

00 80138

LICITUD
ATENTE E
NVENCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00000138 00000000 Folios: 234
Fecha (GND): 2000-10-20 17:20:28
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
RAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica).

País de Domicilio

Japón

Departamento o Estado

Dirección

1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-Ku

Ciudad

Osaka 541-0045

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono **3-47-36-11**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Akihiro TASAKA
3- Tomohiro KAKU
5- Masuo YAMAOKA

2- Akio OJIDA
4- Masami KUSAKA

Identificación

1- 9-20-102, Yamadahigashi 2-chome, Suita-shi, Osaka 565-0821
2- 5-21, Kamigakicho, Nishinomiya-shi, Hyogo 662-0865
3- 9-20-106, Takagihigasmachi, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8033
4- 4-102-301, Gakuenhihashimachi 1-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-2102
5- 5-10-202, Shoyamacho 2-chome, Nagata-ku, Kobe-shi, Hyogo 653-0853,
Japón respectivamente.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**1-SUSTITUIDO-1-(1H-IMIDAZOL-4-IL) METANOLES,
SU PRODUCCIÓN Y UTILIZACION**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

JP.

22 de Octubre de 1999

301556/1999

JP.

20 de Junio de 2000

189728/2000

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 01763-801-009-4 JJC/mrh-ID.37

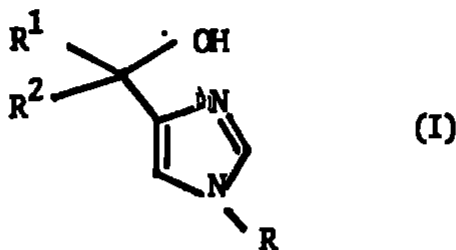
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL.

AGIK³/4164

20 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto representado por la fórmula:



en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:



(Continuación resumen)

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$ 608.000-</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

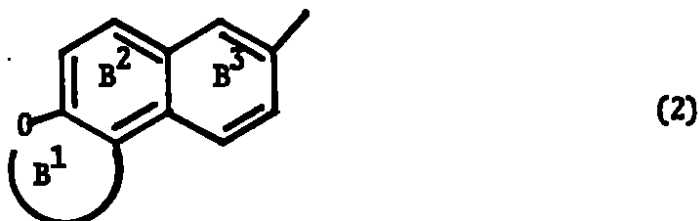
NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

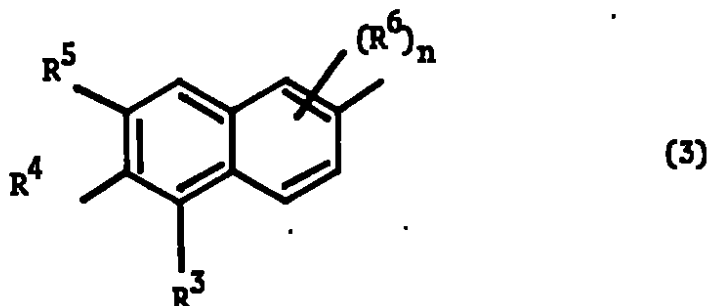
T.P.No. 31.929

(Continuación resumen

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes), un grupo representado por la fórmula:



(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o un grupo de la fórmula :



(en donde cada uno de R³ y R⁵ 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, R⁴ es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes, R⁶ es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), o una sal del mismo, que posee una actividad inhibitoria de liasa C_{17,20} esteroide y es útil para prevenir y tratar un mamífero que padece, por ejemplo, tumor primario, su metástasis y repetición, y los diversos síntomas que acompañan éste cáncer, las diversas enfermedades tales como hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma de útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc. .

1-SUSTITUIDO-1-(1H-IMIDAZOL-4-IL)METANOLES. SU PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN

CAMPO TÉCNICO

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 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.

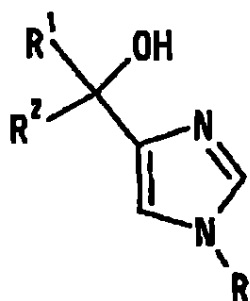
Se ha informado que que algunos compuestos del tipo esteroide y algunos tipos de compuestos que no son esteroides inhiben la liasa $C_{17,20}$ esteroide. Los compuestos del tipo esteroide se describen, por ejemplo, en WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270, etc. Como los compuestos no esteroides, 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 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.

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.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee:

(1) un compuesto de la fórmula:



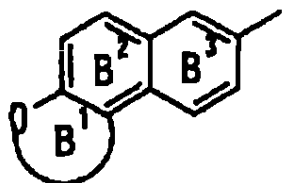
(I)

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:



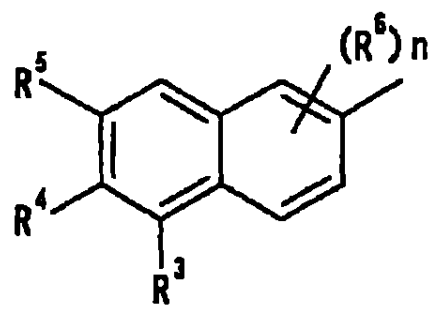
(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A^2 y un anillo A^3 pueden tener sustituyentes), un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B^2 y un anillo B^3 pueden tener sustituyentes) 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, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), o una sal del mismo,

(2) Un compuesto como el definido en (1), en donde R es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo formilo o (iii) un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo fenil-carbonilo, un grupo alquil-oxicarbonilo C_{1-6} , un grupo alil-oxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo aralquil-oxi-carbonilo C_{7-18} , un grupo tritilo, un grupo de N,N -dimetilaminosulfonilo, un grupo aralquil-oxi- C_{1-6} , alquilo C_{1-16} , cada uno de los cuales opcionalmente posee los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un alquil-carbonilo C_{1-6} y

nitro,

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada o un grupo cicloalquilo C₃₋₆,

el anillo A¹ es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos del carbono como los átomos que constituyen el anillo y el anillo puede contener un átomo de nitrógeno adicional y un átomo de azufre como los átomos que constituyen el anillo, opcionalmente posee 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente posee sustituyentes opcionalmente, seleccionados del grupo que consiste alcanoilo C₁₋₄, carboxilo y alcoxi-carbonilo C₁₋₄, (ii) un grupo alcoxilo C₁₋₃, (iii) un grupo alcanoilo C₁₋₄, (iv) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₄, (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C₁₋₁₀, (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C₆₋₁₄, (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇₋₁₆, (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C₁₋₁₀, (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C₆₋₁₄ y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C₇₋₁₆,

el anillo A² y el anillo A³ pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C₁₋₄ que posee opcionalmente sustituyentes que son opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, alcanoilo C₁₋₄, carboxilo y alcoxi-carbonilo C₁₋₄, (ii) un grupo alcoxilo C₁₋₃, (iii) un grupo alcanoilo C₁₋₄, (iv) un grupo alquilsulfonilo

C₁₋₄, (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C₁₋₁₀, (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C₆₋₁₄, (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇₋₁₆, (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C₁₋₁₀, (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C₆₋₁₄ y (xii) un grupo mono- o di-aralquilsulfamoilo C₇₋₁₆, en cualquier posición sustituible,

el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos de carbono como átomos constituyentes del anillo y el anillo puede contener además un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente posea 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene opcionalmente sustituyentes que tienen sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de alcanoilo C₁₋₄, carboxilo y alcoxi-carbonilo C₁₋₄, (ii) un grupo alcoxilo C₁₋₃, (iii) un grupo alcanoilo C₁₋₄, (iv) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₄, (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C₁₋₁₀, (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C₆₋₁₄, (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C₇₋₁₆, (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C₁₋₁₀, (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C₆₋₁₄ y (xii) un grupo mono o di-aralquil sulfamoilo C₇₋₁₆,

el anillo B² y el anillo B³ pueden tener 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} , que posee opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) grupo alcoxilo C_{1-4} , (iii) un grupo alcanoilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-18} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-18} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-18} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-18} , en cualquier posición sustituible,

R^3 y R^5 son independientemente

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un grupo alquilo C_{1-4} que opcionalmente posee un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} ,
- (iii) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C_{1-4} , un grupo alcanoiloxilo C_{1-4} , un grupo carbamoiloxilo y un grupo mono- o di-alquil carbamoiloxilo C_{1-4} ,
- (iv) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo tiol, un grupo alquiltio C_{1-4} y un grupo alcanoiltio C_{1-4} ,
- (v) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo amino, un grupo amino alquilo C_{1-4} , un grupo de di-alquilamino C_{1-4} , y un grupo alcanoilamino C_{1-4} ,

(vi) un grupo acilo seleccionado del grupo que consiste de un grupo formilo, un grupo alcanilo C_{1-4} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} , un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} , un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} , o

(vii) un átomo halógeno,

R^4 es

(I) un grupo arilo C_{6-14} que posee el sustituyentes opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que posee sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxilo C_{1-3} , (iii) un grupo alcanilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} ,

(II) un grupo heterocíclico de 3- a 13- miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y un átomo de azufre distinto de los átomos de carbono, que posee sustituyentes

opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxilo C_{1-3} , (iii) un grupo alcanoilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} ,

(III) un grupo carbamoilo,

(IV) un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-10} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} , (V) un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{1-7} que posee sustituyentes seleccionados opcionalmente del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,

(VI) un grupo mono- o di-aril carbamoilo C_{6-14} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,

(VII) un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} que

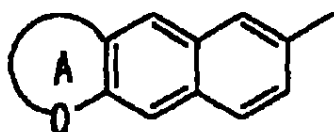
opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,
(VIII) un grupo amino-carbonilo cíclico 3 a 7 miembros que posee sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,
(IX) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos de los átomos de carbono que tienen sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} , o
(X) un grupo alcoxi-carbamoilo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,

R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, y

n es un entero de valor 0 a 3,

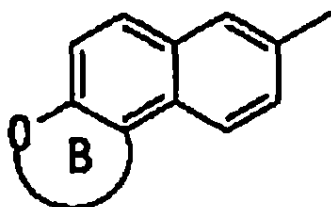
(3) Un compuesto como definido en (1), en donde R es un átomo hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo de la fórmula:

11.



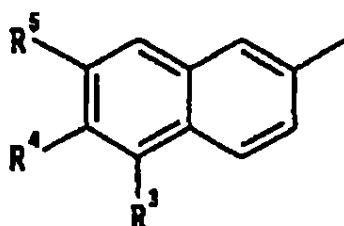
(1)

(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)

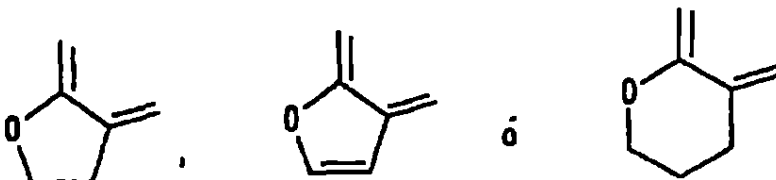
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que tiene sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno opcionalmente, 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),

(4) Un compuesto como el definido en (1), en donde R es un átomo de hidrógeno, R¹ es una cadena lineal o ramificada el C.6 alquilo grupo, R² es un grupo representado por la fórmula: (3), y R⁴ es un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes,

(5) Un compuesto como el definido en (1), en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo, R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, el anillo A es



el anillo B es



R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, o un átomo halógeno, R⁴ es

- (i) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (ii) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos de los átomos de carbono,
- (iii) un grupo carbamoilo,

(iv) grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-10} que puede sustituirse por hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , o alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,

(v) un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} ,

(vi) un grupo mono- o di-aril carbamoilo C_{6-14} ,

(vii) un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} ,

(viii) un grupo amino-carbonilo cíclico de 3 a 7 miembros,

(ix) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos a los átomos de carbono,

(x) un grupo alcoxi-carbamoilo C_{1-6} ,

R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,

(6) un compuesto como el definido en (1), en donde R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, R^2 es un grupo representado por la fórmula (3), R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo mono o di-alquil-carbamoilo C_{1-10} o un grupo cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} , y R^5 es un átomo de hidrógeno,

(7) Un compuesto como el definido en (1) que es

(i) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida,

(ii) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida,

(iii) N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-

metilpropil]-2-naftamida,

(iv) 6-[1-hidroxi-1-(1Himidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida,

(v) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-N-metil-2-naftamida,

(vi) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida,

(vii) (S)-(-)-N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida,

(viii) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida;

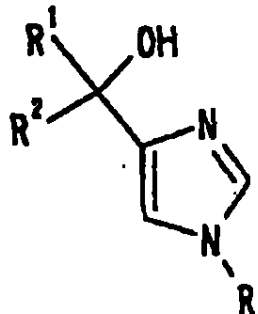
(ix) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida,

(x) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida • fumatato, o una sal del mismo,

(8) Un compuesto como el definido en (1), en donde una configuración del átomo de carbono que conecta al grupo hidroxilo es de configuración (S)-,

(9) Una prodroga de un compuesto como el definido en (1),

(10) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula:



(I)

15

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:

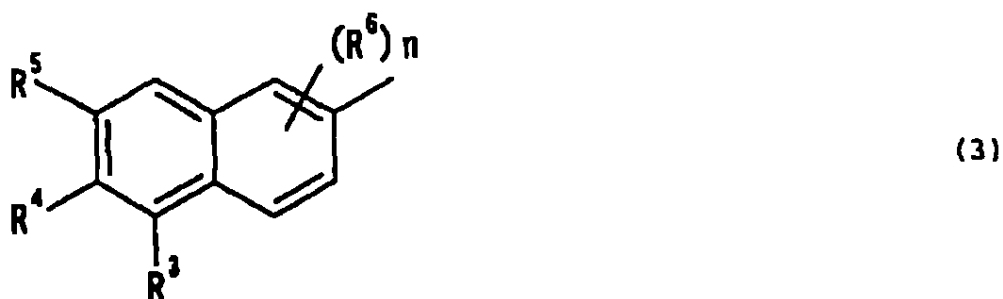


(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ puede tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:



(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ opcionalmente pueden tener sustituyentes) o un grupo de la fórmula:



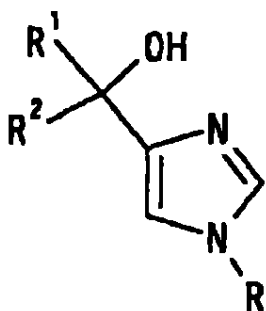
(en donde cada uno de R^3 y R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^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, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo,

(11) Una composición farmacéutica como la definida en (10) que es un inhibidor de liasa $C_{17,20}$ esteroide,

(12) Una composición como la definida en (10) que es un agente antitumor

(13) Una composición para un agente antitumor como la definida en (10) que es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata

(14) Un reductor de andrógeno que combina un compuesto de la fórmula:



(I)

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:

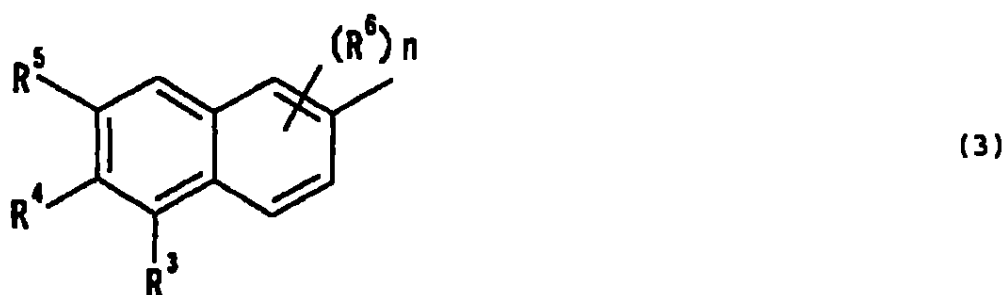


(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:



