragmento.

Pureza óptica; >99%ee (Chiralpak AD, fabricado por las industrias químicas "Daicel, LTD.")

(vi) Producción de (-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il}acetamida o sal de ácido fumárico

(-)-N-{6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]naftalen-2-il)acetamida (50mg) y ácido fumárico (17mg) se cristalizó del acetato de etilo y metanol para dar el compuesto del título (59mg) como el polvo cristalino incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ -28,5° (C =1,0, metanol)

Ejemplo 24

Producción de N-etil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-etil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

A una solución de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-

(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (14,0 g) en THF (140mL) se agregó metanol (30 mL) y 4N-NaOH (30 mL) a 60 °C. La mezcla se agitó por 2 h, fue neutralizada con HCl conc. La mezcla se concentró, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar una mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico. A una solución de la mezcla cruda de hidrocloruro de etilamina se agregó (2,41g), de 1-hidroxibenzotriazol (4,53g) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,67g) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20 h, fue diluída con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y purificó por cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) seguido por la cristalización del hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (12,0 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0,73(3H; d; J=3,3 Hz); 0,96(3H; d; J=6,6 Hz); 1,28 (3H; t; J=7,2 Hz); 2,47-2,60 (1H; m); 3,48-3,61 (2H; m); 3,79 (1H; s); 6,32 (1H; t; J=5,5 Hz); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,097,16 (6H; m); 7,28-7,34 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,75-7,84 (3H; m); 8,05 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3308, 2967, 1638, 1535, 1308, 1009, 747, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-etil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

Una mezcla de N-etil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-

tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (11,5 g) y cloruro de piridinio (4,62 g) en el metanol (60mL) se agitó a 60 °C por 2 h. La mezcla se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en el etanol y el material insoluble era eliminado por filtración. El filtrado se concentró y purificó por la cromatografía en columna (eluyente; diclorometano:metanol=10:1 → 7:1) para dar el compuesto del título (5,75g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,77 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,00 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,26 (3H; t; J=7,2 Hz); 2,63-2,77 (1H; m); 3,42-3,56 (2H;m); 6,98(1H; d; J=1,2 Hz); 7,22 (1H; t; J=5,5 Hz); 7,44 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,59 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,70-7,76 (3 H; m); 8,01 (1H; s); 8,19 (1H; s).

IR (KBr): 3310, 2971, 1638, 1561, 1306, 1146, 816 cm^{-1}.

Ejemplo 25

Producción de 6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-propil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)propil)-N-propil-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico con el que se hizo reaccionar n-propilamina (0,66 mL) de una manera similar como la descripta en Ejemplo 24-(i) para dar el

compuesto del título (2,74g) como un polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,8Hz); 0,96 (3H; d; J=6,8Hz); 1,02 (3H; t; J=7,2Hz); 1,60-1,78 (2H; m); 2,53 (1H; quintete; J=6,8 Hz); 3,48 (2H; q; J=7,2Hz); 3,76 (1H; s); 6,28 (1H; t; J = Hz); 6,81 (1H; d; J=1,4Hz); 7,07-7,20 (6H; m); 7,28-7,37 (10H; m); 7,62 (1H; dd; J=1,8; 8,6Hz); 7,75-7,86 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3326, 2967, 1642, 1599, 1541, 1445, 1308, 1157 cm^{-1}

(ii) Producción de 6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-propil-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-propil-2-naftamida (2,48g) para dar el compuesto del título (1,13g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (3H; d; J=6,6Hz); 1,00 (3H; t; J=7,2Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6Hz); 1,58-1,77 (2H; m); 2,68 (1H; quintete; J=7,2Hz); 3,40-3,52 (2H; m); 3,49 (1H; s); 6,44 (1H; t; J=5,5Hz); 6,99 (1H; s); 7,45 (1H; s); 7,59-7,80 (4H; m); 8,05 (1H; s); 8,1 7 (1H; s).

IR (KBr): 3400-3100, 2967, 1640, 1601, 1539, 1464, 1308, 1144 cm^{-1}.

Ejemplo 26

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-isopropil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-isopropil-2-naftamida

A una solución de metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (16,4 g) en THF (160 mL) se agregó metanol (35 mL) y 4N-NaOH (35 mL) a 60 °C. La mezcla se agitó por 2 h, fue neutralizada con HCl conc. La mezcla se concentró, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar la mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico. A una solución de la mezcla cruda se agregó isopropilamina (3,95 mL), 1-hidroxibenzotriazol (5,33g), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,67g) y diisopropiletilamina (6,0 mL) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 14 h, fue diluída con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina, se concentró. El residuo se cristalizó del acetato de etilo para dar el compuesto del título (16,7 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,8Hz); 0,96 (3H; d; J=6,8Hz); 1,31 (6H; d; J=6,6Hz); 2,53 (1H; quintete; J=6,8Hz); 3,76 (1H; s); 4,27-4,43 (1H; m); 6,06 (1H; d; J=7,4Hz); 6,81 (1H; d; J=1,4Hz); 7,07-7,18 (6H; m); 7,28-7,38 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,6Hz); 7,74-7,85 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,22 (1H; s).

IR (KBr): 3301, 2971, 1640, 1601, 1537, 1447, 1289, 1235, 1171 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-isopropil-2-naftamida

Una mezcla de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-isopropil-2-naftamida (16,6 g) y cloruro del piridinio (6,46 g) en el metanol (84mL) fue calentada a 60 °C por 3h. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en cloroformo que se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada fue secado y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna, (eluyente; $CHCl_3$: 8% amonio metanólico =19:1 → 9:1) para dar el compuesto del título (8,3 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (3H; d; J=6,8Hz); 1,00 (3H; d; J=6,8Hz); 1,29 (6H; d; J=6,6Hz); 2,67 (1H; quintete; J=6,8Hz); 3,48 (1H; s); 4,26-4,42 (1H; m); 6,23 (1H; d; J=7,8Hz); 6,97 (1H; d; J=1,2Hz); 7,41 (1H; d; J=1,2Hz); 7,57-7,80 (4H; m); 8,04 (1H; s); 8,14 (1H; s).

IR (KBr): 3400-3100; 2973; 1626; 1601; 1537; 1456; 1294; 1246; 1173 cm^{-1}.

Ejemplo 27

Producción de N-butil-6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-butil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-

il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico con el que se hace reaccionar n-butilamina (0,80 mL) de una manera similar como los descripto en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (2,81g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,98 (3H; t; J=7,2 Hz); 1,37-1,73 (4H; m); 2,53 (1H; quintete; J=6,6 Hz); 3,47-3,56 (2H; m); 3,76 (1H; s); 6,25 (1H; t; J=5,6 Hz); 6,81 (1H; d; J=1,4Hz); 7,08-7,18 (6H; m); 7,27-7,39 (10H; m); 7,62 (1H; dd; J=1,6; 8,8Hz); 7,74-7,86 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,23 (1H; s).

IR (KBr): 3316, 2961, 1644, 1599, 1543, 1445, 1306, 1159 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-butil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-butil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (2,58 g) para dar el compuesto de título (1,24g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$) δ: 0,77 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; t; J=7,2 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,34-1,52 (2H; m); 1,56-1,72 (2H; m); 2,66 (1H; quintete; J=6, Hz); 3,48 (1H;s); 3,49 (2H; q; J=7,2 Hz); 6,51 (1H; t; J=5,8 Hz); 6,96 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,39 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,59 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,65-7,76 (3H; m); 8,02 (1H; s); 8,14 (1H, s).

IR (KBr): 3400-3100, 2963, 1640, 1601, 1547, 1306, 1144 cm^{-1}.

Ejemplo 28

Producción de N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

A una solución de 6-(1-hidroxi-2-metil-1-metil-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (16,5 g) en THF (160 mL) se agregó el metanol (35 mL) y 4N-NaOH (35 mL) a 60 °C. La mezcla se agitó por 2 h, neutralizada con conc.HCl. La mezcla se concentró, fue diluído con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró para dar mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico. A una solución de la mezcla cruda de ciclopropilamina se agregó (3,24 mL), 1-hidroxibenzotriazol (5,37g) y hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3.etilcarbodiimida (6,72g) bajo el enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a' la temperatura ambiente por 63 h, fue diluida con el agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina, se secó y se concentró. El residuo se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (17,6 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,63-0,74 (2H; m); 0,73 (3H; d; J=6,8Hz); 0,87-0,98(2H; m); 0,96(3H; d; J=6,8Hz); 2,53(1H; quintete; J=6,8Hz); 2,903,03 (1H; m); 3,74 (1H; s); 6,36 (1H; brs); 6,81 (1H; d;

J=1,4Hz); 7,08-7,19 (6H; m); 7,29-7,38 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,72-7,85 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,20 (1H; s).
IR (KBr): 3285, 2969, 1645, 1599, 1532, 1495, 1304, 1165 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

Una mezcla de N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (16,0 g) y cloruro del piridinio (6,46 g) en metanol (84mL) fue calentado a 60 °C por 3h. La mezcla se neutralizó con la solución de bicarbonato de sodio. El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en el etanol el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado era concentrado y se purificó por la cromatografía en columna (eluyente; $CHCl_3$: 8% amonio metanólico =19:1 → 9:1) para dar el compuesto del título (8,9 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl3+CD_3OD$) δ: 0,64-0,72 (2H; m); 0,77 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,82-0,94 (2H; m); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,69 (1H; quintete; J=6,6 Hz); 2,86-2,98 (1H; m); 6,94 (1H; brs); 6,98 (1H ;d; J=1,2 Hz); 7,45(1H; d; J=1,2 Hz); 7,60 (1H; dd; J=1,4; 8,6 Hz); 7,68-7,80 (3H; m); 8,02 (1H; s); 8,15 (1H; s).
IR (KBr): 3400-3100, 2971, 1622, 1537, 1485, 1435, 1304, 1127 cm^{-1}.

Ejemplo 29

Producción de N-ciclobutil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-ciclobutil-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxilo 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,78 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro de ciclobutilamina (405mg) de una manera similar como la descripta en Ejemplo 24(i) para dar el compuesto del título (1,36g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,74-1,85 (2H; m); 1,91-2,06 (2H; m); 2,40-2,56 (3H; m); 3,77 (1H; s); 4,59-4,71 (1H; m); 6,41 (1H; d; J=7,6 Hz); 6,81 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,09-7,14 (6H; m); 7,29-7,34 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,78-7,85 (3H; m); 8,05 (1H; s); 8,22 (1H; s).

IR (KBr): 3333, 2966, 1628, 1529, 746, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-ciclobutil-6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-ciclobutil-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (1,30 g) para dar el compuesto del título (733 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,77 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,00 (3H; d;

J=6,6 Hz); 1,68-1,84 (2H; m); 1,96-2,14 (2H; m); 2,35-2,49 (2H; m); 2,64-2,77 (1H; m); 4,48-4,68 (1H; m); 6,98 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,31 (1H; d; J=7,6 Hz); 7,45 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,60 (1H; dd; J=1,4; 8,8 Hz); 7,72-7,81 (3H; m); 8,01 (1H; s); 8,19 (1H; s).

IR (KBr): 3300, 2970, 1638, 1533, 1302, 816 cm^{-1}.

Ejemplo 30

Producción de N-ciclopropilmetil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-ciclopropilmetil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 9-(i), metilo 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,78 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro del ciclopropilamina (405mg) de una manera similar como la descripta en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,59g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,29-0,34 (2H; m); 0,53-0,62 (2H; m); 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,02-1,18 (1H; m); 2,47-2,60 (1H; m); 3,35 (1H; d; J=5,5 Hz); 3,38 (1H; d; J=5,5 Hz); 3,79 (1H; s); 6,43 (1H; t; J=5,3 Hz); 6,82 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,62 (1H; dd; J=1,8;

8,8 Hz); 7,79-7,83 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,25 (1H; s).

IR (KBr): 3385; 2966; 1651; 1529; 1296; 745; 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-ciclopropilmetil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-ciclopropilmetil-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (1,40 g) para dar el compuesto del título (798 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0.26-0.33 (2H; m); 0.52-0.61 (2H; m); 0.78(3H; d; J=7.OHz); 1,00(3H; d; J=70Hz); 1,07-1,18 (1H; m); 2,65-2,78 (1H; m); 3,29-3,36 (2H; m); 6,99 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,15 (1H; t; J=5,5 Hz); 7,47 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,62 (1H; dd; J=1,7; 8,7 Hz); 7,74-7,84 (3H; m); 8,02 (1H; s); 8,22 (1H; s).

IR (KBr): 3300, 2970, 1639, 1539, 1300, 812 cm^{-1}.

Ejemplo 31

Producción de N-ciclopentil-6-[1-hidroxi-1-(1H -imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-ciclopentil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H -imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera a la descripta en Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 6-(1hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el ciclopentilamina (0,16

mL) de una manera similar como la descripta en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (509 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,45-1,86 (6H; m); 2,05-2,24 (2H; m); 2,53 (1H; quintete; J=6,6 Hz); 3,75 (1H; s); 4,38-4,56 (1H; m); 6,17 (1H; d; J=7,4 Hz); 6,81 (1H ;d; J=1,0 Hz); 7,07-7,18 (6H; m); 7,28-7,38 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,757,86 (3H; m); 8,06 (1H; s); 8,21 (1H; s).

IR (KBr): 3362, 2965, 1640, 1601, 1532, 1495, 1445, 1318 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-ciclopentil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-ciclopentil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (428 mg) para dar el compuesto del título (183 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,8; Hz); 1,45-1,87(6H; m) ;2,03-2,23(2H; m) ;2,67(1H; quintete; J=6,8 Hz); 3,48 (1H;s); 4,37-4,53 (1H; m); 6,34 (1H; d; J=7,6 Hz); 6,97 (1H; s); 7,42 (1H; s); 7,57-7,79 (4H; m); 8,04 (1H; s); 8,14 (1H; s).

IR (KBr): 3500-3100; 2969; 1634; 1539; 1495; 1316; 1138; cm^{-1},

Ejemplo 32

Producción de N-ciclohexil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-

metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-ciclohexil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera a la descripta en Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)- 2-naftoico que se hizo reaccionar con el ciclohexilamina (0,18 mL) de una manera similar como lo descripto en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (598 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6; Hz); 1,17-1,87(8H; m); 2,01-2,17(2H; m);2,53(1H; quintete; 5 J=6,6 Hz); 3,76 (1H; s); 3,95-4,16 (1H; m); 6,10 (1H; d; J=8,2 Hz); 6,81 (1H; s); 7,08-7,20 (6H; m); 7,29-7,39 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,4; 8,6 Hz); 7,76-7,87 (3H; m); 8,06 (1H; s), 8,21 (1H, s).