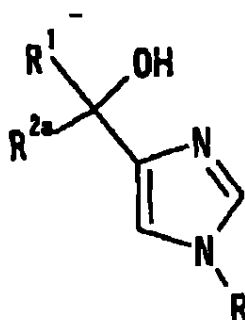
(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o un grupo de la fórmula:



(en donde cada uno de R³ y R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo

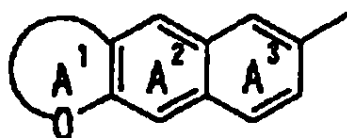
alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R^4 es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo del carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo con un modulador de LHRH,

(15) Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula:



(Ia)

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

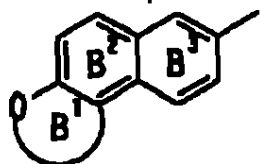


(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A^2 y un anillo A^3 pueden tener

sustituyentes),

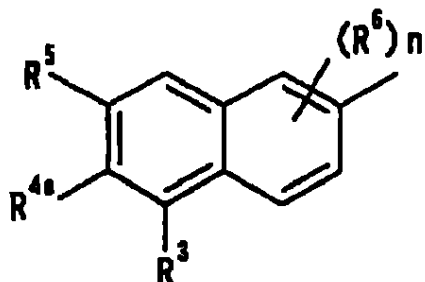
un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o

un grupo de la fórmula:



(3a)

(en donde cada uno de R³ y R⁵ 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 tiene sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R⁴ᵃ 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 grupo hidrocarburo aromático

que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes o átomo de halógeno, R⁶ es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), 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:

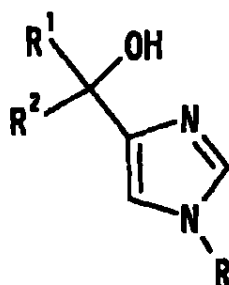


en donde R¹ y R^{2a} poseen los significados indicados precedentemente, o una sal del mismo con un producto de la reacción de un compuesto de la fórmula:



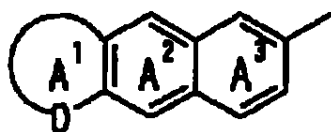
en donde el X es un grupo de comienzo y R tiene el significado indicado precedentemente,

(16) Un método para inhibir una liasa C_{17,20} esteroide que comprende administrar un compuesto de la fórmula:



(I)

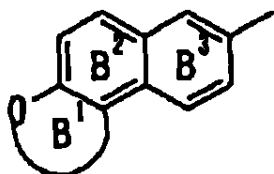
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:



(1)

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden poseer sustituyentes),

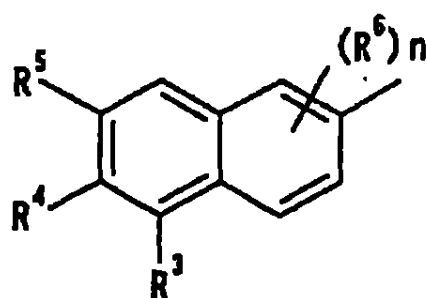
un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o

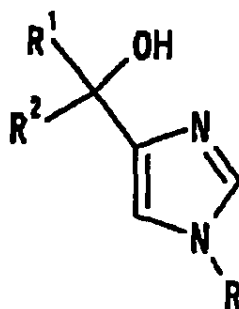
un grupo de la fórmula:



(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 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, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo a los mamíferos, y

(17) La utilización de un compuesto representado por 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

24
 21
 25

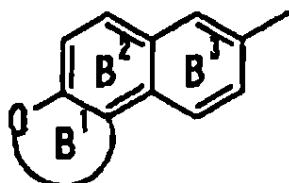
grupo representado por la fórmula:



(1)

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes),

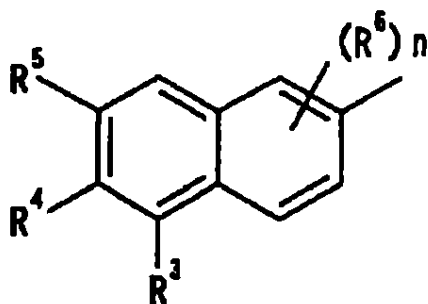
un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o

un grupo de la fórmula:



(en donde cada uno de R³ y R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente poseen 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, R^5 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo para preparar una composición farmacéutica para inhibir una liasa $C_{17,20}$ esteroide.

Breve descripciones de los dibujos

La figura 1 ilustra el espectro de difracción de rayos X en polvo (Cu, 40 kv, 50 mA) del compuesto producido en el Ejemplo 23. El eje transversal ilustra el ángulo de difracción (2θ), y el eje de ordenada ilustra la intensidad máxima.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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^1 o R^{2a} , mientras cada uno del anillo A^1 o anillo B^1 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^1 o el anillo B^1 incluyen, por ejemplo, furano, dihidrofuran, pirano, dihidropirano, dioxoleno, oxazol, isooxazol, etc., y furano, dihidrofurano, dioxoleno, etc. son preferibles.

El anillo A^1 y el anillo B^1 pueden tener 1 a 4 sustituyentes en cualquier posición sustituible en el anillo, respectivamente. Como el sustituyente, puede mencionarse un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo alcoxilo inferior, un grupo acilo, etc. Los ejemplos del alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes incluyen un grupo alquilo C_{1-4} , sin sustituir, tal como el metilo, etilo, propilo, etc., y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un alcanilo C_{1-4} , tal como acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,

butoxicarbonilo, etc.), etc. Como el grupo alcoxilo inferior, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcoxilo C_{1-} , tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etc. Como el grupo acilo, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alcanilo (por ejemplo tal un C_{1-} , el alcanilo como el formyl, el acetilo, el propionyl, etc.), un grupo alquilsulfonilo (por ejemplo tal como un alquilsulfonilo C_{1-} , tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes (por ejemplo tal como un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , tal como el metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc., tal un mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , tal como el fenilcarbamoilo, difenilcarbamoilo, etc., tal como un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , como el bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.), un sulfamoilo que opcionalmente posee sustituyentes (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 mono- o grupo di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} , como el bencilsulfamoilo, dibencilsulfamoilo, etc.), etc..

El anillo A^2 , el anillo A^3 , el anillo B^2 y el anillo B^3 pueden tener 1 a 3 sustituyentes en cualquier posición sustituible en el anillo, respectivamente. Como sustituyente, se utilizan los mismos sustituyentes para el anillo A^1 y el

anillo B¹.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior que posee opcionalmente sustituyentes representados por R¹, R⁴ y R⁵ incluyen, por ejemplo, un alquilo C₁₋₄ sin sustituir, tal como el metilo, etilo, propilo, etc., un alquilo C₁₋₄ sustituido por un alcanilo como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C₁₋₄ (por ej., el metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo hidroxilo que posee opcionalmente sustituyentes ilustrados por R¹, R^{4a}, o R⁵, incluyen un grupo hidroxilo sin sustituir, un alcoxilo inferior (por ejemplo un grupo alcoxilo C₁₋₄, como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.), un alcanilo oxilo inferior (por ej. un alcanilo oxilo C₁₋₄, como el acetiloxilo, propioniloxilo, etc.), un carbamoilo oxilo que opcionalmente posee sustituyentes (por ejemplo carbamoilo oxilo sin sustituir, un carbamoilo oxilo sustituido por 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₄, como el metilcarbamoilo oxilo, etilcarbamoilo oxilo, dimetilcarbamoilo oxilo, dietilcarbamoilo oxilo, metiletilcarbamoilo oxilo, etc.), etc..

Los ejemplos del grupo tiol que posee opcionalmente sustituyentes ilustrados por R¹, R^{4a} o R⁵ incluyen un grupo tiol sin sustituir, un alquiltio inferior (por ejemplo un grupo alquiltio C₁₋₄, como el metiltio, etiltio, propiltio, etc.), un alcanilo tío inferior (por ejemplo un alcanilo tío C₁₋₄, como el acetiltio, propioniltio, etc.), etc.

Los ejemplos del grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes 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 alcanoil (por ejemplo formilo, alcanoil 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 opcionalmente posee sustituyentes (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 opcionalmente posee sustituyentes (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 opcionalmente posee sustituyentes" 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 opcionalmente posee sustituyentes" representados por R^4 incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico 3- a 13- miembros, preferentemente de 5- a 9- miembros, más preferentemente de 5- o 6- miembros (por ejemplo grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, etc. distintos de los átomos de carbono y lo similar. Específicamente, como los grupos heterocíclicos aromáticos, por ejemplo, tienilo, (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo, (por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), furilo (por ejemplo 2-furilo, 3-furilo), quinolilo (por ejemplo 2-quinolilo, 4-quinolilo, 8-quinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo),

pirazinilo, pirimidinilo, (por ejemplo 2-pirimidinilo), pirrolilo (por ejemplo 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo 1-imidazolilo, 2-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo 1-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, isoxazolilo (por ejemplo 3-isoxazolilo), piridazinilo (por ejemplo 3-piridazinilo), indolilo (por ejemplo 1-indolilo), isoindolilo (por ejemplo 1-isoindolilo, 2-isoindolilo), tetrazolilo (por ejemplo 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), etc.), etc. son los utilizados, y como los grupos heterocíclicos no aromáticos, por ejemplo, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc. son los que se utilizan. Entre éstos, los ejemplos preferibles son tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, y lo similar.

En el "grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes" y "grupo hidrocarburo aromático" representado por R⁴, 1 a 3 sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición en el anillo. Como sustituyente, puede mencionarse un grupo alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo alcoxilo inferior, un grupo acilo, etc. Los ejemplos del alquilo inferior que opcionalmente posee sustituyentes incluyen un grupo alquilo C₁₋₄, sin sustituir como el metilo, etilo, propilo, etc.,

y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un alcanoil C_{1-4} tal como el acetilo, propionilo, etc., carboxilo, un alcoxi-carbonilo C_{1-4} (por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo, 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 alcanoil (por ejemplo tal como un alcanoil C_{1-4} 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 opcionalmente posee sustituyentes (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 opcionalmente posee sustituyentes (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

- (1) un grupo carbamoilo,
- (2) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo (por ejemplo un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10}) como el metil carbamoilo, etil carbamoilo, dimetil carbamoilo, etc.,
- (3) un grupo mono- o di-cicloalquil carbamoilo (por ejemplo un grupo mono o di-cicloalquil carbamoilo C_{3-7}) como el ciclopropil carbamoilo, ciclobutil carbamoilo, ciclopentil carbamoilo, ciclohexil carbamoilo, cicloheptil carbamoilo, etc.,
- (4) un grupo aril carbamoilo (por ejemplo un grupo aril carbamoilo C_{6-14}) como el fenil carbamoilo,
- (5) un grupo aralquil carbamoilo (por ejemplo un grupo aralquil carbamoilo C_{7-16}) como el bencil carbamoilo,
- (6) un grupo amino-carbonilo cíclico de 3 a 7 miembros, preferentemente de 5 miembros,
- (7) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, etc. distintos de los átomos de carbono como el tiazolilo (por ejemplo 2-tiazolilo), piridilo, pirimidazilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isooxazolilo, imidazolilo, etc.,
- (8) un grupo alcoxi carbamoilo (por ejemplo un grupo alcoxi carbamoilo C_{1-6}) como metoxicarbamoilo, etc., y un grupo alquil carbamoilo inferior (por ejemplo un grupo alquil carbamoilo C_{1-6})

como el metil carbamoilo, etil carbamoilo, etc. es preferible.

Estos grupos carbamoilo pueden tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden sustituir en cualquier posición en el anillo. Como el sustituyente, puede mencionarse el hidroxilo, átomo halógeno (por ejemplo flúor, cloro), alquilo C_{1-6} (por ejemplo el metilo, etilo), cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo), alcoxilo C_{1-6} (por ejemplo el metoxilo, etioxilo), acilo C_{1-6} (por ejemplo formilo, acetilo, etilcarbonilo), carboxilo, alcoxi-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo) y lo similar.

Como el grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado representado por R^6 , por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-propilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo) que opcionalmente posee 1 a 5, preferentemente 1 a 3 átomos halógenos como flúor, cloro, bromo, iodo, y lo similar son utilizados, y un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo, etilo, propilo) que opcionalmente posee 1 a 5, preferentemente 1 a 3 átomos halógenos como flúor, cloro, bromo, iodo, y lo similar son preferibles, y particularmente el metilo, etilo, trifluorometilo, etc. son utilizados.

El n representa un entero de valor 0 a 3, y esto significa que 0 a 3 sustituyentes R pueden sustituir. Como n , el valor 0, 1 o 2 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_{7-10} -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.

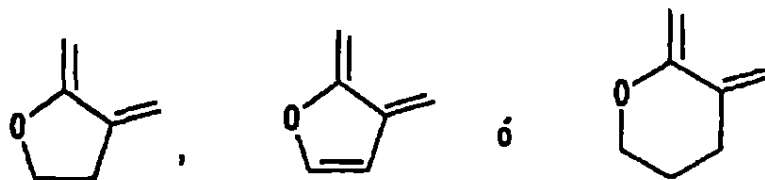
Como el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, por ejemplo, los siguientes compuestos son preferibles.

(A) El compuesto (I) en donde R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo), R^2 es un grupo representado por la fórmula (3), R^3 es un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes.

(B) El compuesto (I) en donde R es un átomo de hidrógeno o es un grupo tritilo, R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo) o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil), anillo A es



el anillo B es



R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un átomo halógeno, R³ es

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo fenilo, naftilo),
- (2) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos a los átomos de carbono (por ejemplo tiazolilo, piridilo, pirimidazilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isooxazolilo, imidazolilo, triazolilo, 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, etc.),
- (3) un grupo carbamoilo,
- (4) un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C₁₋₁₀

(particularmente, un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-6}) que puede ser sustituido por hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , o alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,

(5) un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} ,

(6) un grupo mono- o di-aril carbamoilo C_{6-11} , (por ejemplo el grupo mono- o di-fenilo),

(7) un grupo aralquil carbamoilo C_{7-11} , (por ejemplo un grupo bencil carbamoilo),

(8) un grupo amino-carbonilo cíclico de 3 a 7 miembros,

(9) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, etc. distintos a los átomos de carbono (por ejemplo grupo tiazolilo),

(10) un grupo alcoxi-carbamoilo C_{1-6} (particularmente, un grupo alcoxi carbamoilo C_{1-3}),

R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} .

(C) El compuesto (I) en donde R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada (particularmente, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo), R^2 es un grupo representado por la formula (3), R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C_{1-10} o un grupo cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} , R^5 es un átomo de hidrógeno.

(D) El compuesto que se produjo en los Ejemplos 1 a 54 se describirá a continuación.

- (E) (i) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida (Ejemplo 9-(ii)),
- (ii) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida (Ejemplo 26),
- (iii) N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida (Ejemplo 28),
- (iv) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (Ejemplo 51),
- (v) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-N-metil-2-naftamida (Ejemplo 54),
- (vi) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida (Ejemplo 55),
- (vii) (S)-(-)-N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida (Ejemplo 57),
- (viii) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida (Ejemplo 58),
- (ix) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (Ejemplo 65-(i)),
- (x) (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida • fumalato (Ejemplo 65-(ii)), o una sal del mismo.

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. Estos 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 Compuesto (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, pivaloilo oximetilo, 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. Estos 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, dicitclohexilamina, 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 prodrga del Compuesto (I) puede hidratarse.