IR (KBr): 3416, 2932, 1651, 1601, 1524, 1495, 1445, 1319 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-ciclohexil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-ciclohexil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (529 mg) para dar el compuesto del título (241 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,8;

Hz); 1,16-1,87 (8H; m); 1,98-2,14 (2H; m); 2,69 (1H; quintete; J=6,8Hz); 3,91-4,12 (1H; m); 6,16 (1H; d; J=7,6 Hz); 6,99 (1H; s); 7,49 (1H; s); 7,60-7,85 (4H; m); 8,07 (1H; s); 8,17 (1H; s).

IR (KBr): 3400-3100; 2932; 1638; 1535; 1466; 1323; 1140 cm^{-1}.

Ejemplo 33

Producción de N-cicloheptil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-cicloheptil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera a la descripta en Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (490 mg) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con cicloheptilamina (0,20 mL) de una manera similar como la descripta en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (560mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6Hz); 1,48-1,78 (10H; m); 2,01-2,18 (2H; m); 2,53 (1H; quintete; J=6,6Hz); 3,75 (1H; s); 4,13-4,31 (1H; m); 6,16 (1H; d; J=7,8 Hz); 6,81 (1H; s); 7,06-7,19(6H; m); 7,28-7,39 (10H; m); 7,61 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,747,86 (3H; m); 8,05 (1H; s); 8,20 (1H; s).

IR (KBr): 3418, 2930, 1651, 1601, 1516, 1445, 1323, 1163 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-cicloheptil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2 -metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-cicloheptil-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (501 mg) para dar el compuesto del título (221 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,01 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,47-1,80 (10H; m); 1,97-2,16 (2H; m), 2,69 (1H; el quintete; J=6,8 Hz); 4,12-4,28 (1H; m); 6,24 (1H; d; J=8,0 Hz); 6,99 (1H; s); 7,48 (1H; s); 7,60-7,85 (4H; m); 8,07 (1H; s); 8,16 (1H; s).

IR (KBr): 3400-3100, 2928, 1626, 1537, 1460, 1325, 1138 cm^{-1}.

Ejemplo 34

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,0 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoic se disolvieron y este compuesto en DMF (el 10mL). El carbonato de amonio (558mg), difenilfosforilazida (0,91mL) y trietilamina (0,98 mL) se agregó y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por 12 h. La mezcla fue diluída con agua,

fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó y se concentró. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente; hexano:THF=1:2) para dar el compuesto del título (1,96 g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,74 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,97 (3H; d J=7,0 Hz); 2,55-2,68 (1H; m); 6,86 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,09-7,14 (6H; m); 7,27-2,38 (10H; m); 7,63 (1H; d; J=1,7; 8,5 Hz); 7,82-7,85 (3H; m); 8,04 (1H; s); 8,33 (1H; s).

IR (KBr): 3407; 3189; 2965; 1644; 1443; 748; 700 cm^{-1}.

(ii) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)2-naftamida (1,70 g) para dar el compuesto del título (840 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,78 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,00 (3H; d; J=7,0 Hz); 2,66-2,80 (1H; m); 7,00 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,49 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,63 (1H; d; J=1,8; 8,8 Hz); 7,77-7,81 (3H; m); 8,04 (1H; s); 8,29 (1H; s).

IR (KBr): 3200; 2969; 1659; 1393; 816 cm^{-1}.

Ejemplo 35

Producción de 1-cloro-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en Ejemplo 9-(i), metil 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con sal amonio 1-hidroxibenzotriazol (533mg) en una manera similar como la descripta en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (904mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d;J=6,6 Hz); 2,47-2,61 (1H; m); 3,86 (1H; s); 6,30 (1H; br s); 6,38 (1H; br s); 6,83 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,09-7,14 (6H; m); 7,29-7,35 (10H; m); 7,67 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,72 (1H; dd; J=1,2; 8,4 Hz); 7,74 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,06 (1H; s); 8,24 (1H; d; J=8,6 Hz).

IR (KBr): 3177; 2966; 1670; 1445; 1394; 824; 748; 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-cloro-6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

En una manera similar a la descripta en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (800 mg) para dar el compuesto de título (440 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,76 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,65-2,78 (1H; m); 6,99 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,43 (1H;

d; J=1,0 Hz); 7,51 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,72 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,73 (1H; dd; J=1,6; 9,2 Hz); 8,04 (1H; d; J=1,6 Hz); 8,22 (1H; d; J=9,2 Hz).

IR (KBr): 3281; 2970; 1661; 1393; 824; 733 cm^{-1}.

Ejemplo 36:

La producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-1-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propil)-1-metil-2-naftamida

De una manera similar a la descripta en el ejemplo 35-(i), la reacción se llevó a cabo usando metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)1-metil-2-naftoato (2,0 g) para dar el compuesto del título (1,50g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 0,73 (3H; d; J = 6,6 Hz); 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,48-2,61 (1H, m); 2,78 (3H, s); 3,77 (1H, s); 5,86 (1H, br s); 6,05 (1H, br s); 6,82(1H, d, J = 1,0 Hz); 7,10-7,1,5 (6H, m); 7,29-7,35 (10H, m); 7,43 (1H, d, J =8,4 Hz); 7,65 (1H, d, J =8,6 Hz); 7,66 (1H, dd, J =1,8, 8,8 Hz); 7,96-8,00 (2H, m);

IR (KBr): 3173, 2968, 1663, 1445, 824, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-1-metil-2-naftamida

De una manera similar a la descripta en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)1-metil-2-

naftamida (1,30g) para dar el compuesto del título (662 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$) + CD_3OD) δ: 0,77 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,60-2,78 (1H, m); 2,70 (3H, s); 6,98 (1H, d, J = 1,0 Hz); 7,35-7,42 (2H, m); 7,62-7,67 (2H, m); 7,94-7,98 (2H, m).

IR (KBr): 3180, 2970, 1651, 1380, 822, 743 cm^{-1}.

Ejemplo 37:

Producción de 1-cloro-6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 1-cloro-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida

De una manera similar como se describe en el Ejemplo 9-(i), la reacción se llevó a cabo usando metil 1-cloro-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,0g) para dar el compuesto del título (1,50g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,71 (3H, d, J =7,0 Hz); 0,96 (3 H, d, J = 6,6 Hz); 2,46-2,60 (1H, m); 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,81 (1H, s); 6,24(1H, d, J = 4,8 Hz); 6,82 (1H, d, J =0,6 Hz); 7,09-7,14 (6H, m); 7,31-7,34 (10H, m); 7,57 (1H, d, J =8,4 Hz); 7,69-7,73 (2H, m); 8,05 (1H, s); 8,22 (1H, d, J =8,8 Hz).

IR (KBr): 3376, 2969, 1634, 1157, 1134, 702 cm^{-1}

(ii) Producción de 1-cloro-6-[1-hidroxi-1-(1H- imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a lo que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-metil-2-naftamida (1,40 g) para dar el compuesto del título (777 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$ + CD_3OD) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,64-2,78 (1H, m); 3,01 (3H, d, J =1,4 Hz); 6,98 (1H, s); 7,41 (1H, dd, J =1,4, 8,6 Hz); 7,42 (1H, s); 7,69 (1H, d, J =7,8 Hz); 7,72 (1H, dd, J =1.4, 7.8 Hz); 8,01 (1H, s); 8,19 (1H, d, J =8,6 Hz).

IR (KBr): 3242, 2970, 1630, 1553, 1333, 824 cm^{-1}.

Ejemplo 38:

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N,1-dimetil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,1-dimetil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), la reacción se llevó a cabo usando metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-1-metil-2-naftoato (2,0 g) para dar el compuesto del título (1,89g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H; d; J = 6,6 Hz); 0,95 (3H; d; J = 6,6 Hz); 2,47-2,61 (1H, m); 2,70 (3H, s); 3.02 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,75 (1H, s); 5,89 (1H, br s); 6,81 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,09-7,14 (6H, m); 7,28-7,35 (1H, m); 7,59-7,68 (2H, m);

7,93-7,99 (2H, m).

IR (KBr): 3407, 3250, 2971, 1634, 1495, 1157, 816, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N,1-dimetil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,1-dimetil-2-naftamida (1,60 g) para dar el compuesto del título (843 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$ + CD_3OD) δ: 0,78 (3H, d, J =7,0 Hz); 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,65 (3H, s); 2,65-2,78 (1H, m); 2,98 (3H, s); 6,97 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,31 (1H, d, J =8,4 Hz); 7,42 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,61-7,67 (2H, m), 7,93-7.97 (2H, m).

IR (KBr): 330, 2975, 1634, 1559, 1410, 1159, 822 cm^{-1}.

Ejemplo 39

La producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-propil)-N,3-dimetil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,3-dimetil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftoato (2,0 g) para dar el compuesto del título (1,72g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$ + CD_3OD) δ: 0,72 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,95 (3H, d,

J = 6,6 Hz); 2,54 (3H, s); 2,52-2,65 (1H, m); 2,99 (3H, d, J = 4,0 Hz); 6,85 (1H, d, J =1,6 Hz); 7,10-7,15 (6H, m); 7,32-7,38 (10H, m); 7,53 (1H, dd, J =1,6, 8.6 Hz); 7,58 (1H, s); 7,69 (1H, d, J =8,6 Hz); 7,78 (1H, s); 7,89 (1H, s).

IR (KBr): 3412, 3277, 2966, 1645, 1011, 746, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N,3-dimetil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,3-dimetil-2-naftamida (1,50 g) para dar el compuesto del título (734 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,77 (3H; d; J =7,0 Hz); 0,99 (3H; d; = 6,6 Hz); 2,48 (3H, s); 2,61-2,74 (1H, m); 2,98 (3H, d, J = 3,0 Hz); 6,95 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,37 (1H; d; J =1,2 Hz); 7,50 (1H; dd, J =1,8; 8,8 Hz); 7,54 (1H, s); 7,64 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,72 (1H, s); 7,88 (1H, s).

IR (KBr): 3192, 2968, 1643, 1539, 1408, 1304, 1155, 908, 818 cm^{-1}.

Ejemplo 40

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-3metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo

35-(i), la reacción se llevó a cabo usando metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftoato (2,0 g) para dar el compuesto del título (1,50g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H, d, J =7,0 Hz); 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,45-2,59 (1H, m); 2,61 (3H, s); 3,77 (1H, s); 5,94 (2H, br s); 6,81 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,10-7,16 (6H, m); 7,29-7,35 (10H, m); 7,55 (1H, dd, J =1,6, 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,69 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,90 (1H, s); 7,94 (1H, s).

IR (KBr): 3312, 2966, 1666, 1447, 748, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-3-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-2- metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftamida (1,40g) para dar el compuesto del título (734 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$ + CD_3OD) δ: 0,77 (3H, d, J = 6.6 Hz); 1,00 (3H, d, J =7,0 Hz); 2,55 (3H, s); 2,63-2,77 (1H, m); 6,98 (1H, s, J =1,2 Hz); 7,44 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,54 (1H, dd, J =1,8, 8,8 Hz); 7,60 (1H, s); 7,69 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,86 (1H, s); 7,91 (1H, s).

IR (KBr): 3200, 2968, 1653, 1597, 1472, 1381, 907, 824 cm^{-1}.

Ejemplo 41

Producción de 6-[1-(hidroxi-1(1H-imidazol-4-il)-2-

metilpropil)-N,N-dimetil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,N-dimetil-2-naftamida

En una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,0 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con hidrocloruro de dimetilamina (346mg) de una manera similar a la que se describe en Ejemplo 24(i) para dar el compuesto del título (1,87g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H; d; J = 6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J = 6,6 Hz); 2,47-2,61 (1H, m); 3,04 (3H, br s); 3,14 (3H, br s); 3,76 (1H, s); 6,81 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,10-7,16 (6H, m); 7,29-7,36 (10H, m); 7,47 (1H, dd, J =1,6, 8,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J =1,8, 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J =8,8 Hz), 7,82 (1H, d, J =8,4 Hz), 7,85 (1H, s), 8,05 (1H, s).

IR (KBr): 3161, 2932, 1626, 1493, 1447, 1391, 1167, 750, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N,N-dimetil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N,N-dimetil-2-naftamida (1,60 g) para dar el compuesto del

título (865 mg) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,79 (3H; d; J =7,0 Hz); 1,00 (3H; d; J =7,0 Hz); 2,67-2,81 (1H, m); 3,04 (3H; br s); 3,15 (3H; br s); 6,99 (1H; d; J =1,2 Hz); 7,44 (1H; dd; J =1,8; 8,4 Hz); 7,48 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,65 (1H, dd, J =1,8; 8,6 Hz); 7,78 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,84-7,88 (2H, m); 8,05 (1H, s).

IR (KBr): 3200, 2965, 1615, 1505, 1395, 820 cm^{-1},

Ejemplo 42

Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-[6(1pirrolidinilcarbonil)-2-naftil]-1-propilalcohol

(i) Producción de 2-metil-1-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-naftil]-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

De la misma manera como la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (2,83 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)2-naftoico que se hizo reaccionar con el tetrahidropirrol (0,13 mL) de una manera similar como se describe en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (550mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,82-2,10 (4H, m); 2,53 (1H, quintete, J = 6,6 Hz), 3,49 (2H, t, J = 6,6 Hz); 3,70 (2H, t, J = 6,6 Hz); 3,73 (1H, s); 6,81 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,07-7,18 (6H, m); 7,28-7,39 (10H, m); 7,56-7,65 (2H, m); 7,79 (1H, d, J =8,6 Hz); 7,82 (1H, d, J =8, 6Hz), 7,96 (1H, s), 8,05 (1H, s).

IR (KBr): 2971, 1615, 1568, 1489, 1445, 1429, 1339, 1250, 1229 cm^{-1}.

(ii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-naftil]-1-propanol

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-naftil]-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propilalcohol (500 mg) para dar el compuesto del título (296 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (3H, d, J = 6,8 Hz); 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz); 1,80-2,07 (4H, m); 2,65 (1H, quintete, J = 6,8 Hz); 3,47 (2H, t, J = 6,3 Hz); 3,68 (2H, t, J = 6,9 Hz); 6,89 (1H, s); 7,34 (1H, s); 7,52 (1H, dd, J =1,6, 8,4 Hz); 7,59 (1H, dd, J =1,6, 8,4 Hz); 7,72 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,78 (1H, d, J =8,6 Hz); 7,90 (1H, s); 8,03 (1H, s),

IR (KBr): 3156, 2975, 1611, 1566, 1481, 1304, 1142 cm^{-1}.

Ejemplo 43

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-2-naftamida

De una manera simlar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (570mg) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-m etil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico

que se hizo reaccionar con 2-aminotiazol (150mg) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 24(i) para dar el compuesto del título (370mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,01 (3H, d, J = 6,6Hz); 2,56(1H, quintete, J = 6,6 Hz); 4,35 (1H, brs); 6,87 (1H, d, J =1,2 Hz); 6,97 (1H, d, J = 3,6 Hz); 7,06-7,19 (6H, m); 7,25-7,38 (11H, m); 7,60 (1H, dd, J =1.6, 8.6Hz); 7,70 (1H, d, J =8.8 Hz); 7,78 (1H, d, J =8,8 Hz); 7,91 (1H, dd, J =1,6; 8,6 Hz); 8,09 (1H, s); 8,31 (1H, s).