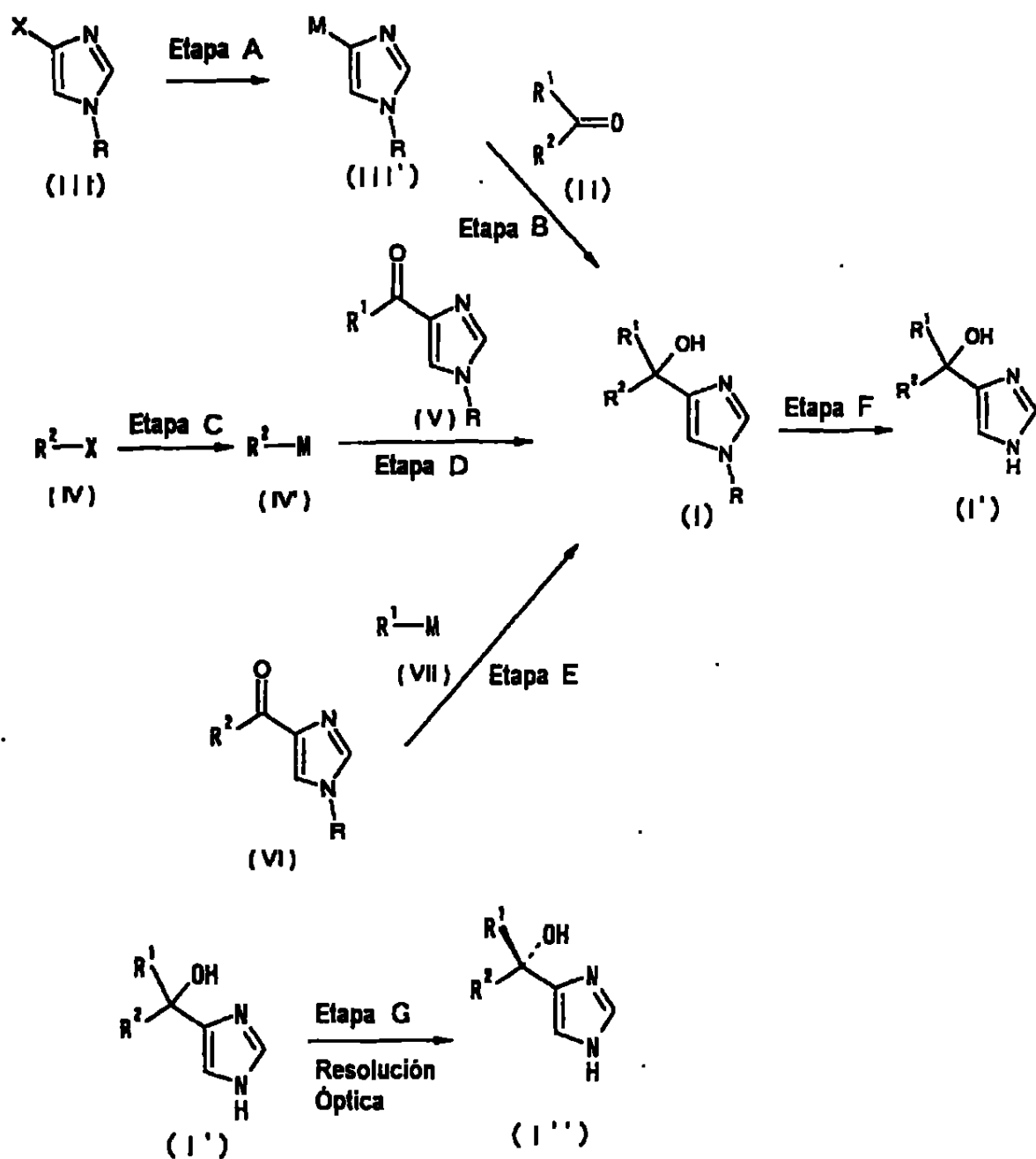
El compuesto (I) puede tener uno o mas átomos de carbono asimétricos en la molécula. El compuesto de la presente invención puede tener configuración R- o configuración S- respecto de los carbonos asimétricos.

Como el compuesto (I), un compuesto en donde una configuración del carbono que conecta al grupo hidroxilo es configuración (S)- es el preferible.

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 del mismo como forma libre o una sal del mismo como el Compuesto (I), y éstos se usan como una mezcla de reacción tal como está o después del aislamiento por medio de un método conocido para la siguiente reacción.



en donde M es un metal o una sal, y los otros símbolos poseen los 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 $-100^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$, preferentemente $-80^{\circ}C$ a $-20^{\circ}C$. 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 $-40^{\circ}C$ a $60^{\circ}C$, preferentemente desde $20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$. 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_n , 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. Estos 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 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 aralquilo-oxi-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, un fenil-alquilo-oxi 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,

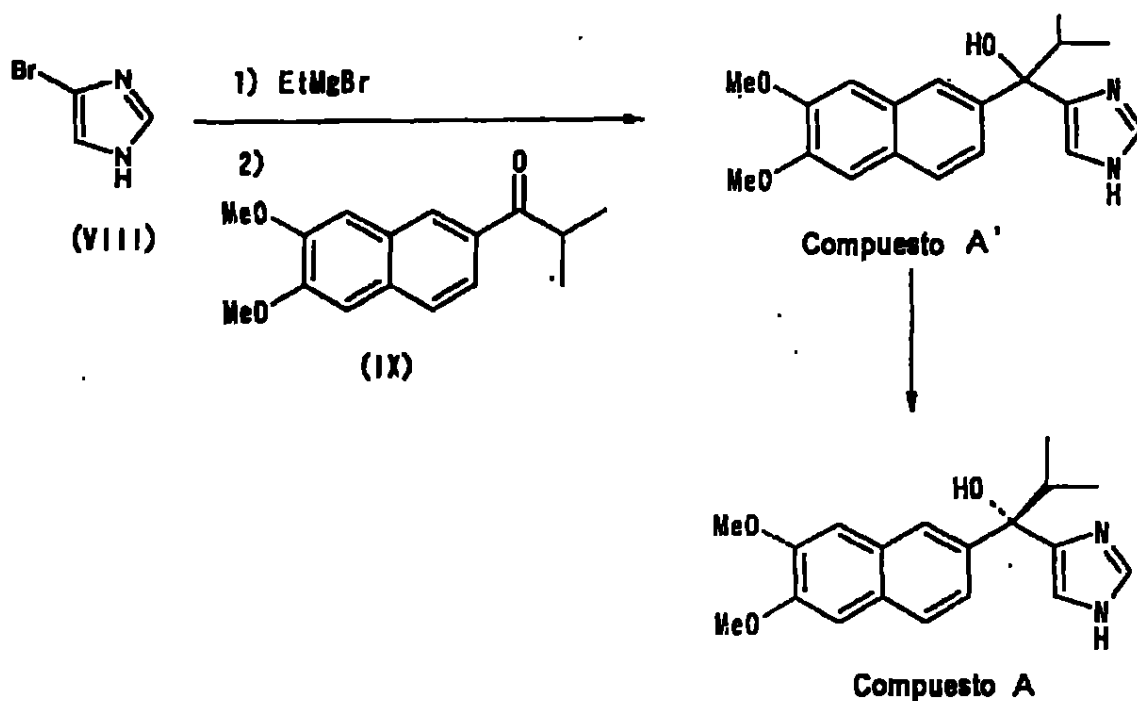
cloro, bromo, iodo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, etc. El número de sustituyente es aproximadamente 1 a 3.

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_{1-6} tal como bencilo, etc.), formilo, un alquil-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), feniloxycarbonilo, benzoilo, un (aralquilo C_{7-10}) carbonilo (por ejemplo, un fenil-alquilo C_{1-6} carbonilo como benciloxycarbonilo, 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_{1-6} 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 tratamiento con, por ejemplo, ácido, base, reducción, rayo ultravioleta, hidracina, fenil hidracina, N-metilditiotiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, etc.,

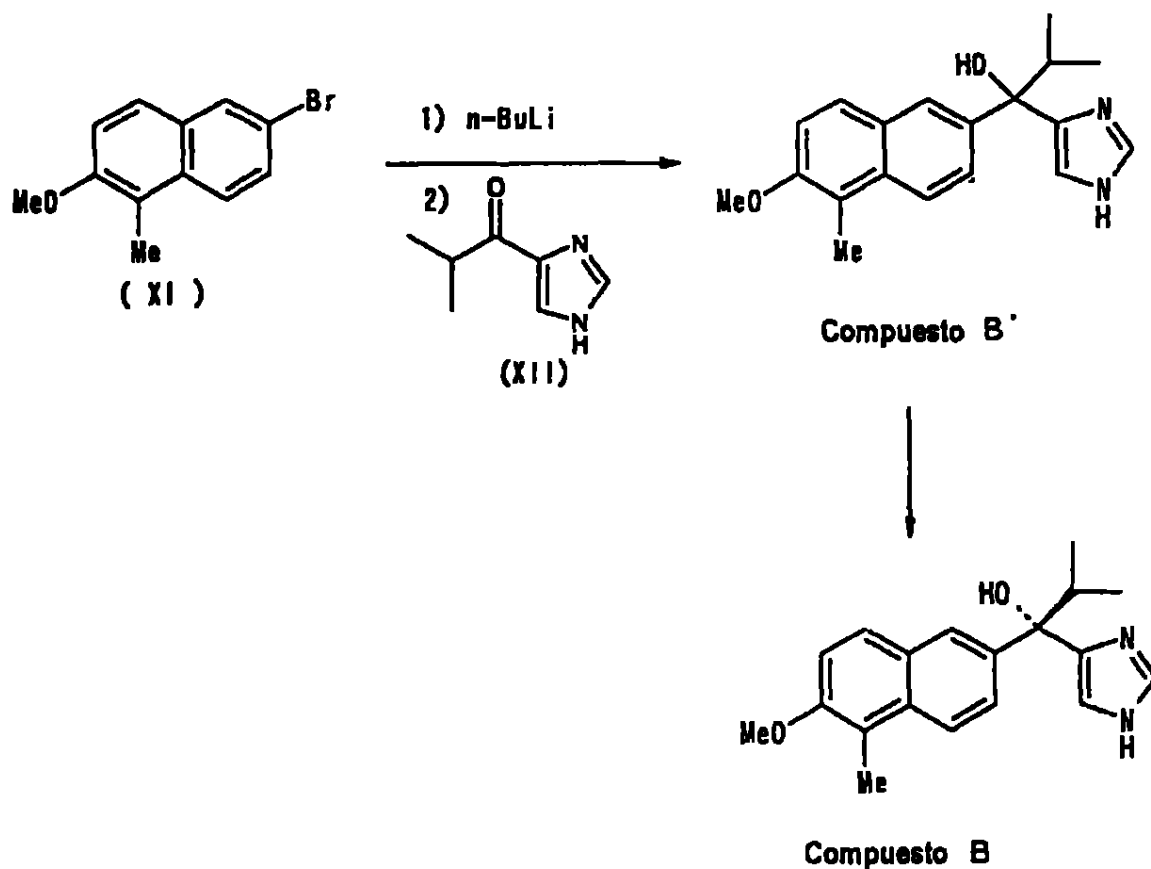
Por ejemplo, el compuesto A puede ser producido por medio de la siguiente manera.



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.

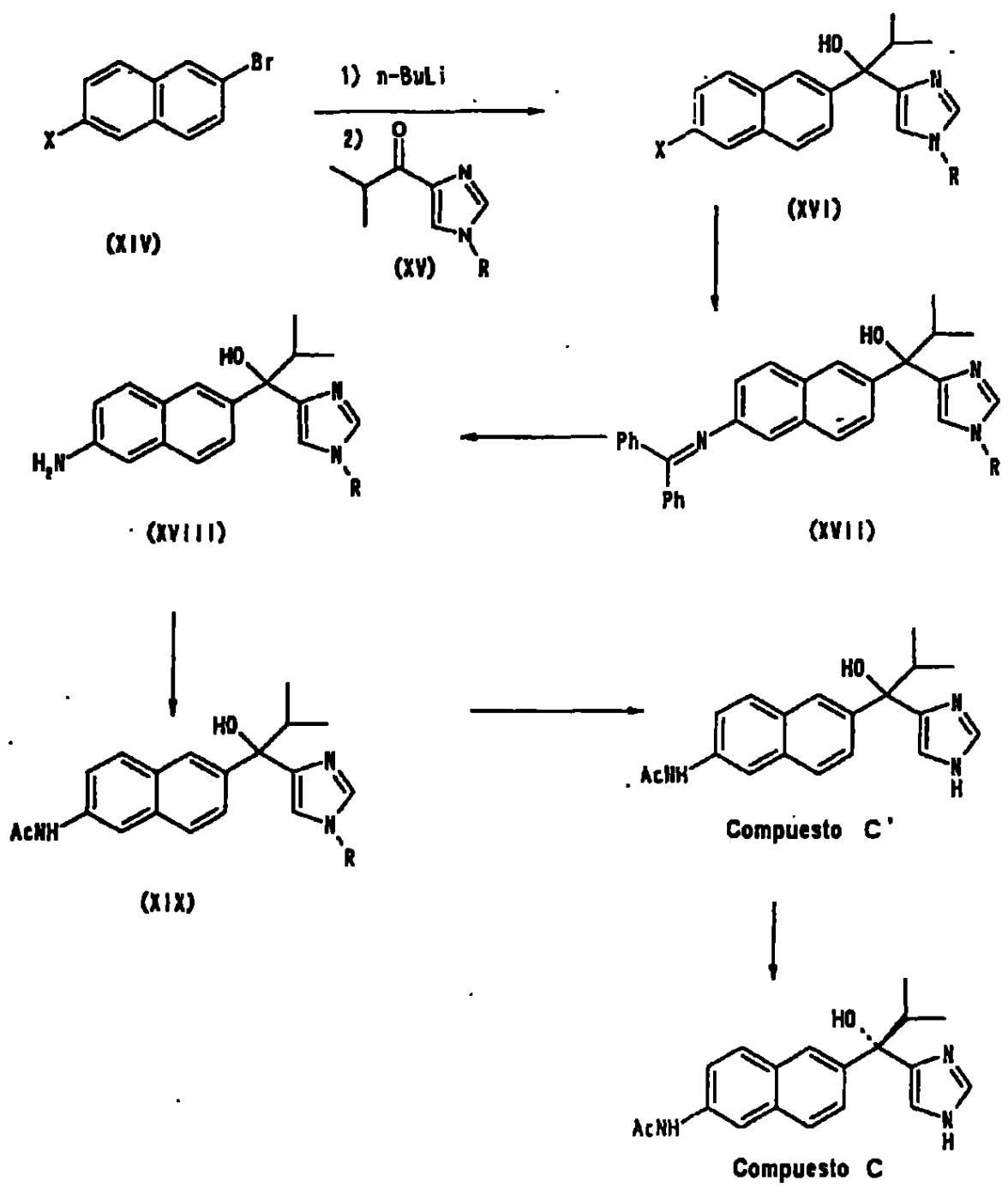
Por ejemplo, el compuesto B puede producirse por medio de la siguiente manera.



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.

43
54

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 descrito en la literatura (Buchwald y col., "Tetrahedron 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 (I), 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 (I), A, B y C pueden resolverse eficazmente en sus enantiómeros usando la columna quiral (por ejemplo CHIRALPAK AD, fabricada por las industrias químicas "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 como (i) un reductor de andrógeno y/o estrógeno, (ii) agente para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con andrógeno y/o estrógeno, tales como (1) cáncer, metástasis o repetición de tumor maligno (por ejemplo, cáncer de próstata, pecho, cáncer uterino, cáncer ovárico, etc.), (2) los diversos síntomas acompañados de éstos cáncer (por ejemplo, dolor, caquexia, etc.), (3) hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma del útero, adenomiosis de útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc. en un mamífero (por ejemplo, humanos, bovinos, equinos, porcinos, perros, gatos, monos, ratones, ratas, etc., especialmente humanos).

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, Triamcinciona, 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, hidrocloreuro 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, hidrocloreuro de Bleomicina, sulfato de Bleomicina, sulfato de Peplomicina, hidrocloreuro de Daunorubicina, hidrocloreuro de Doxorubicina, hidrocloreuro de Aclarubicin, hidrocloreuro de Pirarubicin, hidrocloreuro de

Epirubicina. Neocarzinostatina, Mitramicina, Sarkomicina, Carzinofilina, Mitotano, hidrociorudo de Zorubicina, hidrocioruro de Mitoxantrona, hidrocioruro 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, Britropoietina, Linfotoxina, vacuna BCG, Corynebacterium parvum, Levamisol, Polisacárido-K, Procodazol, etc.,

Otros: L-asparaginasa, Aceglatona, hidrocioruro 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, hidrocioruro 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).