IR (KBr): 2969, 1669, 1632, 1549, 1493, 1302, 1231, 1192, 1161 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-(1,3-tiazol-2-il)-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-(1,3-tiazol-2-il)-2-naftamida (320 mg) para dar el compuesto del título (200 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6+TFA) δ: 0,74 (3H; d; J = 6,6 Hz); 0,99 (3H; d; J = 6,6 Hz); 2,85 (1H, quintete, J = 6,6 Hz); 7,30 (1H, d, J = 3,6 Hz); 7,59 (1H, d, J = 3,6 Hz); 7,71 (1H, dd, J =1,6, 8,6 Hz); 7,77 (1H, s); 8,00-8,19 (4H, m), 8,76 (1H, s), 9,00 (1H, s).

IR (KBr): 3400-3100, 2969, 1667, 1632, 1549, 1489, 1470, 1302, 1134 cm^{-1}.

Ejemplo 44

Producción de N-etoxi-6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) N-etoxi-6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)propil)-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,77 g) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con hidrocloruro de etilhidroxilamina (367 mg) de una manera similar como la descripta en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,44g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H, d, J =7,0 Hz); 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,34 (3H, la t, J =7,0 Hz); 2,45-2,59 (1H, m); 3,78 (1H, s); 4,12 (2H, q, J =7,0Hz); 6,83 (1H, d, J =1,6 Hz); 7,09-7,16 (6H, m); 7,28-7,36 (10H, m); 7,58 (1H, dd, J =1,6, 8,6 Hz); 7,62-7,76 (3H, m); 8,00 (1H, s); 8,15 (1H, s); 9,31 (1H, s).

IR (KBr): 3370, 2966, 1661, 1495, 1445, 1240, 816, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de N-etoxi-6-[1-(hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-etoxi-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (1,30 g) para dar el compuesto del título (511 mg)

como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,79 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,35 (3H, t, J =7,0 Hz); 2,68-2,82 (1H, m), 4,09 (2H, q, J =7,0 Hz); 7,02 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,52 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,66 (1H, d, J =8,0 Hz); 7,76 (1H, d, J =1,6; 8,8 Hz); 7,81-7,88 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,23 (1H, s).

IR (KBr): 3271, 2988, 1622, 1007, 818, 737 cm^{-1}.

Ejemplo 45

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-isopropoxi-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-isopropoxi-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (1,77 g) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro de isopropilhidroxilamina (420mg) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,46g) como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H, d, J =7,0 Hz); 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,34 (6H, d, J =5,8 Hz); 2,46-2,59 (1H, m), 3,78 (1H, s), 4,25-4,37 (1H, m), 6,82 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,09-7,16 (6H, m), 7,29-7,36 (10H, m), 7,60 (1H, dd, J =1,4, 8,8 Hz); 7,68-7,80 (3H, m), 8,02 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,91 (1H, s).

IR (KBr): 3418, 3140, 2978, 1655, 1493, 1443, 1161, 746, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-N-isopropoxi-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-N-isopropoxi-2-naftamida (1,30 g) para dar el compuesto del titulo (677 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,8 Hz); 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,31 (6H, d, J = 6,4 Hz); 2,62-2,75 (1H, m); 4,21-4,33(1H, m); 6,98 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,43 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,56 (1H, dd, J =1,7, 8,5 Hz); 7,65 (1H, dd, J =1,8, 7,0 Hz); 7,68-7,74 (2H, m); 8,0 (1H, s); 8,11 (1H, s).

IR (KBr): 3200, 2974, 1645, 1383, 1113, 822 cm^{-1}.

Ejemplo 46

Producción de N-(2-hidroxietil)-6-[1-hidroxi-1-1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

(i) Producción de N-(2-hidroxietil)-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) propil)-2-naftoato (2,0 g) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con etanolamina (0,26mL) de una manera

similar a la que se describe en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,74g) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,72 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,46-2,60 (1H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 3,78-3,83 (2H, m), 3,92 (1H, br s), 6,83 (1H, d, J =1,6 Hz); 7,04-7,15 (7H, m), 7,24-7,36 (10H, m), 7,56 (1H, dd, J =1.6, 8.6 Hz); 7,66-7,70 (3H, m), 7,99 (1H, s), 8,18 (1H, s).

IR (KBr) 3300, 1624, 1537, 1493, 1445, 1315, 1242, 1159, 746, 702 Cm^{-1}.

(ii) Producción de N-(2-hidroxietil)-6-[1-hidroxi-1(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando N-(2-hidroxietil)-6-[1-(hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftamida (1,50 g) para dar el compucsto del título (779 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,77 (3H, d, J =7,0 Hz); 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz); 2,64-2,78 (1H, m); 3,55-3,60 (2H, m); 3,75-3,80(2H, m); 6,99(1H, d, J =1,0 Hz); 7,47 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,59 (1H, dd, J =1,8, 8,8 Hz); 7,71-7,76 (3H, m); 8,00 (1H, d, J =0,8 Hz); 8,21 (1H, s).

IR (KBr): 3300, 2971, 1636, 1541, 1300, 1067, 820 cm^{-1}.

Ejemplo 47

Producción de etil [[6-(1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoil]amino]acetato

(i) Producción de etil [[6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoil]amino]acetato

De la manera que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (533mg) se convirtió al ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro del etil éster de glicina (242mg) de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (600mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H, d, J = 7,0 Hz); 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz); 2,50-2,57 (1H, m); 3,76 (1H, m); 4,28 (2H, q, J = 7,4 Hz); 4,31 (2H, s); 6,81-6,82 (2H, m); 7,10-7,15 (6H, m); 7,30-7,35 (10H, m); 7,62 (1H, dd, J = 2,0-10,8 Hz); 7,80-7,85 (3H, m); 8,08 (1H, s), 8,29 (1H, s).

IR (KBr): 1748, 1651, 1534, 1495, 1198, 747, 733, 702 cm^{-1}

(ii) Producción de etil [[6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-nafthoil]amino]acetato

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando etil [[6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-triti-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoil]amino]acetato (765 mg) para dar el compuesto del título (425 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,02 (3H, d, J = 6,2 Hz); 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz); 2,75 (1H, br s),

4,22-4,32 (4H, m); 7,02 (1H, d, J = 1,2 Hz); 7,53 (1H, s), 7,69 (1H, br s), 7,84-7,92 (3H, m); 8.07 (1H, br s), 8.32 (1H, s).
IR (KBr): 2975, 1740, 1645, 1541, 1487, 1447, 1377, 1211 cm^{-1}.

Ejemplo 48

Producción de metil (2S)-2-[[6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoil]amino]propanoato

(i) Producción de metil (2S)-2-[[6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoil]amino]propanoato

En una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (533mg) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-metil -1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro de metil éster L-alanina (283mg) de una manera similar a la descripta en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (604mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,6Hz); 0,97 (3H, d, J = 7,0 Hz); 1,57 (3H, t, J = 7,0 Hz); 2,50-2,60 (1H, m); 3,76 (1H, s), 3,82 (3 H, s), 4,80-5,00 (1H, m); 6,81-6,88 (2H, m); 7,10-7,15 (6H, m); 7,31-7,34 (10H, m); 7,60-7,65 (1H, m); 7,80-7,84 (3H, m); 8,07 (1H, s), 8,28 (1H, s).