Particularmente, los andrógenos y/o estrógenos en la sangre pueden ser eliminados eficazmente usando el compuesto de la presente invención en combinación con un modulador de LH-RH (por ejemplo, acetato de Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, etc.) y antagonista LHRH (por ejemplo Ganirelix, Cetrorelix, Abarelix, etc.).

De esta manera, el compuesto de la presente invención posee elevada selectividad respecto a liasa esteroide $C_{17,20}$ y reduce efectivamente la concentración de andrógeno sin afectar las enzimas que metabolizan droga tales como CYP3A4.

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 solubilización, 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 solubilización preferible incluyen, por ejemplo, polietilén 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 administrar al compuesto por infusión de goteo intravenosa durante un tiempo prolongado.

Modalidades de trabajo de la invención

La presente invención se describe a continuación en mayor 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: quartete, dd: doble duplete, dt: doble triplete, m,: multiplete, br,: ancho, J: acoplamiento constante,

temperatura ambiente: 0-30°C.; DMF: Dimetilformamida, THF, : tetrahidrofurano.

Ejemplos

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. ¹H-RMN (CDCl₃) 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-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4il)propil)-2-naftol

Una solución de fluoruro del tetrabutílamonio en THF (1 M, 100 mL) se agregó a una solución de 1-(6-terc-butíldimetílsilíloxi-2-naftí)-2-metil-1-(1-trítíl-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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftílo

El anhídrido trifluorometansulfónico (9,1 mL) se agregó por gotas a una solución de 6-(1-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftol (27,0 g) en pirídina (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.

^1H -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-hidroxil-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo

Una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxil-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.

^1H -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-hidroxil-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftonitrilo

Una solución de 6-(1-hidroxil-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 $\rightarrow$ 10:1). La cristalización del acetato de etilo dio el compuesto del título (737 mg) como un polvo incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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. ^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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)-1-metil-2-naftilo (6,0 g) para dar el compuesto del título (4,2 g) como un polvo incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -RMN (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} .

Ejemplo de referencia 15

Producción de 6-(1-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-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-butíldimetílsililoxi-7-metil-2-naftil)-2-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (18,5 g) para dar el compuesto del título (14,9 g) como un polvo incoloro.

^1H -RMN(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} .

Ejemplo de referencia 16

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-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-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftol (14,0g) para dar el compuesto del título (12,9 g) como un polvo incoloro.

^1H -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-imidazol-4-il)propil)-3-metil-2-naftoato

En una manera similar a la descrita 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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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-4-il)metanona

A una solución de (6-terc-butildimetilsililoxi-2-naftil) (1-tritil-1H-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.

^1H -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-hidrox-2-naftil) (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanona

En una manera similar a la descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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 descrita en el Ejemplo de Referencia 3, la reacción se llevó a cabo usando (6-hidroxil-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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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-4-il)carbonil]-2-naftoato

En una manera similar a la descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 de referencia 24

Producción de 6-Bromo-2-hidroxi-1-naftaldehído

A una solución de 2-hidroxi-1-naftaldehído (60,0 g) en AcOH (300 mL) se agregó por gotas una solución de bromo (66,8 g) en AcOH (30 mL) durante 30 min. Después de ser agitada por 1h, la

mezcla se vierte en la solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ acuosa, y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con el agua, 1N- NaOH , y solución salina seguido por secando sobre MgSO_4 . Después de la eliminación del solvente al vacío, residuo se lavó con EtOH para dar un polvo amarillo. El polvo se cristalizó del $i\text{PrOH}$ para producir el compuesto del título (28,8 g) como las agujas amarillas pálidas.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,18 (1H; d; $J=9,0\text{Hz}$); 7,69 (1H; dd; $J=2,2$; 9,2 Hz); 7,89 (1H; d; $J=9,2\text{ Hz}$); 7,96 (1H; d; $J=2,2\text{ Hz}$); 8,22 (1H; d; $J=9,0\text{ Hz}$); 10,77 (1H; s).

IR (KBr): 3096, 1639, 1462, 1308, 1165, 876, 810 cm^{-1} .

Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$: C, 52,62; H, 2,82. Encontrado: C, 52,58; H: 2,61.

Ejemplo de referencia 25

Producción de ácido 6-bromo-2-hidroxi-1-naftoico

A una mezcla enfriada por hielo de 6-Bromo-2-hidroxi-1-naftaldehído (24,0 g) y la solución de NaH_2PO_4 acuosa (3,2 g en 30 mL de agua) en DMSO (160 mL) se agregó por gotas una solución de NaClO_2 (80%; 15,1 g) en agua (150 mL) durante 1 h. Después de ser agitada por 5 h a la temperatura ambiente, una solución de: NaClO_2 (80%; 2,16 g) en agua (20 mL) se agregó, y la mezcla de la reacción se agitó adicionalmente por 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla fue alcalinizada con 1N NaOH , y el precipitado se elimina por filtrad. El filtrado se lavó con AcOEt e $i\text{Pr}_2\text{O}$, y luego la fase líquida fue acidificada con el

HCl conc. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto del título (22,3 g) como un polvo castaño.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7,25 (1H; d; $J=9,2$ Hz); 7,66 (1H; dd; $J=2,2$; 9,0 Hz); 7,99 (1H; d; $J=9,0$ Hz); 8,15 (1H; d; $J=2,2$; Hz); 8,39 (1H; d; $J=9,2$ Hz).

IR (KBr): 3000, 1649, 1441, 1298, 1248, 1190 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 26

Producción de 6-bromo-2-hidroxi-N-metil-1-naftamida

A una solución enfriada por hielo de ácido 6-Bromo-2-hidroxi-1-naftoico (10,0 g) y trietilamina (26,1 mL) en THF anhidro (300 mL) se agregó por gotas cloruro de metansulfonilo (7,0 mL), y la mezcla se agitó por 90 min a la temperatura ambiente. Una solución de metilamina (2M en THF; 60 mL) se agregó, y la mezcla de la reacción fue adicionalmente agitada toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla fue acidificada con HCl conc. y se extrajo con el acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con la solución salina, fue secada sobre MgSO_4 , seguida por concentrado al vacío. El residuo se lavó el acetato de etilo-hexano (1:1) para dar un polvo castaño ligero. El polvo se disolvió en THF MeOH-4N-NaOH (6:1:1, 80 mL), y la mezcla fue calentada a 70 °C por 30 min. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con el HCl conc. y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y AcOEt para dar el compuesto del

título (4,61 g) como polvo castaño ligero.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,82 (3H; d; $J=4,4$ Hz); 7,22 (1H; d; $J=9,0$ Hz); 7,54 (1H; dd; $J=1,4$; 9,2 Hz); 7,61 (1H; d; $J=9,2$; Hz); 7,79 (1H; d; $J=9,0$ Hz); 8,08 (1H; d; $J=1,4$ Hz); 8,23 (1H; d; $J=4,4$ Hz).

IR (KBr): 3360, 3053, 1609, 1580, 1499, 1408, 1344 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 27

Producción de 6-bromo-2-metoxi-N-metil-1-naftamida

Una mezcla de 6-Bromo-2-hidroxi-N-metil-1-naftamida (1,20 g), dimetilsulfato (0,49 mL), y K_2CO_3 pulverizado (1,18 g) en DMF anhidro (10 mL) fue calentado a 60 °C por 30 min. Después de la dilución con 1N HCl la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina seguido por secado sobre MgSO_4 . Después de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se lavó con hexano-AcOEt (1:1) para dar el compuesto del título (1,21 g) como un polvo incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,82 (3H; d; $J=4,6$ Hz); 3,90 (3H; s); 7,56-7,60 (3H; m); 7,98 (1H; d; $J=9,2$ Hz); 8,18 (1H; s); 8,31 (1H; d; $J=4,6$ Hz).

IR (KBr): 3253; 2943; 1634; 1585; 1493; 1265 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 28

Producción de 6-bromo-2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-metil-1-naftamida

Una mezcla de 6-bromo-2-hidroxi-N-metil-1-naftamida (2,50

g), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,61 g), e imidazol (912 mg) en DMF (30 mL) se agitó por 2 h a la temperatura ambiente. Después de la dilución con agua, la mezcla resultante se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina seguida por concentración al vacío. El residuo se pasó a través del tapón de la gel de sílice (hexano:AcOEt = 1:1). El eluato se concentró, y el residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título (3,33 g) como agujas incoloras.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,24 (6H; s); 1,01 (9H; s); 3,06 (3H; d; $J=5,0$ Hz); 6,02 (1H; d; $J=5,0$ Hz); 7,05 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 7,52 (1H; dd; $J=2,0$; 8,8 Hz); 7,65 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 7,87-7,91 (2H; m). IR (KBr): 3275, 2930, 1632, 1585, 1252, 841 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 29

Producción de 1-[6-(terc-butildimetilsililoxi)-2-naftil]-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol

6-Bromo-2-terc-butildimetilsililoxinaftaleno (33,7 g) y 3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanona (31,5 g) se usó como material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1, el compuesto del título (40,6 g) se obtuvo como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,23 (6H; s); 0,76 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,89 (3H; d; $J=6,8$ Hz); 1,01 (9H; s); 1,62-1,81 (1H; m); 2,07 (2H; d; $J=4,4$ Hz); 3,55 (1H; s); 6,75 (1H; d; $J=1,2$ Hz); 7,04 (1H; dd; $J=2,4$; 8,6 Hz); 7,127,19 (7H; m); 7,32-7,35 (10H; m); 7,39 (1H; dd; $J=1,8$; 8,8 Hz); 7,58 (1H; d; $J=8,6$ Hz); 7,68 (1H; d; $J=9,2$

Hz); 7,91 (1H; s).

IR (KBr): 3132, 2949, 1495, 1474, 1445, 1261, 700 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 30

Producción de 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)butil]-2-naftol

1-[6-(tert-Butildimetilsililoxy)-2-naftil]-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol (39,8 g) se usó como un material de arranque. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2, el compuesto del título (31,9 g) se obtuvo como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,64 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,87 (3H; d; $J=7,0$ Hz); 1,55-1,74 (1H; m); 1,90 (1H; dd; $J=5,0$; 14,2 Hz); 2,08 (1H; dd; $J=6,2$; 14,2 Hz); 3,53 (1H; s); 6,29 (1H; dd; $J=2,2$; 8,8 Hz); 6,40 (1H; s); 6,83 (1H; d; $J=9,2$ Hz); 6,93 (1H; d; $J=7,8$ Hz); 7,09 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 7,22-7,25 (6H; m); 7,40-7,43 (11H; m); 7,59 (1H; s); 10,93 (1H; br s).

IR (KBr): 3510, 3057, 2951, 1447, 1308, 1175, 856, 748, 704 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 31

Producción de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4il)butil]-2-naftilo

6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2naftol (30,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 3, el compuesto del título (33,9 g) se obtuvo como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,74 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,90 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 1,60-1,79 (1H; m); 2,09 (2H; d; $J=6,0$ Hz); 3,71 (1H; 4; s); 6,77 (1H; d; $J=1,0$ Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,31-7,36 (11H; m); 7,55 (1H; dd; $J=1,8$; 8,8 Hz); 7,69 (1H; d; $J=2,4$ Hz); 7,75 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 7,87 (1H; d; $J=9,2$ Hz); 8,09 (1H; s).

IR (KBr): 3188; 2951; 1425; 1217; 1138; 908; 702 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 32

Producción de metil 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftoato

Trifluorometansulfonato de 6-[1-Hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftilo (28,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 8(i), el compuesto del título (21,9 g) se obtuvo como un polvo castaño ligero.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,74 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,90 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 1,621,81 (1H; m); 2,09 (2H; d; $J=6,0$ Hz); 3,67 (1H; s); 3,70 (3H; s); 6,77 (1H; d; $J=1,4$ Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,30-7,37 (1a 1 OH; m); 7,52 (1H; dd; $J=1,8$; 8,4 Hz); 7,83 (2H; d; $J=8,2$ Hz); 8,00-8,06 (2H; m); 8,55 (1H; s).

IR (KBr): 3200, 2957, 1709, 1281, 1232, 1198, 752, 702 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 33

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

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

A una solución enfriada (-50 °C) de 6-bromo-2-metoxi-N-metil-1-naftamida (1,10 g) en THF anhidro (80 mL) se agregó por gotas n-butilitio en hexano (1,6 M; 5,14 mL), y la solución se agitó por 20 min a -50 °C. Una solución de 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,56 g) en THF anhidro (10 mL) se agregó por gotas, y la mezcla de reacción se agitó por 20 min a -50 °C. Después de la dilución con el agua, la mezcla resultante se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre MgSO₄, seguido por concentración al vacío. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: THF = 3:2 → 1:2) al compuesto del título (680 mg) como un polvo amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,71 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,93 (3H; d; J=7,0 Hz); 2,44-2,57 (1H; m); 3,09 (3H; d; J=4,6 Hz); 3,71 (1H; s); 3,93 (3H; s); 6,02 (1H; d; J=4,6 Hz); 7,79 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,22 (1H; d; J=9,2 Hz); 7,29-7,36 (10H; m); 7,49 (1H; dd; J=1,9; 8,7 Hz); 7,80 (1H; d; J=2,2 Hz); 7,84 (1H; d; J=2,6 Hz); 8,08 (1H; d; J=1,4 Hz),

IR (KBr): 3300, 2966, 1641, 1493, 1445, 1254, 1161, 748, 702 cm⁻¹

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

6-[1-Hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-metoxi-N-metil-1-naftamida (640 mg). se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el

Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (316 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 0.77 (3H; d; J=7.0 Hz); 0.97 (3H; d; J=6.6 Hz); 2.58-2.71 (1H; m); 3.05 (3H; d; J=3.0 Hz); 3.92 (3H; s); 6.69 (1H; br s); 6.89 (1H; d; J=1.0 Hz); 7.22 (1H; d; J=9.2 Hz); 7.35 (1H; d; J=1.0 Hz); 7.51 (1H; d; J=1.8; 9.0 Hz); 7.72 (1H; d; J=9.0 Hz); 7.83 (1H; d; J=9.2 Hz); 7.92 (1H; s).

IR (KBr): 3300; 2966; 1636; 1254; 1161; 1090; 824 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 34

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

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

6-Bromo-2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-metil-1-naftamida (3,30 g) y 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (2,66 g) se usó como los materiales de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 33-(i), se obtuvo una mezcla cruda de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-1-naftamida. La mezcla cruda y el hidrato de fluoruro tetrabutilamonio (3,00 g) se disolvió en THF (30 mL), y la solución se agitó por 1 h a la temperatura ambiente. Después de la dilución con agua, la mezcla resultante fue extraída con AcOEt. La capa orgánica se lavó con la solución salina y se secó sobre MgSO₄, seguido por concentración en el vacío. El residuo

fue purificado por la cromatografía en columna de destello, en gel de sílice (hexano: AcOEt = 2:1 → 1:2) para dar un sólido incoloro. El sólido se lavó con iPr₂O para producir del compuesto del título (1,48 g) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,61 (3H; d; J=6,8 Hz); 0,77 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,57-2,70 (1H; m); 2,82 (3H; d; J=3,6 Hz); 5,12 (1H; s); 6,83 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,02-7,07 (5H; m); 7,12 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,29 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,34-7,41 (10H; m); 7,55 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,71 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,80 (1H; dd; J=2,0; 8,8 Hz); 7,95 (1H; s); 8,16 (1H; d; J=4,6; Hz).

IR (KBr): 3450; 2974; 1651; 1493; 1248; 1173; 750; 702 cm⁻¹

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

2-Hidroxi-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-1-naftamida (600 mg) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, se obtuvo el compuesto del título (233 mg) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,65 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,83 (3H; d; J=6,2 Hz); 2,62-2,75 (1H; m); 2,80 (3H; d; J=4,4 Hz); 5,08 (1H; br s); 6,94 (1H; s); 7,11 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,51 7,56 (2H; m); 7,70-7,74 (2H; m); 7,95 (1H; s); 8,14 (1H; d; J=4,4 Hz); 9,86 (1H; br s); 11,78 (1H; br s).

IR (KBr): 3427; 3256; 2976; 1647; 1528; 1352; 1285; 1248 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 35

Producción de 6-[1-hidroxí-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-1-naftamida

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

2-Hidroxí-6-[1-hidroxí-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-1-naftamida (1,10 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título (1,38 g) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,69 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,94 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,45-2,59 (1H; m); 3,11 (3H; d; J=4,8 Hz); 3,76 (1H; br s); 6,18 (2H; d; J=4,8 Hz); 6,81 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,08-7,15 (6H; m), 7,29-7,37 (11H;), 7,66 (1H, dd, J=1,6, 9,0 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,4 Hz).

IR (KBr): 3260, 2970, 1659, 1423, 1219, 1140, 949, 731, 702 cm⁻¹.

(ii) Producción de 6-[1-hidroxí-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-1-naftamida

Una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxí-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-1-(metilaminocarbonil)-2-naftilo (700 mg), ácido fórmico (0,1 mL), tributilamina (1,0 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (70 mg), y 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (103 mg) en DMF anhidro (5 mL) fue calentado a 80 °C por 4 h. Después de la

dilución con el agua, el amarillo precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado fue purificado por la cromatografía en columna de destello en gel de sílice (hexano: AcOEt = 3:2 → 1:1) para dar el compuesto del título (384 mg) como un polvo amorfo incoloro.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 0,72 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,95 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 2,46-2,59 (1H; m); 3,08 (3H; d; $J=5,0$ Hz); 3,75 (1H; s); 6,04 (1H; d; $J=5,0$ Hz); 6,81 (1H; d; $J=1,0$ Hz); 7,10-7,15 (6H; m); 7,30-7,35 (10H; m); 7,41 (1H; d; $J=8,0$ Hz); 7,51-7,61 (2H; M); 7,87 (1H; d; $J=8,0$ Hz); 8,10 (1H; d; $J=1,4$ Hz); 8,20 (1H; d; $J=9,2$ Hz).

IR (KBr): 3273, 2968, 1639, 1161, 908, 733, 702 cm^{-1} .

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

6-[1-Hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-1-naftamida (350 mg) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, se obtuvo el compuesto del título (171 mg) como un polvo amorfo incoloro

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,65 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,85 (3H; d; $J=6,4$ Hz); 2,68-2,81 (1H; m); 2,83 (3H; d; $J=4,4$ Hz); 5,17 (1H; br s); 6,98 (1H; s); 7,42-7,53 (3H; m); 7,85-7,95 (2H; m); 8,04-8,12 (2H; m); 8,37 (1H; d; $J=4,4$ Hz); 11,80 (1H; br s)

IR (KBr): 3500-3200; 2968; 1624; 1547; 1410; 1308; 829; 806 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 Na₂CO₃ 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

$^1\text{H-RMN}$ (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-(tributylestannil)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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita en Ejemplo 2-(i), la reacción se llevó a cabo usando trifluorometansulfonato de 6-[1-hidroxil-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.

^1H -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 descrita 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. ^1H -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} .

Ejemplo 4

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.

^1H -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.

^1H -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 descrita en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-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.

^1H -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-hidrox-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftonitrilo (1,0 g) y azidotrimetilestano (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 diluido 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.

^1H -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.

^1H -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-

tritol-1H-pirazol-4-il)-2-naftil)-1-propanol

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

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita en el Ejemplo de referencia 5, la reacción se llevó a cabo usando 2-metil-1-(1-tritol-1H-imidazol-4-il)-1-(6-(1-tritol-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.

¹H-RMN (DMSO-d₆) 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-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Una mezcla de 6-(1-hidroxil-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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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 (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-(1-tritil-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 diluido 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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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-hidroxi-2-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 hidrocloreuro 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.

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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 descrita 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 hidrocloreuro de metoxiamina (354mg), el hidroxibenzotriazol (594 mg) y hidrocloreuro 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) 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, 1611 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.

^1H -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.

^1H -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-imidazol-4-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 $\rightarrow$ 1:2) para dar el compuesto del título (2,30g) como un sólido incoloro

^1H -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.

^1H -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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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.

$^1\text{H-RMN}$ (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-metil-1-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.

^1H -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 diluida 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 °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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

^1H -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.

110

¹H-RMN (DMSO-d₆) 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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

(i) Producción de 2-allyloxi-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.

^1H -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.

^1H -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-borabicyclo[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.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,90-2,08 (2H; m); 3,12-3,25 (2H; m); 3,62 (2H; 1a 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.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,98-2,15 (2H; m); 2,92 (2H; 1a t; $J=6,6$ Hz); 4,16 (2H; 1a 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.

^1H -RMN(CDCl_3 , $+\text{CD}_3\text{OD}$) 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; $J=9,0$ Hz); 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]chromen-8-il)(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (11,50 g) para dar el compuesto del título (9,11g) como un sólido incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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 descrita en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidro-1H-benzo[f]chromen-8-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (2,43 g) para dar el compuesto del título (1,65g) como un polvo incoloro.

^1H -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.

^1H -RMN(CDCl_3 , $+\text{CD}_3\text{OD}$) 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 NaBH₄ a la mezcla, y la totalidad se permitió calentar a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue diluido 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

^1H -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.

^1H -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-4-il)metanol (7,48g) para dar el compuesto del título (5,82g) como un sólido incoloro.

^1H -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-7-il) (1H-imidazol-4-il)cetona

En una manera similar a la descrita 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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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 descrita en Ejemplo 15, la reacción se llevó a cabo usando (1,2-dihidronafto[2,1-b]furan-7-il) (1H-imidazol-4-il)cetona (0,501 g)

para dar el compuesto del título (0,491g) como un sólido incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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-imidazol-4-il)-1-propanol

En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16, la reacción se llevó a cabo usando (1,2 dihidronafto[2,1-b]furan-7-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,523 g) para dar el compuesto del título (0,512g) como un sólido incoloro.

^1H -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 diluido 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. $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ 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.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3,35 (2H; dt; $J=1,4$; 8,3 Hz); 4,63 (2H; t; $J=8,3\text{Hz}$); 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) Producción de 6-formil-2,3-dihidronafto[2,3-b]furano

En una manera similar a la descrita 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.

^1H -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.

^1H -RMN($\text{DMSO}-d_6$) 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 descrita en el Ejemplo 11-(iv), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)metano (0,850 g) para dar el compuesto del título (0,754 g) como un sólido incoloro. ^1H -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 descrita en Ejemplo 11-(vi), la reacción se llevó a cabo usando (2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-6-il)(1H-imidazol-4-il)cetona (0,620 g) para producir de esta manera el compuesto del título (0,366 g) como un sólido incoloro.

^1H -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 Na₂SO₄ 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) fueron recuperados del licor madre. p.f. 156-157°C (AcOEt-hexano)

¹H-RMN (CDCl₃) 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;

$J=1,8\text{Hz}; 8,4\text{Hz}$; 7,64 (1H; d; $J=8,4\text{Hz}$); 7,97 (1H; d; $J=1,8\text{Hz}$).

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

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$: 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0,81 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 1,00 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 2,68 (1H; quintete; $J=6,8\text{Hz}$); 3,97 (6H; s); 6,98 (1H; d;

$J=1,0\text{Hz}$; 7,08 (1H; s); 7,12 (1H; s); 7,43 (1H; dd; $J=1,8\text{Hz}$; $8,4\text{Hz}$); 7,48 (1H; d; $J=1,0\text{Hz}$); 7,61 (1H; d; $J=8,4\text{Hz}$); 7,84 (1H; d; $J=1,8\text{Hz}$).

(iii) Producción de (S)-(-)-1-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-1-(1H-imidazol-4-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% (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 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 Na₂SO₄ 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.")

$[\alpha]_D^{25}$ -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 diluido con acetato de etilo (80mL). Después de enfriarse, se filtraron cristales y salieron bajo la corriente de vapor húmedo

127

por 8h. Los cristales secados dieron el compuesto del título (15,33g) como polvo cristalino incoloro.

p.f. 117-120°C

¹H-RMN(CDCl₃+CD₃OD) 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)

[α]_D²⁰ -34,4° (C=1,0, metanol)

Análisis Elemental; Calc. para C₂₂H₂₆N₂O, •

0,5 H₂O: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).

^1H -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-butoxido 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 diluida 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).

^1H -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 hidrocioruro 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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);

130

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 descrita 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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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-imidazol-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.
[α]_D²⁰ -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 hidrocioruro de etilamina se agregó (2,41g), de 1-hidroxibenzotriazol (4,53g) e hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,67g) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 20

h, fue diluida 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.

^1H -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 $\rightarrow$ 7:1) para dar el compuesto del título (5,75g) como un polvo incoloro.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) 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 descrita 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 descrita en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (2,74g) como un polvo incoloro. ^1H -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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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); 8,17 (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), hidrocloreuro 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 diluida 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.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,73 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 0,96 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 1,31 (6H; d; $J=6,6\text{Hz}$); 2,53 (1H; quintete; $J=6,8\text{Hz}$); 3,76 (1H; s); 4,27-4,43 (1H; m); 6,06 (1H; d; $J=7,4\text{Hz}$); 6,81 (1H; d; $J=1,4\text{Hz}$); 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 $\rightarrow$ 9:1) para dar el compuesto del título (8,3 g) como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,77 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 1,00 (3H; d; $J=6,8\text{Hz}$); 1,29 (6H; d; $J=6,6\text{Hz}$); 2,67 (1H; quintete; $J=6,8\text{Hz}$); 3,48 (1H; s); 4,26-4,42 (1H; m); 6,23 (1H; d; $J=7,8\text{Hz}$); 6,97 (1H; d; $J=1,2\text{Hz}$); 7,41 (1H; d; $J=1,2\text{Hz}$); 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 descrita 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 descrito en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (2,81g) como un polvo incoloro.

^1H -RMN(CDCl_3) δ : 0,73 (3H; d; $J=6,6\text{ Hz}$); 0,96 (3H; d; $J=6,6\text{ Hz}$); 0,98 (3H; t; $J=7,2\text{ Hz}$); 1,37-1,73 (4H; m); 2,53 (1H; quintete; $J=6,6\text{ Hz}$); 3,47-3,56 (2H; m); 3,76 (1H; s); 6,25 (1H; t; $J=5,6\text{ Hz}$); 6,81 (1H; d; $J=1,4\text{Hz}$); 7,08-7,18 (6H; m); 7,27-7,39 (10H; m); 7,62 (1H; dd; $J=1,6; 8,8\text{Hz}$); 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 descrita 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.

^1H -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 diluido con el agua y se extrajo con acetato

de etilo. El extracto se concentró para dar mezcla cruda de ácido 6-(1-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-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 hidrocioruro 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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-hidroxí-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil)-2-naftamida

Una mezcla de N-ciclopropil-6-[1-hidroxí-2-metil-1-(1-trítíl-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; CHCl₃: 8% amonio metanólico =19:1 → 9:1) para dar el compuesto del título (8,9 g) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) 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 descrita 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 hidrocloreuro de ciclobutilamina (405mg) de una manera similar como la descrita en Ejemplo 24(i) para dar el compuesto del título (1,36g) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,73 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz);

140

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 descrita 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.

^1H -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-4-il)-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 descrita en Ejemplo 9-(i), metilo 6-(1-hidroxi-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 del ciclopropilamina (405mg) de una manera similar como la descrita en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,59g) como un polvo incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -RMN (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 0.26-0.33 (2H; m); 0.52-0.61 (2H; m); 0.78 (3H; d; $J=7.0\text{Hz}$); 1,00 (3H; d; $J=7.0\text{Hz}$); 1,07-1,18 (1H; m); 2,65-2,78 (1H; m); 3,29-3,36 (2H; m); 6,95 (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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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 descrito en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (598 mg) como un polvo incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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 descrita en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (560mg) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 descrita 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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); 7,27-7,38 (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

147

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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 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 descrita 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 descrita en Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (904mg) como un polvo incoloro.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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.

^1H -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.

^1H -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]-3-metil-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.

^1H -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.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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-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-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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

^1H -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-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 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 = 8,6 Hz), 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 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 (570mg) se convirtió en ácido 6-(1-hidroxi-2-metil-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.

^1H -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.

¹H-RMN (DMSO-d₆+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 hidrocloreuro de etilhidroxilamina (367 mg) de una manera similar como la descrita en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (1,44g) como un polvo incoloro.

^1H -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, $J = 7,0$ 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) 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.

^1H -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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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 título (677 mg) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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.

^1H -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 compuesto del título (779 mg) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) 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-hidroxi-2-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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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-naftoil]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.

^1H -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-hidroxi-2-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 hidrocloreuro 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) 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-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil)-2-naftoato (622mg) 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 hidrocloreto metil éster D-alanina (283mg) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 24-(i) para dar el compuesto del título (622mg) como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,73 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$); 0,97 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$); 1,57 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$); 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, $J = 1,8; 8,8\text{Hz}$); 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 (2R)-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.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 0,80 (3H, d, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,01 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$); 1,56 (3H, d, $J = 7,0\text{Hz}$); 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

166

(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.

^1H -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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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.

^1H -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.

^1H -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 descrita 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.

^1H -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-imidazol-4-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 (280 mg) para dar el compuesto del título (73 mg) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃+ CD₃OD) 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.

¹H-RMN (CDCl₃) 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.

^1H -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.

^1H -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]-N-metil-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.

^1H -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.

^1H -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} .

Ejemplo 55

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

6-[1-Hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida se cromatografía usando una columna del quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-EtOH (85:15) para producir (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-metil-2-naftamida como primer enantiómero de elución.

Pureza óptica; >99 %ee (Chiralpak AD).

$[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ$ ($C=1,01$, en metanol)

Ejemplo 56

Producción de (S)-(-)-N-etil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida

N-etil-6-[1-Hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida se cromatografía usando una columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-EtOH (85:15) para producir (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida como el primer enantiómero de la elución.

Pureza óptica; 99,2 ee (Chiralpak AD)

$[\alpha]_D^{20} = -51,0^\circ$ (C=1,04, en el metanol)

Ejemplo 57

Producción de (S)-(-)-N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida

N-ciclopropil-6-[1-Hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-2-naftamida se cromatografía usando una columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-EtOH (85:15) para producir (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida como el primer enantiómero de la elución.

Pureza óptica; 99 %ee (Chiralpak AD)

$[\alpha]_D^{20} = -45,2^\circ$ (C=1,10, en el metanol)

Ejemplo 58

Producción de (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida

6-[1-Hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida se cromatografía usando una columna quiral (Chiralpak AD), eluyendo con hexano-EtOH (9:1) para producir (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-isopropil-2-naftamida como primer enantiómero de elución.

Pureza óptica; 99,6 %ee (Chiralpak AD)

$[\alpha]_D^{20} = -49,0^\circ$ (C=1,08, en el metanol)

Ejemplo 59

Producción de 1-[5-cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

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

Trifluorometansulfonato de 1-Cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftilo (8,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título (4,87 g) se obtuvo como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,71 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,97 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,472,61 (1H; m); 3,78 (1H; s); 6,83 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,30-7,37 (10H; m); 7,56 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,77 (1H; dd; J=2,0; 9,2 Hz); 7,79 (1H; d; J=8,8 Hz); 8,15 (1H; d; J=1,4 Hz); 8,21 (1H; d; J=9,2 Hz).

IR (KBr): 3269, 2968, 2235, 1331, 1171, 1003, 748, 702 cm⁻¹.

(ii) Producción de 1-(5-cloro-6-[5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-naftil)-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

Se usó 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftonitrilo (1,50 g) como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4-(i), el compuesto del título (546 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,15 (9H; s); 0,76 (3H; d; J=6,4 Hz); 0,99 (3H;

d; J=6,6 Hz); 2,50-2,64 (1H; m); 3,91 (1H; s); 6,85 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,30-7,38 (10H; m); 7,40 (1H; d; J=1,4 Hz); 7,67 (1H; dd; J=1,8; 9,0 Hz); 7,74 (1H; d; J=8,2 Hz); 8,10 (1H; d; J=1,4 Hz); 8,22 (1H; d; J=9,2 Hz).

IR (KBr): 3060, 2964, 1447, 1254, 908, 843, 731, 700 cm^{-1} .

(iii) Producción de 1-[5-cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol

1-{5-Chloro-6-[5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-naftil}-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (500 mg) se usó como un material de comienzo. Por medio del mismo procedimiento como el descrito en el Ejemplo 4-(ii), el compuesto del título (450 mg) se obtuvo como un polvo amorfo amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,76 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,00 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,47-2,63 (1H; m); 3,71 (1H; br s); 6,93 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,157,22 (6H; m); 7,33-7,38 (9H; m); 7,49 (1H; dd; J=1,8; 9,0 Hz); 7,50 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,57 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,89 (1H; d; J=1,4 Hz); 8,13 (1H; s); 8,22 (1H; d; J=9,0 Hz).

IR (KBr): 3150, 2968, 1491, 1447, 1011, 908, 822, 729, 702 cm^{-1} .

(iv) Producción de 1-[5-cloro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metil-1-propanol

1-[5-Chloro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (420 mg) se usa como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento

descrito en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (193 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

^1H -RMN(DMSO- d_6) δ : 0,67 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,87 (3H; d $J=6,6$ Hz); 2,722,85 (1H; m); 3,36 (1H; br s); 5,32 (1H; br s); 7,04 (1H; s); 7,58 (1H; s); 7,96-8,07 (3H; m); 8,21 (1H; s); 8,22 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 8,54 (1H; s); 11,86 (1H; br s).

IR (KBr): 3200; 2968; 1487; 1308; 1015; 820 cm^{-1} .

Ejemplo 60

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

(i) Producción de 1-cloro-6-[1hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftaldehído

A una solución enfriada por hielo de 1-cloro-6-[1-hidroxi-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftonitrilo (1,20g) en CH_2Cl_2 , anhidro (30mL) se agregó por gotas hidruro de diisobutilaluminio (1,5M en el tolueno; 4,2 mL), y la solución se agitó por 30 min a la temperatura ambiente. La solución se vierte en 1N HCl enfriado por hielo, y la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 saturado. La sal de Rochelle (5,0 g) se agregó, y la mezcla se agitó por 1 h a la temperatura ambiente, y entonces se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con 1N-NaOH y se secó sobre MgSO_4 . Después de la eliminación del solvente al vacío, el residuo era purificado por la cromatografía de destello en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt = 3:1) para dar un sólido. El sólido se lavó con hexano- $i\text{Pr}_2\text{O}$ (1:1) para

producir del compuesto del título (757 mg) como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,73 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,97 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 2,48-2,61 (1H; m); 3,76 (1H; s); 6,83 (1H; d; $J=1,2$ Hz); 7,10-7,16 (6H; m); 7,30-7,35 (10H; m); 7,75-7,79 (2H; m); 7,92 (1H; d; $J=8,4$ Hz); 8,10 (1H; d; $J=1,6$ Hz); 8,36 (1H; d; $J=9,2$ Hz); 10,74 (1H; s).

IR (KBr): 3522; 2961; 1682; 1327; 1225; 754; 700 cm^{-1} .

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

Se usó 1-Cloro-6-[1-hidroxil-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propil]-2-naftaldehído (650 mg) como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 7-(i), el compuesto del título (693 mg) se obtuvo como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,74 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,97 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 2,49-2,62 (1H; m); 3,80 (1H; s); 6,83 (1H; d; $J=1,4$ Hz); 7,10-7,26 (6H; m); 7,31-7,36 (10H; m); 7,69 (1H; dd; $J=1,8$; 9,0 Hz); 7,79 (1H; d; $J=8,6$ Hz); 7,87 (1H; d; $J=8,6$ Hz); 7,92 (1H; s); 8,01 (1H; s); 8,08 (1H; d; $J=1,4$ Hz); 8,28 (1H; d; $J=9,0$ Hz).

IR (KBr): 3171, 2968, 1491, 1445, 1123, 1013, 818, 748, 702 cm^{-1} .

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

1-[5-Chloro-6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil]-2-

metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (590mg) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (256 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 0,66 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,84 (3H; d; J=6,6 Hz); 2,73-2,90 (1H; m); 5,24 (1H; s); 7,05 (1H; s); 7,59 (1H; s); 7,88 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,97-8,13 (3H; m); 8,20-8,24 (2H; m); 8,63 (1H; s); 11,85 (1H; br s),

IR (KBr): 3167, 2966, 1506, 1298, 1245, 1132, 1105, 976, 820 cm⁻¹.

Ejemplo 61

Producción de 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-2-naftamida

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftamida

Metil 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftoato (2,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 35-(i), el compuesto del título (1,32 g) se obtuvo como un polvo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,73 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,89 (3H; d; J=6,8 Hz); 1,61-1,81 (1H; m); 2,09 (2H; d; J=6,4 Hz); 3,72 (1H; s); 5,95 (1H; br s); 6,16 (1H; br s); 6,77 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,30-7,38 (10H; m); 7,52 (1H; dd; J=1,9; 8,5 Hz); 7,77-7,87 (3H; m); 8,04 (1H; s); 8,28 (1H; s).

180

IR (KBr): 3173; 2949; 1659; 1445; 1396; 754; 700 cm^{-1} .

(ii) Producción de 6-[1-hidroxí-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-2-naftamida

6-[1-Hidroxí-3-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftamida (1,20 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, compuesto del título (467 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 0,69 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,94 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 1,58-1,80 (1H; m); 2,23 (2H; d; $J=5,4$ Hz); 6,89 (1H; s); 7,487,55 (2H; m); 7,79-7,84 (3H; m); 8,05 (1H; s); 8,31 (1H; s).

IR (KBr): 3200, 2955, 1655, 1597, 1398 cm^{-1} .

Ejemplo 62

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

(i) Producción de 6-[1-hidroxí-3-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftonitrilo

Trifluorometansulfonato de 6-[1-Hidroxí-3-metil-1-(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftil (5,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4, compuesto del título (4,08 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,73 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,90 (3H; d; $J=7,0$ Hz); 1,60-1,78 (1H; m); 2,08 (2H; d; $J=5,8$ Hz); 3,70 (1H; s); 6,78

181

(1H; d; J=1,2 Hz); 7,11-7,16 (6H; m); 7,31-7,36 (10H; m); 7,55-7,59 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,87 (1H; d; J=8,4 Hz); 8,09 (1H; s); 8,17 (1H; s).

IR (KBr): 3167, 2970, 2228, 1493, 1445, 758, 748, 702 cm^{-1} .

(ii) Producción de 3-metil-1-{6-[5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-naftil}-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol

6-[1-hidroxí-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftonitrilo (1,60 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4-(i), el compuesto del título (723 mg) se obtuvo como un polvo amorfo amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,27 (9H; s); 0,74 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,91 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,64-1,83 (1H; m); 2,102,14 (2H; m); 4,05 (1H; s); 6,81 (1H; d; J=1,0 Hz); 7,14-7,21 (6H; m); 7,31-7,36 (10H; m); 7,45 (1H; dd; J=1,6; 9,4 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,6; 8,4 Hz); 7,72 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,80 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,97 (1H; s); 8,03 (1H; s).

IR (KBr): 3060, 2953, 1493, 1445, 1252, 908, 843, 733, 702 cm^{-1} .

(iii) Producción de 3-metil-1-[6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol

3-metil-1-(6-[5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-naftil)-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol (670 mg) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en Ejemplo 4(ii), el compuesto del título (503 mg) se

obtuvo como un polvo amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,68 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,91 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,61-1,80 (1H; m); 2,07 (1H; dd; J=5,0; 14,4 Hz); 2,18 (1H; dd; J=6,2; 14,4 Hz); 3,66 (1H; br s); 6,94 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,16-7,23 (6H; m); 7,30-7,38 (11H; m); 7,51 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,59 (2H; s); 7,66 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,86 (1H; s); 7,93 (1H; s).

IR (KBr): 3143, 2953, 1495, 1447, 908, 746, 735, 702 cm⁻¹.

(iv) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-3metil-1-[6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]-1-butanol

3-metil-1-[6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-naftil]1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol (473mg) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (142 mg) se obtuvo como un polvo amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 0,70 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,95 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,63--1,82 (1H; m); 2,24 (2H; d; J=5,8 Hz); 6,91 (1H; d; J=0,8 Hz); 7,48 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 7,53 (1H; d; J=0,8 Hz); 7,79 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,85-7,91 (2H; m); 7,96 (1H; s); 8,02 (1H; s); 8,18 (1H; s).

IR (KBr): 3150; 2899; 1468; 1136; 1070; 988 cm⁻¹.

Ejemplo 63

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

(i) Producción de 6-[1-hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-

1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftaldehído

6-[1-Hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftonitrile (2,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 60-(i), el compuesto del título (1,78 g) se obtuvo como un polvo amorfo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,74 (3H; d; J=6,0 Hz); 0,90 (3H; d; J=6,0 Hz); 1,58-1,77 (1H; m); 2,09 (2H; d; J=5,8 Hz); 3,68 (1H; s); 6,79 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,11-7,18 (6H; m); 7,31-7,36 (10H; m); 7,58 (1H; dd; J=2,0; 8,4 Hz); 7,87-7,92 (3H; m); 8,08 (1H; s); 8,29 (1H; s); 10,14 (1H, s).

IR (KBr): 3057, 2951, 1693, 1447, 1157, 1128, 746, 702 cm⁻¹.

(ii) Producción de 3-metil-1-[6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil]-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol

6-[1-Hidroxi-3-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)butil]-2-naftaldehído (1,60 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7-(i), el compuesto del título (1,47 g) se obtuvo como un polvo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,74 (3H; d; J=6,6 Hz); 0,90 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,63-1,82 (1H; m); 2,10 (2H; d; J=5,8 Hz); 3,67 (1H; br s); 6,78 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,12-7,19 (6H; m); 7,31-7,38 (10H; m); 7,44 (1H; s); 7,50 (1H; dd; J=1,8; 8,4 Hz); 7,69 (1H; dd; J=1,8; 8,8 Hz); 7,77 (1H; d; J=8,4 Hz); 7,84 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,95 (1H; s); 8,01 (1H; s); 8,08 (1H; s).

184

IR (KBr): 3204, 2945, 1491, 1445, 1169, 816, 748, 702 cm^{-1} .

(iii) Producción de 1-(1H-imidazol-4-il)-3-metil-1-[6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil]-1-butanol

3-metil-1-[6-(1,3-oxazol-5-il)-2-naftil]-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-butanol (1,30 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (389 mg) era obtenido como un polvo incoloro.

^1H -RMN: (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 0,71 (3H; d; $J=6,6$ Hz); 0,96 (3H; d; $J=6,8$ Hz); 1,63-1,82 (1H; m); 2,24 (2H; d; $J=6,0$ Hz); 6,89 (1H; d; $J=1,2$ Hz); 7,44 (1H; s); 7,51 (1H; d; $J=1,2$ Hz); 7,52 (1H; dd; $J=1,8$; 8,8 Hz); 7,71 (1H; dd; $J=1,8$; 8,4 Hz); 7,80 (1H; d; $J=8,8$ Hz); 7,89 (1H; d; $J=8,4$ Hz); 8,00 (1H; s); 8,03 (1H; s); 8,10 (1H; s).

IR (KBr): 3140, 2968, 1508, 1119, 891, 816 cm^{-1} .

Ejemplo 64

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

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

2-(6-Bromo-2-naftil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (1,0 g) y 2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (835 mg) se usaron como los materiales de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1, el compuesto del título (1,25 g) era obtenido como un polvo amorfo

incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,74 (3H; d; J=7,0 Hz); 0,96 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,42 (6H; s); 2,46-2,60 (1H; m); 3,76 (1H; s); 4,16 (2H; s); 6,81 (1H; d; J=1,6 Hz); 7,09-7,16 (6H; m); 7,28-7,35 (10H; m); 7,60 (1H; dd; J=1,8; 8,6 Hz); 7,79 (1H; d; J=8,6 Hz); 7,98 (1H; dd; J=1,6; 8,6 Hz); 8,03 (1H; d; J=0,8 Hz); 8,38 (1H; s).

IR (KBr): 3062, 2970, 1645, 1495, 1447, 908, 733, 702 cm⁻¹.

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

1-[6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-2-naftil]-2-metil-1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,0 g) se usó como un material de comienzo. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 5, el compuesto del título (438 mg) se obtuvo como un polvo amorfo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,78 (3H; d; J=6,6 Hz); 1,00 (3H; d; J=7,0 Hz); 1,42 (6H; s); 2,61-2,74 (1H; m); 4,17 (2H; s); 6,98 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,45 (1H; d; J=1,2 Hz); 7,62 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,78 (1H; d; J=8,8 Hz); 7,94 (1H; dd; J=1,6; 8,8 Hz); 8,05 (1H; s); 8,36 (1H; s).

IR (KBr): 3100; 2970; 1643; 1354; 1306; 976; 821 cm⁻¹.

Ejemplo 65

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

(i) Producción de (S)-(-)-6-[1-hidroxi-

1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida

6-[1-Hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida se cromatografía usando una columna quiral (Chiralpak OJ), eluyendo con hexano-EtOH-dietilamina (90:10:0,1) para producir (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida como el primer enantiómero de la elución.

Pureza óptica >99 %ee (Chiralpak OJ, industrias química de "Daicel, LTD.")

(ii) Producción de fumarato de (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida

A una solución calentada (70 °C) de (S)-(-)-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-naftamida (6,20 g) se agregó una solución caliente de ácido fumárico (2,20 g) en EtOH (30 mL), y la mezcla permanece a la temperatura ambiente. Los cristales obtenidos fueron filtrados, se lavaron con EtOH, y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (7,15 g) como un polvo incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -46,0^\circ$ (C=0,997, en el 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 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

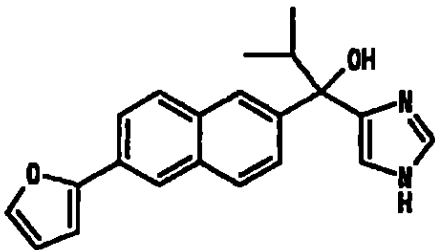
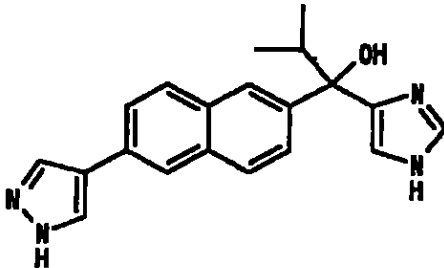
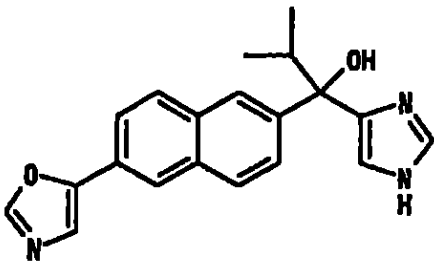
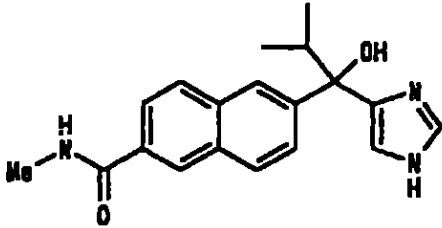
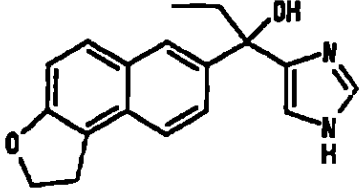
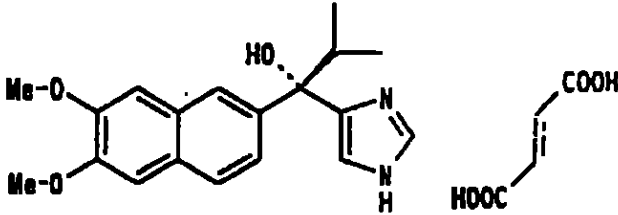
Ensayo de actividad inhibitoria en una rata de liasa C_{17.16} esteroide in vitro

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 (74 μ g/10 μ l) se agregó a 10 μ l 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 μ l 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.

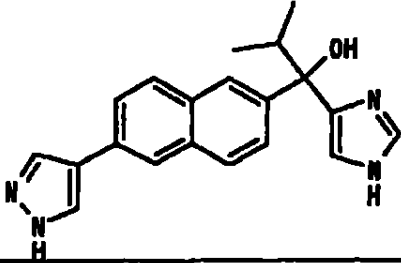
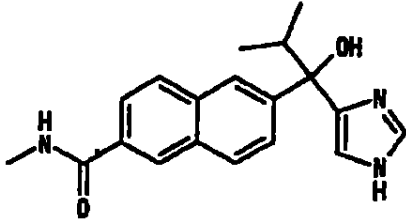
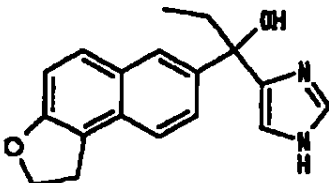
Tabla 1

	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

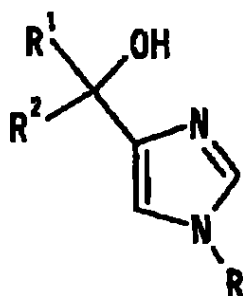
Compuesto de prueba	Actividad inhibitoria en la biosintesis de testosterona (T / C, %)
Ejemplo 6 	10
Ejemplo 9 	4, 5
Ejemplo 18 	7, 4

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

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,

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por que posee la fórmula:



(I)

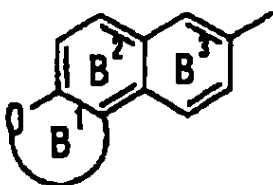
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:



(1)

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:

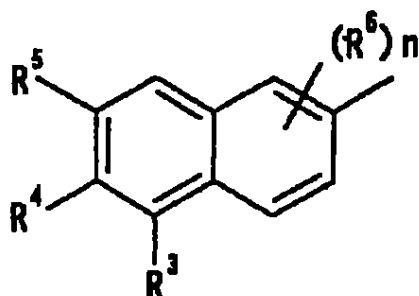


(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener

sustituyentes) 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 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 carbamilo que opcionalmente posee sustituyentes, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo formilo o (iii) un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} , un grupo fenil-carbonilo, un grupo alquil-oxicarbonilo C_{1-6} , un grupo alil-oxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo aralquil-oxi-carbonilo C_{1-10} , un grupo tritilo, un grupo N,N-dimetilaminosulfonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -oxi-alquilo C_{1-6}

cada uno de los cuales opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo halógeno, un alquil-carbonilo C_{1-6} y nitro,

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada o un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

el anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos de carbono como átomos constituyente del anillo y el anillo pueden además un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente posea 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que opcionalmente posee sustituyentes que tienen sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxilo C_{1-3} , (iii) un grupo alcanoilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} ,

el anillo A^1 y el anillo A^2 puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que posee opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste de, alcanilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxi C_{1-3} , (iii) un grupo alcanilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamilo, (x) un grupo mono- o di-alquilsulfamilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamilo C_{7-16} en cualquier posición sustituible,

el anillo B^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno junto con los átomos de carbono como átomos constituyentes del anillo y el anillo puede contener además un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente posea 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente sustituyentes que tienen sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de alcanilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxi C_{1-3} , (iii) un grupo alcanilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono o di-aralquil

sulfamoilo C_{7-16} ,

el anillo B^2 y el anillo B^3 pueden tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} , que posee opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) grupo alcoxilo C_{1-4} , (iii) un grupo alcanoilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} , y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} , en cualquier posición sustituible,

R^3 y R^5 son independientemente

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un grupo alquilo C_{1-4} que opcionalmente posee un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} ,
- (iii) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C_{1-4} , un grupo alcanoiloxilo C_{1-4} , un grupo carbamoiloxilo y un grupo mono- o di-alquil carbamoiloxilo C_{1-4} ,
- (iv) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo tiol, un grupo alquiltio C_{1-4} y un grupo alcanoiltio C_{1-4} ,
- (v) un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo

amino, un grupo amino alquilo C_{1-4} , un grupo de di-alquilamino C_{1-4} , y un grupo alcanoilamino C_{1-4} ,

(vi) un grupo acilo seleccionado del grupo que consiste de un grupo formilo, un grupo alcanoil C_{1-4} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} , un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} , un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} , o

(vii) un átomo halógeno,

R^4 es

(I) un grupo arilo C_{6-14} que posee el sustituyentes opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que posee sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de alcanoil C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxilo C_{1-3} , (iii) un grupo alcanoil C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquil sulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} ,

(II) un grupo heterocíclico de 3- a 13- miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de un

átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y un átomo de azufre distinto de los átomos de carbono, que posee sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de (i) un grupo alquilo C_{1-4} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcanoilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} , (ii) un grupo alcoxilo C_{1-3} , (iii) un grupo alcanoilo C_{1-4} , (iv) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (v) un grupo carbamoilo, (vi) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-10} , (vii) un grupo mono- o di-arilcarbamoilo C_{6-14} , (viii) un grupo mono- o di-aralquilcarbamoilo C_{7-16} , (ix) un grupo sulfamoilo, (x) un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo C_{1-10} , (xi) un grupo mono- o di-arilsulfamoilo C_{6-14} y (xii) un grupo mono- o di-aralquil sulfamoilo C_{7-16} ,

(III) un grupo carbamoilo,

(IV) un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-10} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-4} , acilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} ,

(V) un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} que posee sustituyentes seleccionados opcionalmente del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-4} , acilo C_{1-4} , carboxilo y alcoxi-carbonilo C_{1-4} ,

(VI) un grupo mono- o di-aril carbamoilo C_{6-14} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} ,

alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxí-carbonilo C_{1-6} ,

(VII) un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxí-carbonilo C_{1-6} ,

(VIII) un grupo amino-carbonilo cíclico 3 a 7 miembros que posee sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxí-carbonilo C_{1-6} ,

(IX) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos de los átomos de carbono que tienen sustituyentes opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxí-carbonilo C_{1-6} , o

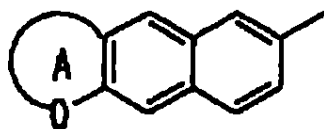
(X) un grupo alcoxí-carbamoilo C_{1-6} que opcionalmente posee sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, átomo halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , carboxilo y alcoxí-carbonilo C_{1-6} ,

R^4 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, y

n es un entero de valor 0 a 3.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo

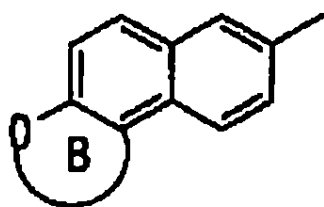
cíclico, R^2 es un grupo de la fórmula:



(1)

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

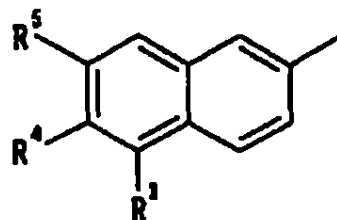
un grupo de la fórmula:



(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:

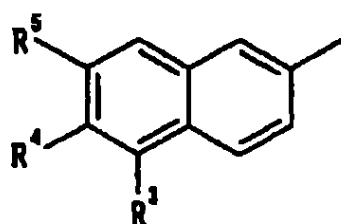


(3)

(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 tiene sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno opcionalmente, 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).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno, R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, R² es un grupo representado por la formula:



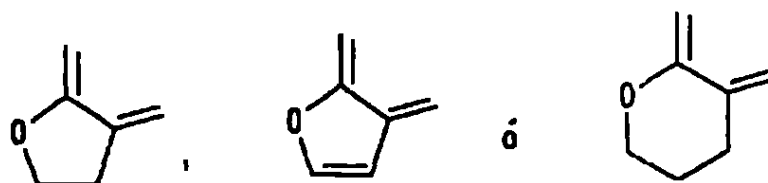
(3)

y R⁴ es un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo, R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada o un grupo cicloalquilo C₁₋₆, el anillo A es



el anillo B es

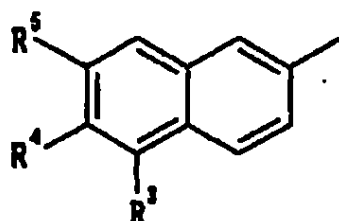


R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo halógeno, R^4 es

- (i) un grupo arilo C_{6-14} ,
- (ii) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos de los átomos de carbono,
- (iii) un grupo carbamoilo,
- (iv) grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-10} que puede sustituirse por hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} , o alcoxi-carbonilo C_{1-6} ,
- (v) un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-7} ,
- (vi) un grupo mono- o di-aril carbamoilo C_{6-14} ,
- (vii) un grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16} ,
- (viii) un grupo amino-carbonilo cíclico de 3 a 7 miembros,
- (ix) un grupo heterocíclico-carbamoilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre distintos a los átomos de carbono,
- (x) un grupo alcoxi-carbamoilo C_{1-6} ,

R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} .

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, R^2 es un grupo representado por la fórmula



(3)

R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo mono- o di-
alquil-carbamoilo C_{1-10} o un grupo cicloalquil-carbamoilo C_3 , y
 R^5 es un átomo de hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
caracterizado por que es

(i) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-
N-metil-2-naftamida,

(ii) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropil]-N-
isopropil-2-naftamida,

(iii) N-ciclopropil-6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-2-
metilpropil]-2-naftamida,

(iv) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil]-N-metil-2-
naftamida,

(v) 6-[1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)-3-metilbutil]-N-metil-2-
naftamida,

(vi) (S) - (-) - 6 - [1 - hidroxi - 1 - (1H - imidazol - 4 -
il) - 2 - metilpropil] - N - metil - 2 - naftamida,

(vii) (S) - (-) - N - ciclopropil - 6 - [1 - hidroxi - 1 - (1H - imidazol - 4 -
il) - 2 - metilpropil] - 2 - naftamida,

(viii) (S) - (-) - 6 - [1 - hidroxi - 1 - (1H - imidazol - 4 - il) - 2 -
metilpropil] - N - isopropil - 2 - naftamida;

(ix) (S) - (-) - 6 - [1-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-il)propil] - N-metil-2-naftamida,

(x) (S) - (-) - 6 - [1-hidroxi-(1H-imidazol-4-il)propil] - N-metil-2-naftamida • fumalato, o una sal del mismo

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que una configuración del carbono que conecta al grupo hidroxilo es una configuración (S).

9. Una prodroga caracterizada por que es de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un el compuesto de la fórmula:



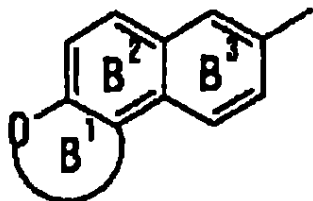
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:



(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee

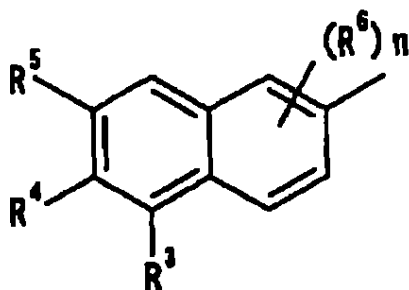
sustituyentes, y un anillo A^2 y un anillo A^3 puede tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que tiene sustituyentes y un anillo B^2 y un anillo B^3 opcionalmente pueden tener sustituyentes) 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 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, R^6 es un grupo alquilo

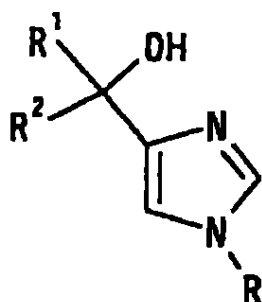
inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo

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

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que es un agente antitumor.

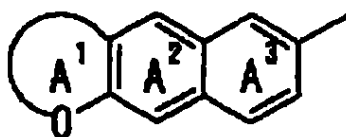
13. Una composición para un agente del antitumor de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por que es un agente para tratar o prevenir cáncer de pecho o cáncer de próstata.

14. Un reductor de andrógeno caracterizado por que combina un compuesto de la fórmula:



(I)

en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:

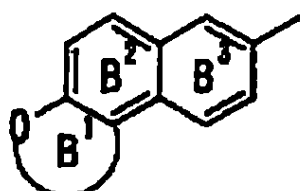


(1)

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que

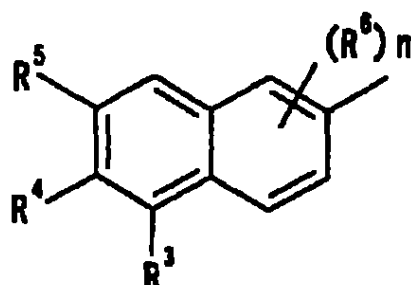
contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R³ y R⁵ 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, R⁴ es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo del carbamoilo que

opcionalmente posee sustituyentes, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo con un modulador de LHRH.

15. Un procedimiento caracterizado por que se aplica para producir un compuesto de la fórmula:



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



(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A^1 y un anillo A^1 pueden tener sustituyentes),

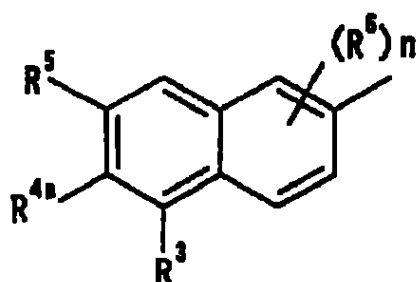
un grupo representado por la fórmula:



(en donde el anillo B^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que

contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B' y un anillo B' pueden tener sustituyentes) 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 tiene 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 grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes o átomo de halógeno, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), 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:



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:



en donde el X es un grupo de comienzo y R tiene el significado indicado precedentemente.

16. Un método para inhibir una liasa $\text{C}_{17,20}$ esteroide caracterizado por que comprende administrar un compuesto de la fórmula:



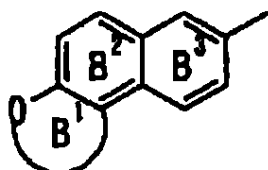
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R^2 es un grupo representado por la fórmula:



(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A^2 y un anillo A^3 pueden poseer sustituyentes),

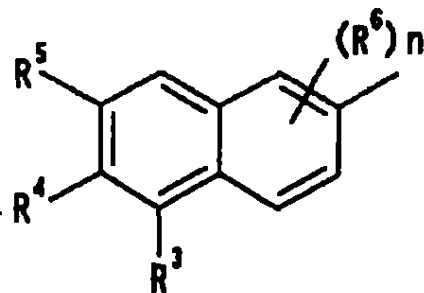
un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes y un anillo B^2 y un anillo B^3 pueden tener sustituyentes) o

un grupo de la fórmula:

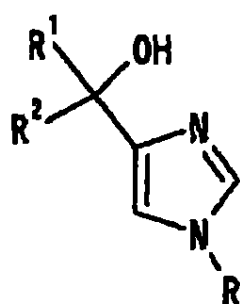


(3)

(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 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, R^5 es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo a los mamíferos.

17. Una utilización de un compuesto caracterizado por que está representado por 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:

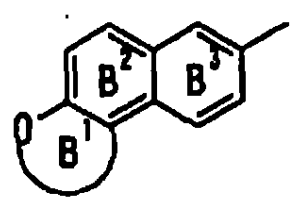


(1)

(en donde un anillo A^1 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A^2 y un anillo A^3 pueden tener

sustituyentes),

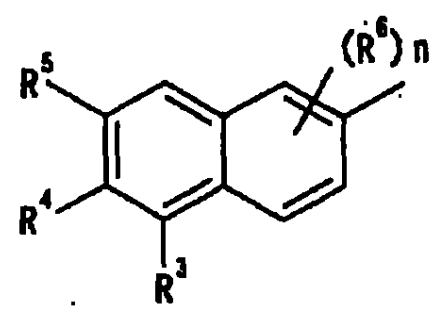
un grupo representado por la fórmula:



(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener sustituyentes) o

un grupo de la fórmula:



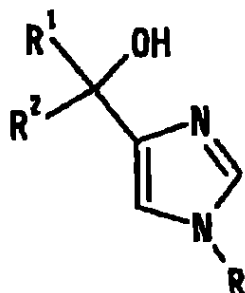
(en donde cada uno de R³ y R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente poseen sustituyentes, un grupo hidroxilo que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo tiol que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo amino que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo acilo o un átomo halógeno, R⁴ es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes, R⁶ es un grupo alquilo

215

inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3.), o una sal del mismo, o una prodroga del mismo para preparar una composición farmacéutica para inhibir una liasa $C_{17,20}$ esteroide.

RESUMEN

La presente invención provee un compuesto representado por la fórmula:



(I)

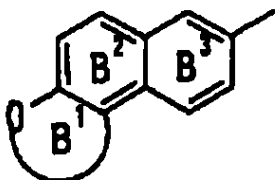
en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R¹ es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo cíclico, R² es un grupo representado por la fórmula:



(1)

(en donde un anillo A¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno que opcionalmente posee sustituyentes, y un anillo A² y un anillo A³ pueden tener sustituyentes),

un grupo representado por la fórmula:

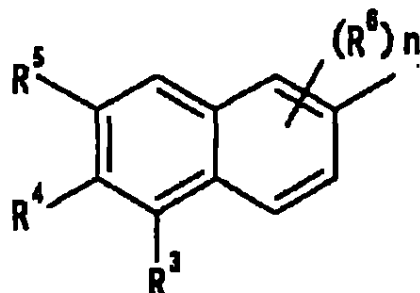


(2)

(en donde el anillo B¹ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de oxígeno que opcionalmente tiene sustituyentes y un anillo B² y un anillo B³ pueden tener

sustituyentes) o

un grupo de la fórmula:



(3)

(en donde cada uno de R³ y R⁵ 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, R⁴ es un grupo hidrocarburo aromático que opcionalmente posee sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente posee sustituyentes o un grupo carbamoilo que opcionalmente posee sustituyentes, R⁶ es un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado y n es un entero de valor 0 a 3), o una sal del mismo, que posee una actividad inhibitoria de liasa C_{17,20} esteroide y es útil para prevenir y tratar un mamífero que padece, por ejemplo, tumor primario, su metástasis y repetición, y los diversos síntomas que acompañan éste cáncer, las diversas enfermedades tales como hipertrofia prostática, virilismo, hirsutismo, alopecia de modelo masculino, pubertad precoz, endometriosis, mioma de útero, mastopatía, síndrome de ovario policístico, etc..

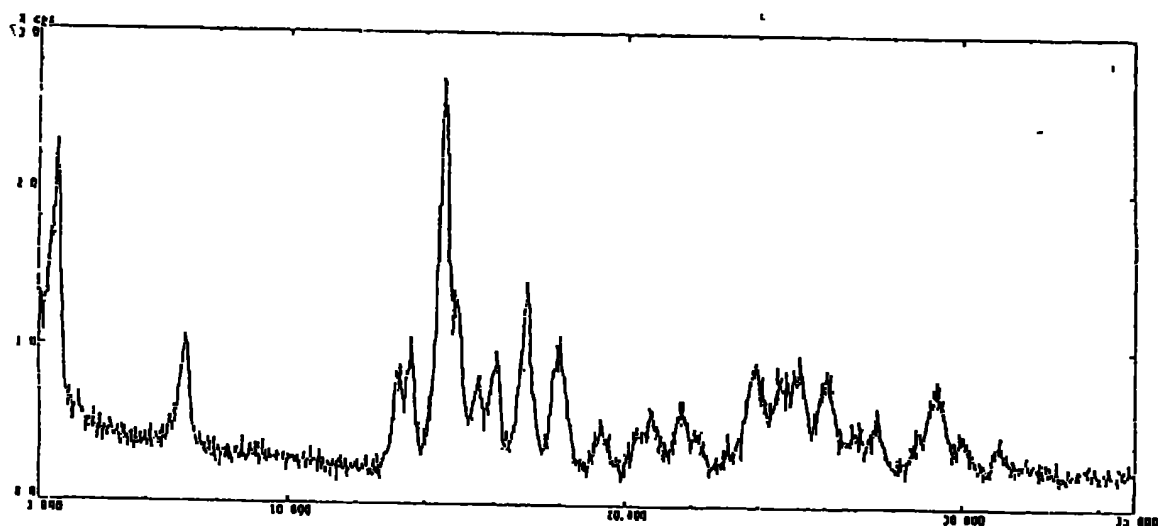


Fig 1

2/1



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
TOKIO-JAPON

220
220 808

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

- 1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
- 2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

CERTIFICA

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph. D.** en su carácter de **EXECUTIVE VICE PRESIDENT** de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

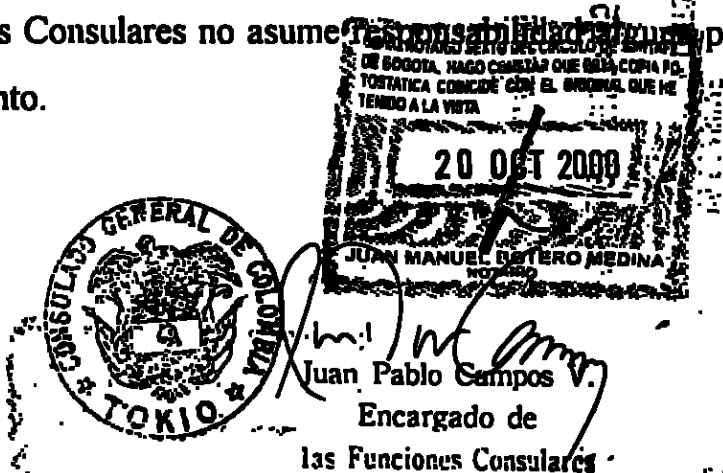
Que el señor **TAKASHI NAKAMURA**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 22 de Junio de 1.999

Número: 81
Derechos: US\$107
(Ciento siete dólares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE



TRADUCCION No.: 19.07/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
CIRIA FIRMA A PARCE EN EL
DOCUMENTO DESIEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 JUL 21 19:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
CIRIA FIRMA A PARCE EN EL
DOCUMENTO DESIEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
99 JUL 20 14:23:35
078532

20 OCT 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA



REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

221

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose we (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contencioso, judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogan, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

In/en Osaka, Japan

Signature Masahiko Fujino, Ph.D. Firma
Executive Vice President
Takeda Chemical Industries, Ltd.

© CAVELIER ABOGADOS
W/PODERE-179 (MINUTA N° 121.125)

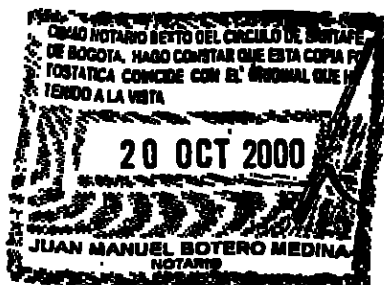
TRADUCCION No. 1407/9
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成11年第 188 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 代表取締役 副社長 藤野 政彦の代理人 高島 靖昌 は、本職の面前でこの証書にある嘱託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所：大阪市中央区道修町四丁目1番1号）は日本法に基づく株式会社であり、嘱託人 藤野 政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが5月7日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成 11 年 6 月 17 日

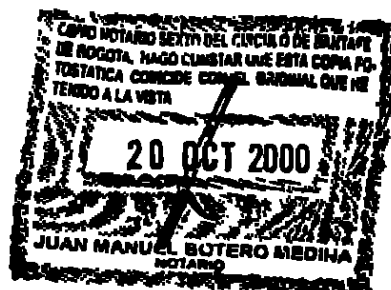
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 小 河 巖 役場において

大阪法務局所属

公証人

小河 巖





COMO NOTARIO DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOGRÁFICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

20 OCT 2000

JUAN MANUEL BOTERO MESA
NOTARIO

REGISTER NUMBER *188* /1999 (H.11)

I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph. Dr. Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd. I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph. Dr. Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them:

certified copy of Company Register of May 7, 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

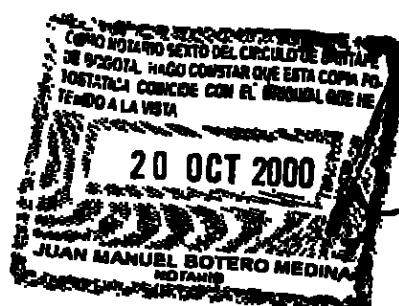
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan



TRADUCCION No.: *19.07/99*
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Iwao Ogawa
Iwao Ogawa

Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau



229
224



総第 1124 号

証 明



大阪法務局所属公証人 小 河 巖

平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

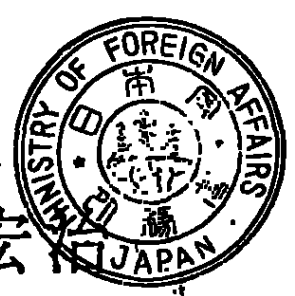
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.
Osaka, JUN 17 1999

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

平成 11 年 6 月 17 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石井宏治



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 99. 6. 17

Director of the Osaka Legal Affairs Division

TRADUCCION No. 9.0769
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Ingles - Espanol - Ingles
Res. No. 2879 Min. Justicia

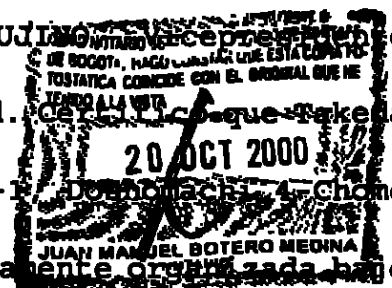


TRADUCCIÓN FICIAL No. 19.07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón. (Firma ilegible), Masahiko Fujino, Ph.D., Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Registro No. 188/1999 (H.11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sido aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph.D. Dr. Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. que Takeda Chemical Industries, Ltd., localizada en 1-1, Doshomachi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO Ph.D. es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre; y por el presente certifico que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes documentos que he visto: Copia certificada del Registro de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999.



Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

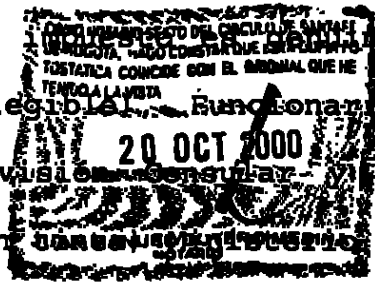
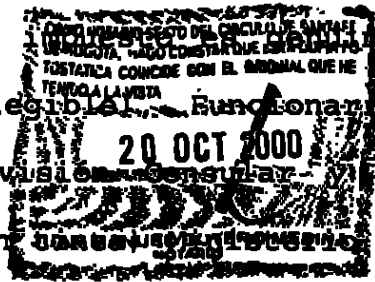
(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de junio de 1999. Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

No. 4736. Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí  No. Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma ilegible) Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores (División Consular) de Políticas de Migración). (Sello redondo en  de Relaciones Exteriores, Japón.

(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph.D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMCIAL INDUSTRIES, LTD. expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de JUNIO de 1999, bajo el No. 81. Firma JUAN PABLO CAMPOS V., Encargado de las Funciones

Consulares. Sello consular en tinta. Pagados impuesto de timbre y derechos consulares.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 282833 del 21 de julio de 1999 y firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

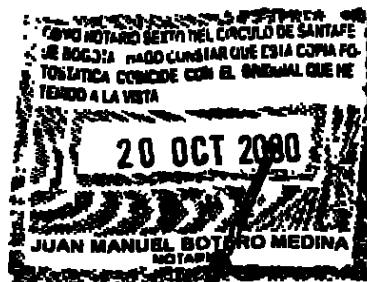
Jul.26/99

Maria E Martelo
TRADUCCION No. 1907199
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 28 PM 12:21

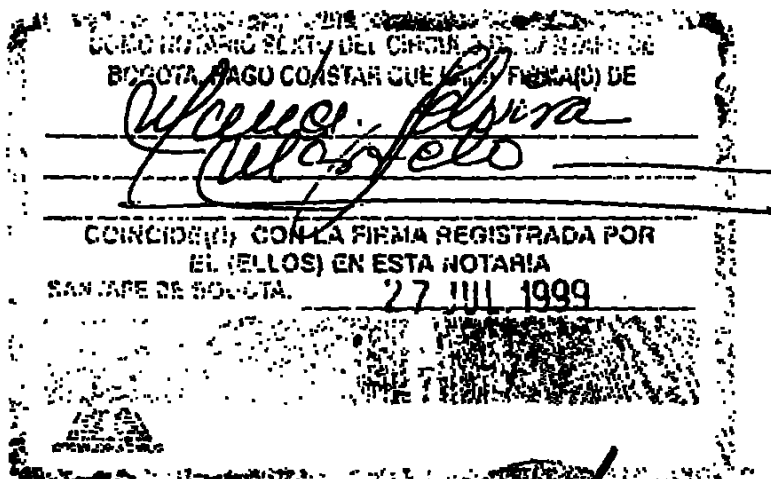
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Maria E Martelo
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DELEGADO
LAS FIRMAS DELEGADAS

① Los folios 228 2233 son dibujos y folios 202012*



Se sacan los folios 228 y 229
correspondiente al extracto de
publicación

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Programa de Asesoría y Gestión

228

Expediente No		60-080 138	No de Folia
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene arte final

NIT : 800176089-2



234
229

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 64,918
FECHA : OCTUBRE 17 DE 2000

Radicación : 00000138 00000000
Fecha (MM): 2000-10-20 17:20:28
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 234

210
1A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2794134	26,485,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Colo 01763-B01-009-4

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 234

REQUISITOS MINIMOS PARA

Radicación: 00000130 00000000

Fecha (AMD): 2000-10-20 17:20:28

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [+]**MODELO DE UTILIDAD []**

- ~~Nombre e identificación del Solicitante~~ []
- ~~Nombre e identificación del Inventor~~ []
- ~~Título o nombre de la invención~~ []
- ~~Descripción~~ []
- ~~Reivindicaciones~~ []
- ~~Resumen~~ []
- ~~Comprobante de Pago~~ []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [+]**INCOMPLETA []****DISEÑO INDUSTRIAL []**

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []**INCOMPLETA []**

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 26 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



231

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-80138
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0475
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enuncrados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

22 FEB. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de ésta plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

211A

2011-2012