IR (KBr): 1744, 1651, 1532, 1495, 1447, 1165, 747, 733, 702 cm^{-1}

(ii) Producción de metil (2S)-2-[[6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoil]amino]propanoato

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo

de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando el metil (2S)-2-[[6[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoil]amino]propanoato (574 mg) para dar el compuesto del título (326 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,79 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz); 2,65-2,78 (1H, m); 3,80 (3 H, s); 4,76-4,87 (1H, m); 7,00 (1H, s); 7,51 (1H, s); 7,63 (1H, d, J = 8,2 Hz); 7,78-7,81 (3H, m); 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, s), IR (KBr): 1736, 1645, 1537, 1454, 1221, 1165, 814 cm^{-1}

Ejemplo 49

Producción de metil (2R)-2-[[6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2metilpropil)-2-naftoil]amino]propanoato

(i) Producción de metil (2R)-2-[[6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2- naftoil]amino]propanoato

En una manera similar a la que se describe en Ejemplo 9-(i), metil 6-(1-hidroxi2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (622mg) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-m etil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoico que se hizo reaccionar con el hidrocloruro metil éster D-alanina (283mg) de una manera similar a la descripta en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (622mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,73 (3H, d, J = 6,6Hz); 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,57 (3H, t, J = 7,0 Hz); 2,50-2,60 (1H, m); 3,76 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,80-4,95 (1H, m); 6,81-6,88 (2H, m); 7,10-7,16

(6H, m); 7,29-7,36 (10H, m); 7,62 (1H, dd, J = 1,8; 8,8 Hz); 7,80-7,88 (3H, m); 8,07 (1H, s), 8,28 (1H, s).

IR (KBr): 1742, 1651, 1532, 1495, 1447, 1163, 747, 733, 702 cm^{-1}

(ii) Producción de metil (2R)-2-[[6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftoil]amino]propanoato

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando el metil (2-R)-2-[[6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoil]amino]propanoato (592 mg) para dar el compuesto del título (335 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) 0,80 (3H, d, J = 7,0 Hz); 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz); 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz); 2,66-2,80 (1H, m); 3,81 (3H, s); 4,77-4,86 (1H, m); 7,01 (1H, s); 7,55 (1H, s); 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz); 7,80-7,82 (3H, m); 8,02 (1H, s); 8,27 (1H, s);

IR (KBr): 1738, 1645, 1537, 1453, 1219, 1165, 812 cm^{-1}.

Ejemplo 50

Producción de 6-[1-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etil]-N-metil-2-naftamida

Una solución de bromuro de metil-magnesio en dietil éter (3M; 2 mL) se agregó a una solución de N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (500 mg) en THF (10 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó por

20 min, fue diluída con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó y se concentró. El sólido obtenido se lavó con una solución mixta de hexano-acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título (506 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1,84 (3H, s); 3,07 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,81 (1H, s); 6,37 (1H, d, J = 4,8 Hz); 6,81 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,14-7,21 (6H, m); 7,33-7,37 (9H, m); 7,42 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,48 (1H, dd, J =1,7, 8,5 Hz); 7,72-7,77 (3H, m); 7,89 (1H, s), 8,20 (1H, s).

IR (KBr): 3422, 2982, 1651, 1539, 1493, 1445, 1306, 750, 700 cm^{-1}

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)etil]-N-metil-2-naftamida (400 mg) para dar el compuesto del título (172 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 1,94 (3H, s); 2,99 (3H, d, J = 3,0 Hz); 6,89 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,50-7,55 (2H, m); 7,73 (1H, d, J = 4,4 Hz); 7,77-7,81 (3H, m); 7,91 (1H, s); 8,23 (1H, s).

IR (KBr): 3255, 1628, 1541, 1412, 1308, 1123, 897, 820, 768 cm^{-1}

Ejemplo 51

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-2-propenil]-N-metil-2-naftamida

La reacción descripta en el Ejemplo 50-(i) se llevó a cabo usando N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (700 mg) y bromuro de vinilmagnesio en THF (1M; 5mL) para dar el compuesto del título (478mg) como polvo incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: :3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,98 (1H, s), 5,23 (1H, dd, J =1,2, 10,4 Hz); 5,27 (1H, dd, J =1,2, 17,2 Hz); 6,39 (1H, br s); 6,42 (1H, dd, J =10,4, 17,2 Hz); 6,72 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,10-7,19 (6H, m); 7,30-7,37 (9H, m); 7,45 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,51 (1H, dd, J =1,7, 8,7 Hz); 7,72-7,76 (3H, m); 7,83 (1H, s), 8,15 (1H, s).

IR (KBr): 3302, 1645, 1585, 1493, 1447, 1157, 908, 746, 733, 700 cm^{-1}

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida

Una mezcla de 6-[1-hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-2-propenil]-N-metil-2-naftamida (444 mg) y 10% carbono paladio (50% húmedo; 100mg) en acetato de etilo (6 mL) se agitó por 12 horas a la temperatura ambiente bajo la atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se cristalizó con el acetato de etilo para dar el compuesto del título (359mg) como un polvo amarillo pálido. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,84 (3H, t, J =7,2 Hz); 2,07-2,29 (2H, m); 3,06 (3H, d, J =5,2 Hz); 3,65 (1H, br s), 6,41 (1H, d, J =5,2

Hz); 6,80 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,10-7,19 (6H, m); 7,31-7,34 (9H, m); 7,39 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,48 (1H, dd, J =1,9, 8,5 Hz); 7,74-7,78 (3H, m); 7,96 (1H, s), 8,21 (1H, s).

IR (KBr): 3406, 2976, 1651, 1541, 1493, 1445, 1306, 1248, 750, 700 cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (230 mg) para dar el compuesto del título (112 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$) + CD_3OD) δ: 0,85 (3H, t, J =7,2 Hz); 2,18-2,40 (2H, m); 3,01 (3H, d, J = 4,0 Hz); 6,89 (1H, s); 7,26 (1H, br s); 7,45-7,48 (2H, m); 7,73-7,81 (3H, m); 7,94 (1H, s); 8,19 (1H, s);

IR (KBr): 3300, 1638, 1545, 1412, 1308, 1121, 895, 818 cm^{-1}

Ejemplo 52

Producción de 6-[ciclopropil-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[ciclopropil-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) metil]-N-metil-2-naftamida

Una reacción similar como la descripta en el Ejemplo 50-(i) se llevó a cabo usando N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (500 mg) y bromuro de

ciclopropil-magnesio en THF (1M; 4mL) para dar el compuesto del título (332mg) como polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,40-0,55 (4H, m); 1,48-1,62 (1H, m); 3,06 (1H, d, J = 4,8 Hz); 3,53 (1H, s); 6,34 (1H, d, J = 4,8 Hz); 6,83 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,11-7,20 (6H, m); 7,31-7,36 (9H, m); 7,39 (1H, d, J =1,0 Hz); 7,56 (1H, dd, J =1,7, 8,7 Hz); 7,72-7,82 (3H, m); 7,96 (1H, s); 8,21 (1H, s).

IR (KBr): 3294, 1650, 1553, 1495, 1445, 1306, 1123, 1024, 746, 702 cm^{-1}

(ii) Producción de 6-[ciclopropil-hidroxi-(1H-imidazol4-il)metil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[ciclopropil-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-N-metil-2-naftamida (200 mg) para dar el compuesto del título (73 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCL_3$+ CD_3OD) δ: 0,41-0,67 (4H, m); 1,59-1,72 (1H, m); 3,00 (3H, d, J =2,8 Hz); 7,07(1H, d, J =1,2 Hz); 7,51-7,57 (2H, m); 7,68 (1H, d, J = 4,8 Hz); 7,76-7,85 (3H, m); 7,92 (1H, s); 8,24 (1H, s);

IR (KBr): 3300, 1638, 1545, 1412, 1308, 1121, 895, 818 cm^{-1}.

Ejemplo 53

Producción de 6-[1-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)butil]-Nmetil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-3-

butenil]-N-metil-2-naftamida

Una reacción similar como descrito en el Ejemplo 50-(i) se llevó a cabo usando N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (700 mg) y bromuro de alil-magnesio en THF (1M; 7mL) para dar el compuesto del título (659 mg) como polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2,85-3,11 (2H, m); 3,06 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,59 (1H, s); 5,03-5,11 (2H, m); 5,60-5,81 (1H, m); 6,36 (1H, d, J = 4,8 Hz); 6,81 (1H, d, J =1,4 Hz); 7,11-7,18 (6H, m); 7,30-7,37 (9H, m); 7,40 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,59 (1H, dd, J =2,0, 8,8 Hz); 7,74-7,84 (3H, m); 7,97 (1H, s), 8,22 (1H, s).

IR (KBr): 3294, 1659, 1549, 1445, 1306, 1121, 748, 702 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 51-(ii) la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-3-butenil]-N-metil-2-naftamida (570 mg) para dar el compuesto del título (485 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,83 (3H, t, J =7,2 Hz); 1,06-1,52 (2H, m); 2,07-2,18 (2H, m); 3,05 (3H, d, J = 4,8 Hz); 3,69 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 4,8 Hz); 6,79 (1H, d, J =1,6 Hz); 7,10-7,19 (6H, m); 7,31-7,35 (9H, m); 7,38 (1H, d, J =1,6 Hz); 7,48 (1H, dd, J =1,6, 8,6 Hz); 7,737,78 (3H, m); 7,96 (1H, s), 8,21 (1H, s).

IR (KBr): 3229, 2961, 1641, 1560, 1491, 1445, 1327, 1169, 700

cm^{-1}.

(iii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)butil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-N-metil-2-naftamida (400 mg) para dar el compuesto del título (179 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$+ CD_3OD) δ: 0,87 (3H, t, J =7,2 Hz); 1,01-1,26 (1H, m); 1,32-1,54 (1H, m); 2,10-2,36 (2H, m); 3,01 (3H, ,d, J = 3,4 Hz); 6,89 (1H, d, J =1,2 Hz); 7,20 (1H, d, J = 4,0 Hz); 7,44-7,49 (2H, m); 7,71-7,81 (3H, m); 7,94 (1H, s); 8,19 (1H, s).

IR (KBr): 3300, 2961, 1634, 1539, 1412, 1308, 1123, 818 cm^{-1}.

Ejemplo 54

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-Nmetil-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-N-metil-2-naftamida

Una reacción similar a la que se describe en el Ejemplo 50-(i) se llevó a cabo usando N-metil-6-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2-naftamida (500 mg) y bromuro de isobutil-magnesio en THF (1M; 5mL) para dar el compuesto del título (188mg) como el polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,74 (3H, d, J = 6,7 Hz); 0,89 (3H, d, J = 6,7

Hz); 1,65-1,77 (1H, m); 2,09 (1H, d, J = 6,0 Hz); 3,07 (1H, d, J = 4,8 Hz); 3,64 (1H, s), 6,30 (1H, d J = 4,8 Hz); 6,77 (1H, d, J = 1,4 Hz); 7,1-17,20 (6H, m); 7,30-7,40 (10H, m); 7,51 (1H, dd, J = 1,6; 8,6 Hz); 7,76-7,81 (3H, m); 8,03 (1H, s); 8,22 (1H, s).

IR (KBr): 3304, 2951, 1647, 1545, 1493, 1447, 1161, 908, 733, 700 cm^{-1}.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-N-metil-2-naftamida

De una manera similar a la que se describe en el ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-N-metil-2-naftamida(163mg)para dar el compuesto del título (59 mg) como un polvo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 0,69 (3H, d, J = 6,6 Hz); 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz); 1,61-1,80 (1H, m); 2,23 (2H, d, J = 6,0 Hz); 3,00 (3H, d, J = 3,0 Hz); 6,89 (1H, s); 7,49-7,53 (2H, m); 7,63 (1H, d, J = 3,6 Hz); 7,78-7,87 (3H, m); 8,04 (1H, s), 8,24 (1H, s),

IR (KBr): 3300, 2951, 1645, 1558, 1412, 1310, 1161, 818 cm^{-1} .

Preparación 1

Cápsulas

(1)	Compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 2	10mg
(2)	Lactosa	90mg
(3)	celulosa microcristalina	70mg
(4)	Estearato de magnesio	10mg

Una cápsula 180mg

Los elementos anteriores (1), (2) y (3) y 5mg de (4) se mezclan. La mezcla es granulada. A los gránulos se agregó el (4) restante. El volumen completo se selló en una cápsula. La

Preparación 2

Cápsulas

(1) Compuesto que se obtuvo en Ejemplo 1	10mg
(2) Lactosa	35mg
(3) Almidón de maíz	150mg
(4) Celulosa microcristalina	30mg
(5) Estearato de magnesio	5mg
Una tableta	230mg

Los anteriores (1), (2), (3), 20mg de (4) y 2,5mg de (5) se mezclan. La mezcla es granulada. A los gránulos se agregó (4) restante y (5) restante, y la mezcla se moldea por compresión para dar una tableta.

Experimento 1

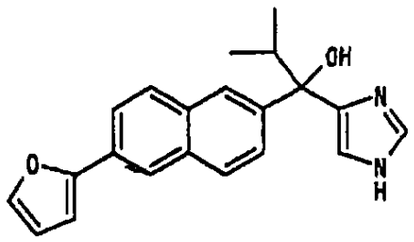
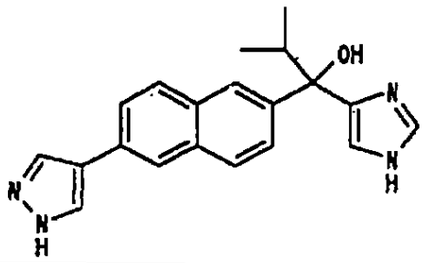
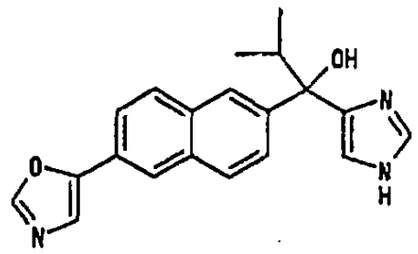
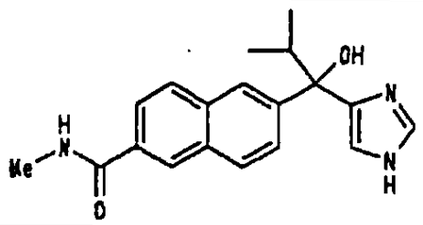
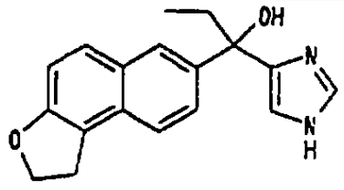
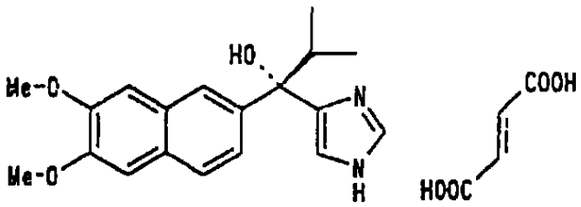
Ensayo de actividad inhibitoria en una rata de liasa $C_{17,20}$ esteroide in vitro

La actividad inhibitoria fue determinada según el método descripto en "The Prestate", vol. 26, 140-150(1995) con algunas modificaciones.

Los testículos cortados de las ratas macho SD de 13-semana de edad, homogeneizaron, y las microsomas testiculares fueron preparadas por una serie de análisis centrífugos. La proteína

del microsoma (74μg/10 μl) se agregó a 10 μl de 100mM solución amortiguadora de fosfato (pH 7,4) en donde 10nM (última concentración) [1,2-3H]-17-α-hidroxiprogesterona, NADPH, y compuestos de prueba se disolvieron. La mezcla de la reacción se incubó por 7 min a 37°C, terminado por el agregado de 40 μl de acetato de etilo, y centrifugado brevemente. El sustrato y los productos (testosterona y androstenediona) en la fase superior fueron separados por la cromatografía en capa delgada de gel de sílice. La detección de las manchas y medición de la radioactividad se realizó por un analizador "Bioimage BAS 2000". La concentración del compuesto de prueba necesario para reducir la concentración de los productos por 50% (La concentración en el grupo control en el cual ningún compuesto de la prueba se agregó se tomó como 100%) fue calculada, y se ilustra en Tabla 1.

Tabla 1

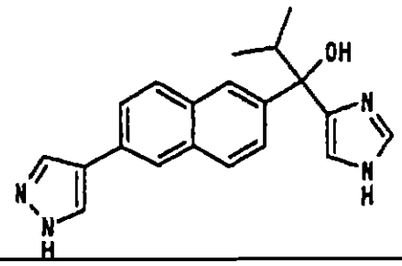
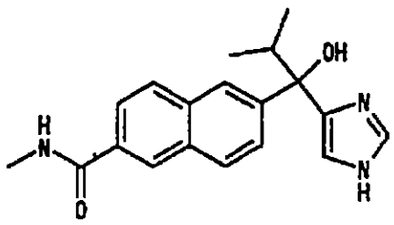
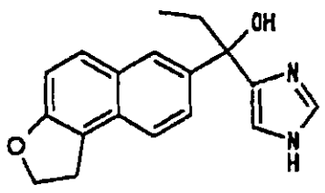
	Compuesto de prueba	IC_{50} (nM)
Ejemplo 2		28
Ejemplo 6		15
Ejemplo 7		14
Ejemplo 9		6,1
Ejemplo 18		18
Ejemplo 22		3,3

Experimento 2

Ensayo de actividad inhibitoria de la biosíntesis de testosterona en las ratas

Se administraron los compuestos de la prueba oralmente a las ratas SD macho de 9-semanas de edad, (Sprague-Dawley) a una dosis de 50mg/kg. Se tomó la sangre luego de dos horas y la concentración de la testosterona en el suero se determinó por radioinmunoensayo. El porcentaje de la concentración de la testosterona de los grupos de ratas que recibieron el compuesto de prueba, respecto al grupo de control fue calculado, y se consideró la actividad inhibitoria.

[Tabla 2]

Compuesto de prueba	Actividad inhibitoria en la biosíntesis de testosterona (T/C, %)
Ejemplo 6 	10
Ejemplo 9 	4, 5
Ejemplo 18 	7, 4

[Efecto de la invención]

Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos poseen una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide y son útiles para prevenir y tratar un mamífero que padece de, por ejemplo, tumor primario, su metástasis y repetición, y los diversos síntomas que acompañan éste cáncer, diversas enfermedades tales como el hipertrofia prostática, virilismo,

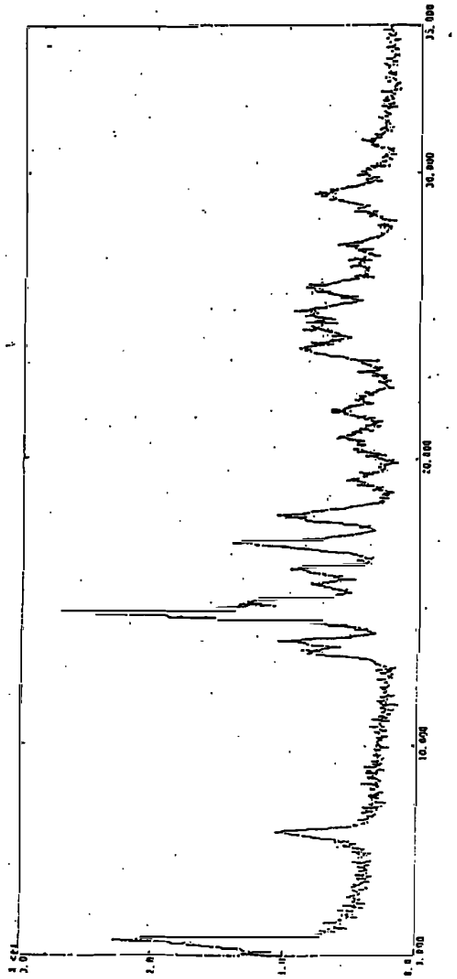
hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma del útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc..

[Breve explicación de los dibujos]

[Figura 1] ilustra el espectro de difracción de rayos X (Cu, 40 Kv, 50 mA) del compuesto producido en el Ejemplo 23. El eje de abcisas ilustra el ángulo (2θ), y el eje de ordenadas ilustra la intensidad pico.

[Denominación de documento] Figura

[Figura 1]

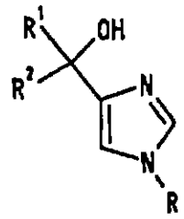


[Denominación del documento] Resumen

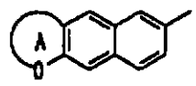
[Resumen]

[Problemas] Proveer una composición que posee una actividad inhibitoria de liasa $C_{17,20}$ esteroide y sea útil como agente para prevenir y tratar cáncer tal como cáncer de pecho, cáncer de próstata. etc..

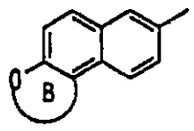
[Medios para resolver los problemas] Un compuesto de la fórmula:



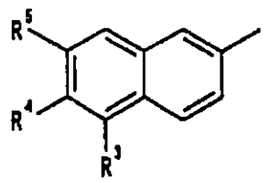
[en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es



,



, o



(en donde el anillo A, anillo B es un anillo de 5 o 6 miembros conteniendo un átomo de oxígeno, R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee

sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes)] o una sal del mismo.

[Figura seleccionada] Ninguna

Colo: 01763 80.009.4 — TAKEDA CHEM.

S3

685

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 704

Radicación no 00-80138
Concepto Técnico no 1419 Clasificación Internacional de Patente: A61K 31/ 4164

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [✓] NO [ ] Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).

SI [✓] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).

SI [✓] NO [ ] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).

SI [✓] NO [ ] NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)

SI [✓] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).

SI [ ] NO [ ] NO ES APLICABLE [✓]La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).

SI [✓] NO [ ] La prioridad coincide con la materia reivindicada.

SI [✓] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [✓] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)
- Adjunta documento de cesión de derecho correspondientes al folio 239

EXAMINADOR TÉCNICO
202048

Bogotá D. C octubre 01 de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comerci
SUPERINTENDENCI

Folio 705

686

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-80138
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1981
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 08 [illegible] 2002

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGELQ
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202048

N°525

687

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **00–80138**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **525**, DE FECHA **28** DE **FEBRERO** DE **2003**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **29** DE **MAYO** DE **2003**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ____ NO ____ **X** ____

Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia