

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

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

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

18) *KFA*
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01027571 00000001
Fecha (FHO): 2001-05-10 16:53:20
Folios: 209
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLESO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TELEFAX: (57) 111 411 111

Referencia : Expediente No. 01.027.571
Solicitante : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.
Asunto : Solicitud de patente para:
"COMPUESTOS HETEROCICLICOS, SU PRODUCCION Y
UTILIZACION"
Fecha de solicitud : 6 de ABRIL DE 2001

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente japonesa No. 106836/2000 del 7 de abril de 2000, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción y reivindicaciones de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

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

Bogotá, 10 MAYO 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

Uca
COLO 01763-801-012-8
JJC-ID-96

195
132

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 4月 7日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-106836

出 願 人

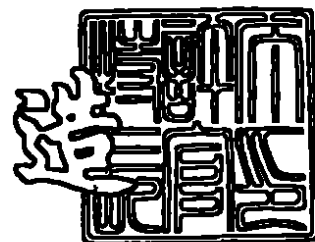
Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

2001年 3月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕



出 証 号 出証特2001-3016397

【 類名】 特許願

【整理番号】 B00060

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D401/12

A61K 31/42

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市山田東2丁目9番20-102号

【氏名】 田坂 昭弘

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市中山五月台6丁目1番22-302号

【氏名】 飛高 武憲

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市千里山東2丁目17番E-506号

【氏名】 松谷 悦哉

【特許出願人】

【識別番号】 000002834

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

⑩

特 2 0 0 0 - 1 0 6 8 3 6

187
134

【提出物件の目録】

- 【物件名】 明細書 1
- 【物件名】 要約書 1
- 【包括委任状番号】 9908276
- 【包括委任状番号】 9721047
- 【ブルーフの要否】 要

△

：

○

○

：

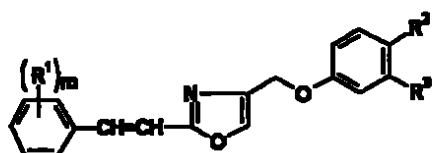
10/0
185

【類名】明細

【発明の名称】複素環化合物、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】式



〔式中、mは1または2、

R¹はハロゲンまたはハロゲン化されていてもよいC₁-₂アルキル、

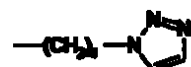
R²およびR³の一方は水素原子、他方は式



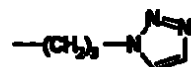
〔式中、nは3または4、R⁴は1ないし2個のヒドロキシ基で置換されたC₁-₄アルキル基を示す〕で表される基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】R¹がフルオロまたはトリフルオロメチルである請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】R²が式



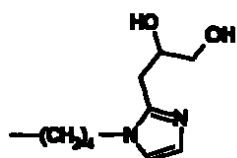
で表される基およびR³が水素原子、またはR²が水素原子およびR³が式



で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

199
186

【請求項4】 R^2 が式

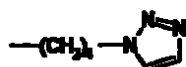


で表される基および R^3 が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項5】 m が1、

R^1 が4-トリフルオロメチル、

R^2 が式



で表される基、および

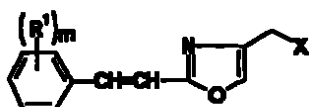
R^3 が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】 1-(4-{4-[(2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール、

1-(3-{3-[(2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール、または

3-(1-{4-[4-((2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオールである請求項1記載の化合物またはその塩。

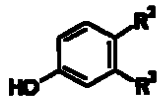
【請求項7】 式



〔式中、Xは脱離基、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物

f20
187

またはその塩と式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

【請求項8】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項9】チロシンキナーゼ阻害剤である請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】癌の予防・治療剤である請求項8記載の医薬組成物。

【請求項11】癌が乳癌または前立腺癌である請求項10記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は増殖因子受容体チロシンキナーゼ（特に、HER2）阻害剤として有用な複素環化合物、その製造法およびそれを含有してなる医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

細胞増殖因子および増殖因子受容体の遺伝子はプロトオンコジンと呼ばれ、乳癌などのヒト腫瘍の病態に重要な役割を果たしている（アーロンソンら、サイエンス 254巻1146-1153ページ、1991年）。上皮細胞増殖因子EGFの受容体とホモロジーを有するHER2（Human EGF Receptor-2）遺伝子は膜貫通型の受容体糖タンパク質の遺伝子で、この受容体はチロシンキナーゼ活性を有する（秋山ら、サイエンス 232巻1644-1646ページ、1986年）。HER2はヒト乳癌や卵巣癌で認められ（スラモンら、サイエンス 244 707-712ページ、1989年）、さらに前立腺癌（リーンら、Proceedings of the American Association for Cancer Research 37巻243ページ、1996年）や胃癌（ヨネムラら、Cancer Research 51 1034ページ、1991年）でも認められている。さらにHER2チロシンキナーゼの基質は脾癌の90%で認められている。HER2遺伝子

を導入したトランスジェニックマウスは成長すると乳癌を発生する（ガイラ、プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス USA 89巻10578-10582ページ、1992年）。

HER2に対する抗体が癌細胞の *in vitro* 細胞増殖を抑制することが示され（マッケンジーら、オンコジン 4巻543-548ページ、1989年）、さらにHER2に対するヒト型モノクローナル抗体が乳癌患者に対する臨床試験で有望な成績を示した（バセルガラ、ジャーナル オブ クリニカル オンコロジー 14巻737-744ページ、1996年）。

これら抗体は増殖因子がHER2受容体に結合することを妨害しチロシンキナーゼが活性化されることを阻害する。その結果、乳癌患者の癌進行を抑制することが示されたので、HER2のチロシンキナーゼを直接的に阻害する薬剤が、乳癌治療薬として有効な可能性が示された（ヘイズ、ジャーナル オブ クリニカル オンコロジー 14巻697-699ページ、1996年）。

HER2を含む受容体型チロシンキナーゼを阻害する化合物として、特開平11-60571号公報に式



〔式中、Rは置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、 $-C(=O)-$ または $-CH(OH)-$ を示し、YはCHまたはNを示し、mは0~10の整数を示し、nは1~5の整数を示し、環式基



は置換されていてもよい芳香族アゾール基を示し、環Aはさらに置換されていてもよい〕で表される化合物が記載されている。

【0003】

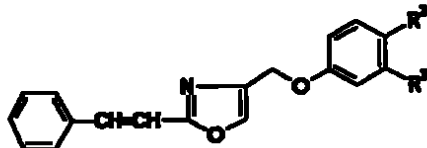
【発明が解決しようとする課題】

従来のチロシンキナーゼを阻害する化合物は、作用、毒性に問題があり、医薬として満足すべきものではない。優れたチロシンキナーゼ阻害作用を有し、低毒性であり、かつ医薬品として十分満足できる化合物の開発が切望されている。

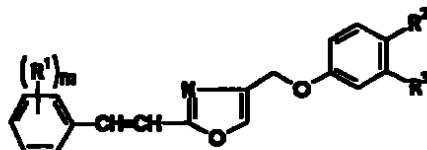
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、チロシンキナーゼ阻害作用を有する複素環化合物について種々検討を加えた結果、式



〔式中、各記号は下記と同意義を示す〕で表される骨格のフェニルエテニルのフェニルが、ハロゲンまたはハロゲン化されていてもよい C_{1-2} アルキルで置換されていることに化学構造上の特徴を有する、式



〔式中、 m は1または2、

R^1 はハロゲンまたはハロゲン化されていてもよい C_{1-2} アルキル、

R^2 および R^3 の一方は水素原子、他方は式



〔式中、 n は3または4、 R^4 は1ないし2個のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基を示す〕で表される基を示す〕で表される化合物〔以下、化合物（I）と称することもある〕またはその塩を初めて合成し、かつこの化合物（I）またはその塩が予想外にもその特異な化学構造に基づいて優れたチロシンキナーゼの阻害作用を有することを見だし、これらに基づいて本発明を完成した。

193
190

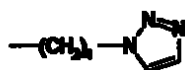
【0005】

すなわち本発明は、

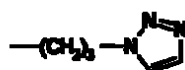
(1) 化合物(I) またはその塩；

(2) R^1 がフルオロまたはトリフルオロメチルである前記(1)記載の化合物
またはその塩；

(3) R^2 が式

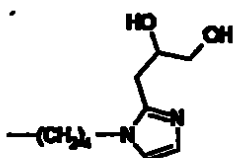


で表される基および R^3 が水素原子、または
 R^2 が水素原子および R^3 が式



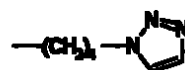
で表される基である前記(1)記載の化合物またはその塩；

(4) R^2 が式



で表される基および R^3 が水素原子である前記(1)記載の化合物またはその
塩；

(5) m が1、 R^1 が4-トリフルオロメチル、
 R^2 が式



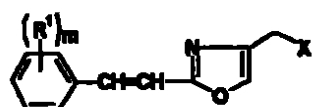
で表される基、および R^3 が水素原子である前記(1)記載の化合物またはその
塩；

(6) 1- (4- {4- [(2- { (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル } プチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール、

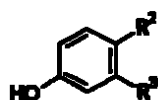
1- (3- {3- [(2- { (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル } プロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール、または

3- (1- {4- [4- ({2- [(E) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル } プチル } - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 2-プロバンジオールである前記 (1) 記載の化合物またはその塩；

(7) 式



〔式中、Xは脱離基、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物またはその塩と式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする化合物 (I) またはその塩の製造法；

(8) 化合物 (I) またはその塩を含有する医薬組成物；

(9) チロシンキナーゼ阻害剤である前記 (8) 記載の医薬組成物；

(10) 癌の予防・治療剤である前記 (8) 記載の医薬組成物；および

(11) 癌が乳癌または前立腺癌である前記 (10) 記載の医薬組成物などに関する。

【0006】

上記式中、R¹で示される「ハロゲン」としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられる。このうちフルオロが好ましい。

195
192

R^1 で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-2} アルキル」の「ハロゲン」としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられる。このうちフルオロが好ましい。

R^1 で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-2} アルキル」の「 C_{1-2} アルキル」としては、メチル、エチルが挙げられ、メチルが好ましい。

該「 C_{1-2} アルキル」は、上記ハロゲンを、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは2ないし3個有していてもよく、該ハロゲンの数が2個以上の場合、各ハロゲンは同一または異なってもよい。

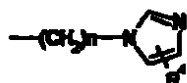
該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-2} アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

R^1 としては、ハロゲンまたはハロゲン化された C_{1-2} アルキルが好ましく、フルオロおよびトリフルオロメチルがさらに好ましい。

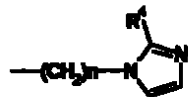
m が2の場合、各 R^1 は異なってもよい。

【0007】

R^2 または R^3 で示される式



〔式中、 R^4 は前記と同意義を示す〕で表される基は、好ましくは式



〔式中、 R^4 は前記と同意義を示す〕で表される基である。

R^4 で示される「1ないし2個のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基」の「 C_{1-4} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。中でもエチル、プロピルなどが好ましい。

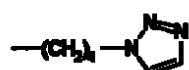
該「1ないし2個のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基」の具体例としては、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒ

19/16
193

ドロキシプロピルなどが挙げられる。中でも好ましくは2, 3-ジヒドロキシプロピルである。

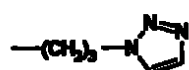
【0008】

上記式中、 R^2 が式



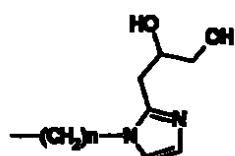
で表される基および R^3 が水素原子である場合が好ましい。

R^2 が水素原子および R^3 が式



で表される基である場合も好ましい。

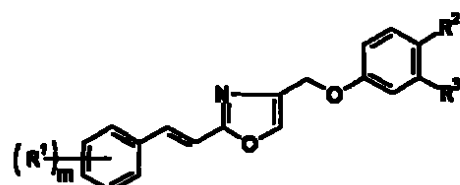
R^2 が式



〔式中、 n は前記と同意義を示す〕で表される基および R^3 が水素原子である場合も好ましく、さらに好ましくは n が4である。

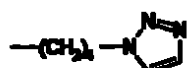
【0009】

化合物(I)の好ましい例としては、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。

化合物(I)中、 m が1、 R^1 が4-トリフルオロメチル、 R^2 が式



で表される基、および R^3 が水素原子である化合物またはその塩が好ましい。

化合物(I)の具体例としては、1-(4-{4-[(2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール、
1-(3-{3-[(2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール、
3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ}フェニル}ブチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオールまたはこれらの塩などが挙げられる。

【0010】

本発明の化合物(I)の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなど

との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物(I)には、(Z)-エテニル体および(E)-エテニル体の2種が存在し、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(I)が不斉炭素を有する場合、光学異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

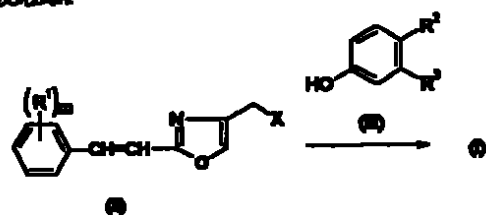
【0011】

本発明の化合物(I)またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平11-60571号公報に記載の方法に準じた方法などにより得られるほか、例えば以下の反応式A~Hで示される方法等により得られる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。

【0012】

反応式A



Xで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン(例、クロロ、ブロモなど)または式： $-\text{OSO}_2\text{R}^5$ [式中、 R^5 はアルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを示す]で表される基などが挙げられる。

R^5 で示される「アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの C_{1-6} アルキルなどが挙げられる。

R^5 で示される「置換基を有していてもよいアリール」の「アリール」としては、例えば、フェニルなどの C_{6-14} アリールが挙げられる。

R^5 で示される「置換基を有していてもよいアリール」の「置換基」としては、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-6} アルキルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアリール」の具体例としては、 C_{1-6} アルキル

を有していてもよいフェニル（例、p-トリルなど）などが挙げられる。

【0013】

化合物（II）と化合物（III）とを反応させ、化合物（I）を得る。

本反応は、通常、塩基の存在下、化合物（II）と化合物（III）とを縮合させる。

該「塩基」としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アミン類（例、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど）などが挙げられる。

「塩基」の好ましい使用量は、化合物（II）に対して約1～5モル当量である。

「化合物（III）」の好ましい使用量は、化合物（II）に対して約0.5～5モル当量である。

本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

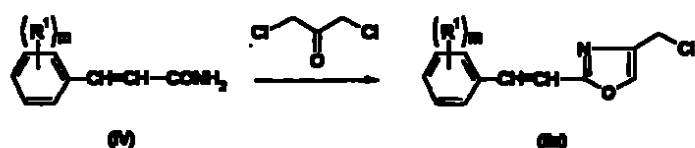
反応温度は、通常-50～+150℃、好ましくは約-10～+100℃である。反応時間は、通常0.5～48時間である。

【0014】

化合物（II）は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、Xがクロロである化合物（IIa）は、以下の反応式Bで示される方法等により製造できる。

200
192

反応式B



化合物(IV)と1,3-ジクロロアセトンとを縮合・脱水反応に付して化合物(IIa)を得る。

化合物(IV)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

「1,3-ジクロロアセトン」の使用量は、化合物(IV)に対して、約1当量ないし大過剰(溶媒量)である。

本反応は、無溶媒または反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

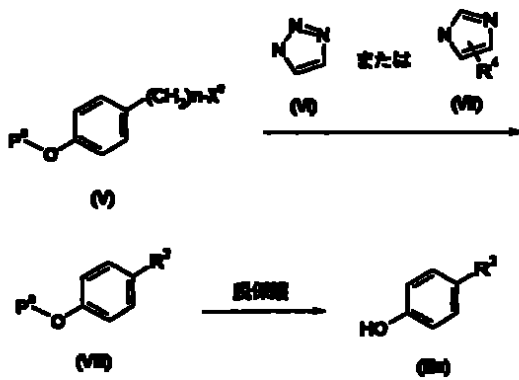
反応温度は、通常50～150℃、好ましくは約60～120℃である。反応時間は、通常0.5～48時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0015】

化合物(III)うち、R³が水素原子である化合物(IIIa)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Cで示される方法により製造できる。

反応式C



上記式中、 P^a は水素原子または保護基、 X^a は脱離基を示す。

P^a で示される「保護基」としては、例えばアルキル（例、メチル、エチルなどの C_{1-6} アルキルなど）、フェニル- C_{1-6} アルキル（例、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アルキル置換シリル（例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなど）などが挙げられる。

X^a で示される「脱離基」としては、例えば前記Xで示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

【0016】

化合物(V)と化合物(VI)または化合物(VII)とを縮合させて化合物(VIII)を得、必要に応じ、次いで脱保護反応に付すことにより、化合物(IIIa)を得る。

化合物(V)、化合物(VI)および化合物(VII)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

該「縮合反応」は、通常、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

該「塩基」としては、上記反応式Aで詳述した塩基が用いられる。

「塩基」の好ましい使用量は、化合物(V)に対して約1~5モル当量である。

「化合物(VI)または化合物(VII)」の好ましい使用量は、化合物(V)

）に対して約0.5～5モル当量である。

該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常-50～+150℃、好ましくは約-10～+100℃である。反応時間は約0.5～48時間である。

得られた化合物(VIII)は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0017】

該「脱保護反応」は、常法の中から適宜選択することができる。

例えばP³がアルキルの場合、化合物(VIII)を酸(例、臭化水素酸などの鉱酸、四塩化チタンなどのルイス酸など)処理に付す。

例えばP³がフェニル-C₁₋₆アルキルの場合、化合物(VIII)を水素添加反応に付す。

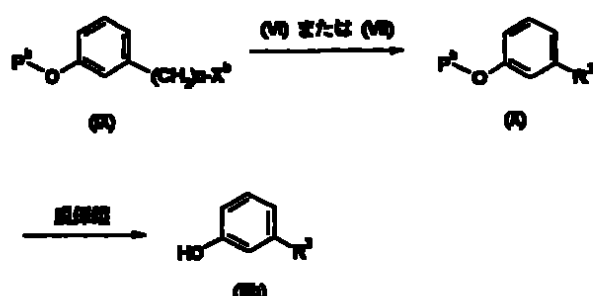
例えばP³がアルキル置換シリルの場合、化合物(VIII)とフッ化物(例、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど)とを反応させる。

得られた化合物(IIIa)は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0018】

化合物(III)うち、R²が水素原子である化合物(IIIb)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Dで示される方法により製造できる。

反応式D



上記式中、 P^b は水素原子または保護基、 X^b は脱離基を示す

P^b で示される「保護基」としては、前記 P^a で示される「保護基」と同様のものが挙げられる。

X^b で示される「脱離基」としては、例えば前記 X で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

【0019】

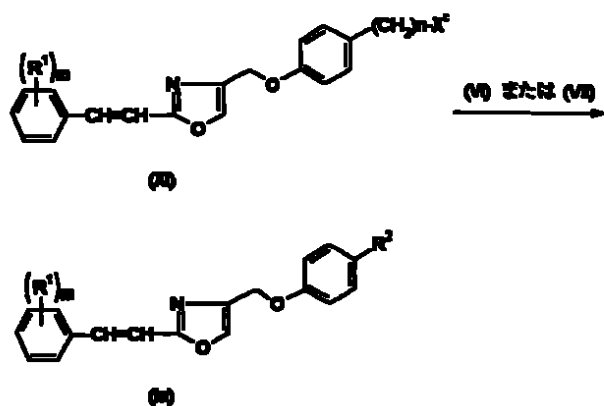
前記反応式Cに記載の方法と同様の方法により、化合物(I X)と化合物(V I)または化合物(V I I)とを縮合させて化合物(X)を得、必要に応じ、次いで脱保護反応に付すことにより、化合物(I I I b)を得る。

化合物(I X)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0020】

化合物(I)のうち、 R^3 が水素原子である化合物(I a)は、以下の反応式Eに記載の方法に従っても製造できる。

反応式E



上記式中、 X^c は脱離基を示す。

X^c で示される「脱離基」としては、例えば前記 X で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

【0021】

化合物(XI)と化合物(VI)または化合物(VII)とを反応させ、化合物(Ia)を得る。

本反応は、通常、塩基の存在下、化合物(XI)と化合物(VI)または化合物(VII)とを縮合させる。

該「塩基」としては、前記反応式Aで詳述した塩基が用いられる。

「塩基」の好ましい使用量は、化合物(XI)に対して約1~5モル当量である。

「化合物(VI)」および「化合物(VII)」の好ましい使用量は、化合物(XI)に対して、それぞれ約0.5~5モル当量である。

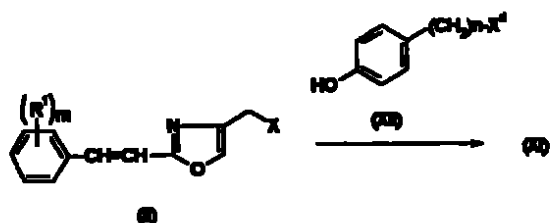
本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常-20~+150℃、好ましくは約-10~+100℃である。反応時間は、通常0.5~48時間である。

【0022】

化合物(XI)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Fで示される方法により製造できる。

反応式F



上記式中、X^dは脱離基を示す。

X^dで示される「脱離基」としては、例えば前記Xで示される「脱離基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、Xよりも反応性の低い脱離基である。

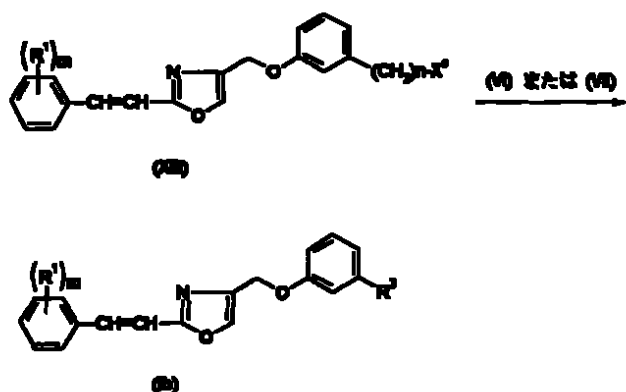
前記反応式Aに記載の方法と同様の方法により、化合物(II)と化合物(XI)とを反応させて化合物(XI)を得る。

化合物(XII)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0023】

化合物(I)のうち、 R^2 が水素原子である化合物(Ib)は、以下の反応式Gに記載の方法に従っても製造できる。

反応式G



上記式中、 X^e は脱離基を示す。

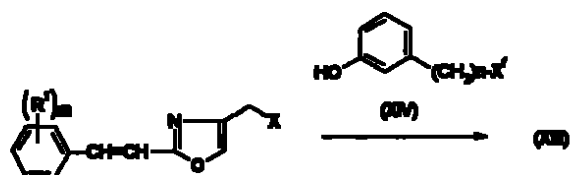
X^e で示される「脱離基」としては、例えば前記Xで示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

上記反応式Eに記載の方法と同様の方法により、化合物(XIII)と化合物(VI)または化合物(VII)とを反応させ、化合物(Ib)を得る。

【0024】

化合物(XIII)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Hで示される方法により製造できる。

反応式H



上記式中、 X^f は脱離基を示す。

X^f で示される「脱離基」としては、例えば前記Xで示される「脱離基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、Xよりも反応性の低い脱離基である。

前記反応式Aに記載の方法と同様の方法により、化合物(II)と化合物(XIV)とを反応させて化合物(XIII)を得る。

化合物(XIV)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0025】

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどが用いられる。

前記「エーテル類」としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどが用いられる。

前記「ケトン類」としては、例えばアセトン、2-ブタノンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどが用いられる。

前記「アミド類」としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えばジメチルスルホキシドなどが用いられる。

【0026】

前記の各反応において、生成物が遊離体で得られた場合はその塩に、また、塩で得られた場合は遊離体にそれぞれ常法に従って変換することができる。

前記の反応において、置換基中にアミノ(NH_2)、ヒドロキシ(OH)、カルボキシル($COOH$)等が含まれる場合には、これらの基が保護されたものを原料として用い、反応後に自体公知の方法により保護基を除去して目的物を製造してもよい。アミノの保護基としては、例えばアシル(例、アセチル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル; ベンジルオキシカルボニル; tert-ブトキシカルボ

ニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル；フタロイル；ホルミル等）などが挙げられる。ヒドロキシの保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）、フェニル- C_{1-6} アルキル（例、ベンジル等）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル等）、ベンゾイル、アルキル置換シリル（例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等）などが挙げられる。カルボキシルの保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）、フェニル- C_{1-6} アルキル（例、ベンジル等）などが挙げられる。

【0027】

かくして得られた化合物（I）〔（I a）および（I b）を含む〕は、自体公知の分離手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。

化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。

化合物（I）は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。

化合物（I）が光学活性体の混合物として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする（R）体または（S）体に分離することができる。

化合物（I）は同位元素（例、 3H 、 ^{14}C 等）などで標識されていてもよい。

【0028】

本発明の化合物（I）またはその塩は、チロシンキナーゼ阻害作用を有し、哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、本発明の化合物（I）またはその塩は、HER2チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、HER2を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。

即ち、本発明の化合物（I）またはその塩は、種々の癌（なかでも乳癌、前立腺癌、肺癌、胃癌）、アテローム性動脈硬化症、血管新生（例、固形癌および肉

腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生など）、ウイルス性疾患（HIV感染など）などの異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。

チロシンキナーゼ依存性疾患にはさらに、異常なチロシンキナーゼ酵素活性に関連する心臓血管疾患が含まれる。従って本発明の化合物（I）またはその塩は、再狭窄のような心臓血管疾患に対する予防または治療剤として用いることもできる。

本発明の化合物（I）またはその塩は、癌、例えば乳癌、前立腺癌、肺癌および胃癌などの予防・治療のための抗癌剤として有用である。

【0029】

本発明の化合物（I）または塩は、毒性が低く、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等）に対して医薬組成物として用いることができる。

医薬組成物の中に本発明の化合物（I）またはその塩とともに他の活性成分、例えば下記ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤などを含有させてもよい。

【0030】

本発明の化合物（I）またはその塩を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤などとして経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。

化合物（I）またはその塩の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重40ないし80kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば1日0.5～100mg/kg体重、好ましくは1日1～50mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～25mg/kg体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

【0031】

本発明の目的化合（I）またはその塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシ

Zig
202

エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等製化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0032】

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、本発明の化合物(I)またはその塩を製剤全量に対して通常0.1~95%(w/w)含有させることにより、常法に従って製造することができる。

また、本発明化合物(I)は、他のホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤などと同時に同一対象に投与することができ、また時間差をおいて同一対象に投与することができる。

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン(例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど)、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト(例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリンなど)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬(例、塩酸ファドロゾー

ル、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アピラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられる。

【0033】

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。

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

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

リン、アンバムスチンなどが挙げられる。

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

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトボシド、リン酸エトボシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニボシド、バクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

【0034】

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

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質 [例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) など]、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質 [例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) - 1、IGF - 2 など]、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質 [例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10 など]、(4) その他の細胞増殖因子 [例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth fact

210

or β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など] などがあげられる。

該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン (HER2レセプター抗体) などがあげられる。

前記の薬剤の他に、L-アスバラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトボルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトボルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼII阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカンなど)、トポイソメラーゼII阻害薬 (例えば、ソブゾキサランなど)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類など)、血管新生阻害薬、 α -ブロッカー (例、塩酸タムスロシンなど) などを用いることができる。

【0035】

【発明の実施の形態】

以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われた。TLCの観察においては、TLCプレートとしてメルク社製のキーゼルゲル60F₂₅₄プレートを使用し、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル60F₂₅₄ (70~230メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは、プロトンNMRを示し、内部標準としてテトラメチルシランを用いてVARIAN Gemini-200 (200MHz型スペクトロメーター) で測定し、 δ 値をppmで表した。

考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s : シングレット

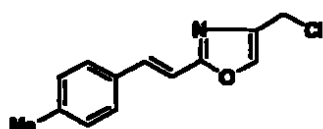
b r : ブロード (幅広い)
 d : ダブレット
 t : トリプレット
 q : クワルテット
 d d : ダブルダブレット
 d t : ダブルトリプレット
 m : マルチプレット
 J : カップリング定数
 H z : ヘルツ
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
 THF : テトラヒドロフラン

【0036】

【実施例】

考例1

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール



(i) (E)-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペナミド

4-メチル桂皮酸 (15.19 g) の THF (100 ml) 溶液に DMF (5 滴) を加え、氷冷下、塩化オキサリル (9.6 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。塩化オキサリル (4.0 ml) を追加し、さらに室温で 1 時間攪拌後、濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、氷冷下 25% アンモニア水 (50 ml) - 酢酸エチル (20 ml) 混液に滴下した。水層を塩析し、有機層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。析出物をヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (11.63 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 5.56 (2H, brs), 6.41 (1H, d, $J = 15.8$), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$), 7.62 (1H, d, $J = 15.8$).
 IR (KBr) : 1671, 1601, 1518, 1397, 1254, 1123, 990, 816cm^{-1} .

(ii) 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール

(E)-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペナミド (8.06 g) および 1,3-ジクロロアセトン (6.98 g) をトルエン (50 ml) 中 3 時間還流した。冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）に付して精製し、標題化合物 (8.44 g) を白色粉末晶として得た。

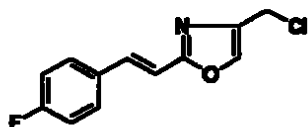
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J = 16.2$), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$), 7.52 (1H, d, $J = 16.2$), 7.62 (1H, s).

IR (KBr) : 1642, 1607, 1591, 1537, 1345, 1267, 976, 943, 810cm^{-1} .

【0037】

考例 2

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール



4-フルオロ桂皮酸 (25 g) をジクロロメタン (300 ml) に懸濁し、氷冷・攪拌下、DMF (0.5 mL)、ついで塩化オキサリル (15.36 mL) を滴下し、3 時間同温度を保ち、徐々に室温に戻した。減圧下、溶媒を留去して残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解した。本溶液を、氷冷した 25% アンモニア水 (250 mL) および酢酸エチル (52.5 mL) の混合溶液に滴下した。反応液を酢酸エチル (400 mL × 2) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出結晶を濾取・乾燥し、(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(24.4 g)を得た。

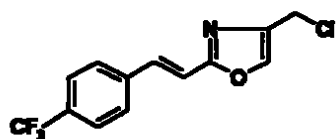
得られた(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(17.55 g)および1,3-ジクロロアセトン(12.85 g)を130℃で熔融し、1.5時間かきまぜた。室温に戻して酢酸エチルで抽出し、氷水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジエチルエーテル: ヘキサン=1:9→3:17)に付して精製し、標題化合物(10.5 g)を無色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.54(2H, s), 6.84(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.09(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47-7.55(3H, m), 7.63(1H, s).

IR (KBr): 3173, 3133, 3063, 3040, 1645, 1601, 1591, 1537, 1508, 1435, 1416, 1350, 1275, 1233, 1167, 1101, 999 cm^{-1} .

【0038】

参考例3

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール



(i) (E)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド

4-トリフルオロメチル桂皮酸(19.4 g)、DMF(6滴)のTHF(100 ml)懸濁液に0℃で塩化オキサリル(11.7 ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル(60 ml)に溶解し、25%アンモニア水-酢酸エチル(5:1、120 ml)に注いだ。水層を塩析後、酢酸エチル-THF(12:1)混液(650 ml)、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、標題化合物(18.0 g)を無色板状結

晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.58 (2H, br s), 6.53 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.63-7.72 (5H, m).

IR (KBr) : 3326, 3167, 1686, 1636, 1617, 1404, 1190 cm^{-1} .

【0039】

(ii) 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール

(E)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド (17.9 g)、1,3-ジクロロアセトン (14.8 g) のトルエン溶液 (83 ml) 溶液をディーン・スターク (Dean-Stark) 装置を用いて9時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン：酢酸メチル=6:1→5:1) で精製し、標題化合物 (15.1 g) を無色針状結晶として得た。

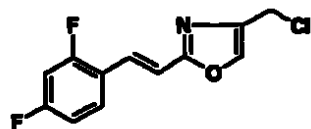
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.64-7.68 (5H, m).

IR (KBr) : 1350, 1325, 1170, 1136, 1113, 1071, 959, 826, 727, 708 cm^{-1} .

【0040】

考例4

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール



(E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペナミド (9.16 g)、1,3-ジクロロアセトン (7.62 g) を用いて参考例1-(ii) と同様の反応を行い、標題化合物 (6.31 g) を無色結晶として得た。

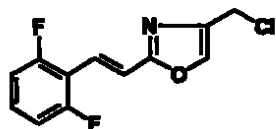
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 16.8$

), 7.45-7.7 (3H, m).

【0041】

考例5

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール



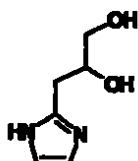
(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-プロペナミド (9.0 g) および 1,3-ジクロロアセトン (7.49 g) を用いて参考例1-(ii) と同様の反応を行い、標題化合物 (7.18 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.55-7.7 (1H, m), 7.66 (1H, s).

【0042】

考例6

3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール



3,4-ジヒドロキシブチロニトリル (30.33 g) を無水メタノール (12.2 ml) に溶解し、氷冷・攪拌下、5.12 規定塩化水素エーテル溶液 (62 ml) を 5℃ 以下で加えた。同温度で 35 時間攪拌すると二層の溶液が得られた。上層を除き、下層を無水メタノール (45 ml) に溶解した。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (31.5 g) の無水メタノール (45 ml) 溶液を氷冷・攪拌下、20℃ 以下で加え、27 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物に水 (57 ml) と濃塩酸 (142 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物に炭酸カリウム水溶液を加え pH 10 に調

整後、再度溶媒を留去した。残渣をエタノール（500 ml）で抽出し、濃縮乾固した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イオン交換樹脂（アンバーリスト15）で脱塩処理し、標題化合物（13.16 g）を淡褐色結晶として得た。

mp 98-100 °C.

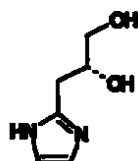
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.60 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}, 14.8\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}, 14.8\text{Hz}$), 3.28 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$), 3.72-3.85 (1H, m), 6.88 (2H, s).

IR (KBr): 3167, 3094, 2928, 2656, 1559, 1456, 1416, 1379, 1327, 1291, 1275, 1242, 1202, 1152, 1111, 1092, 1044 cm^{-1} .

【0043】

考例7

(2R) - 3 - (1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 2-プロパンジオール



(i) (2R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 2-プロパノール

1-トリチルイミダゾール（3.10 g）のTHF溶液（80 ml）にアルゴン雰囲気中、氷冷下、n-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、6.9 ml）を滴下した。同温度で30分間攪拌後、(R) - 2 - [(ベンジルオキシ)メチル]オキシラン（1.52 ml）を加えた。氷冷下で1.5時間、室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン=1：1）に付して精製し、標題化合物（1.402 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (2H, dd, $J=2.8\text{Hz}, 18.0\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 3.55-3.7 (1H, m), 4.36 (2

H, s), 6.73 (1H, d, J = 1.4Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.0-7.4 (20H, m).

【0044】

(ii) (2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール

(2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (1.40 g) のアセトン (8 ml) 溶液に 1 規定塩酸 (8 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。1 規定塩酸 (8 ml) 追加し、さらに50℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮して水を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 10:1) に付して精製し、標題化合物 (424 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, J = 7.8Hz, 15.6Hz), 2.99 (1H, dd, J = 3.6Hz, 15.6Hz), 3.39 (1H, dd, J = 7.0Hz, 9.5Hz), 3.52 (1H, dd, J = 4.4Hz, 9.5Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 4.55 (2H, s), 6.94 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m).

【0045】

(iii) (2R)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1, 2-プロパンジオール

(2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (424 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (50%含水、85 mg) を加え、水素雰囲気下、50-60℃で2日間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し、標題化合物 (254 mg) を白色固体として得た。

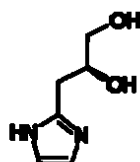
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (1H, dd, J=7.6Hz, 14.6Hz), 2.78 (1H, dd, J =5.2Hz, 14.6Hz), 3.17 (1H, d, J=5.2Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.7-3.85 (1H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=4.8Hz), 6.76 (1H, brs), 6.95 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{22} = +2.5^\circ$ (C = 1.0, メタノール)

【0046】

考例8

(2S)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール



(i) (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-(トリメチルシリルオキシ)ブチロニトリル

(2S)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]オキシラン(6.57g)とトリメチルシランカルボニトリル(5.0g)の混合液にシアン化カリウム(26mg)と18-クラウン-6(106mg)を加えてアルゴン雰囲気下、135℃で75分間還流した。冷後、減圧蒸留に付し、標題化合物(7.42g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15(9H,s), 2.52(1H,dd,J=6.6Hz,16.6Hz), 2.65(1H,dd,J=4.6Hz, 16.6Hz), 3.39(1H,dd,J=6.8Hz,9.6Hz), 3.50(1H,dd,J=4.8Hz,9.6Hz), 4.01-4.14(1H,m), 4.52(2H,s), 7.26-7.44(5H,m).

IR (neat) : 3065, 3032, 2957, 2903, 2865, 2251, 1607, 1588, 1497, 1454, 1416, 1366, 1254, 1209, 1117, 1001 cm^{-1} .

【0047】

(ii) (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチロニトリル

(3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチロニトリル(7.41g)をテトラヒドロフラン(28.2ml)に溶解し、氷冷攪拌下、1M-テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液(28.2ml)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物(4.58g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56(1H,dd,J=6.4Hz,16.8Hz), 2.70(1H,dd,J=4.6Hz,16.8Hz), 3.34(1H,dd,J=6.2Hz,9.8Hz), 3.44(1H,dd,J=5.4Hz,9.8Hz), 3.85-3.95(1H,m),

5.52(2H,d,J=5.2Hz), 7.25-7.40(5H,m).

IR (neat): 3600-3200, 3065, 3032, 2867, 2253, 1605, 1586, 1497, 1454, 1416, 1364, 1308, 1254, 1208, 1101, 1078 cm^{-1} .

【0048】

(iii) (2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール

(3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチロニトリル (6.51 g)、5.12規定塩化水素エーテル溶液 (7.0 ml)、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (3.58 g) を用いて参考例6と同様の反応を行い、標題化合物 (2.22 g) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84(1H,dd,J=7.8Hz,15.4Hz), 2.97(1H,dd,J=3.6Hz,15.4Hz), 3.41(1H,dd,J=6.8Hz,9.4Hz), 3.51(1H,dd,J=4.4Hz,9.4Hz), 4.11-4.23(1H,m), 4.54(2H,s), 6.91(2H,s), 7.27(5H,m).

IR (neat): 3400-3140, 3065, 3032, 2903, 2865, 1601, 1557, 1495, 1454, 1427, 1366, 1312, 1206, 1101, 1028 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{22} = -2.3^\circ$ (C = 1.04, メタノール)

【0049】

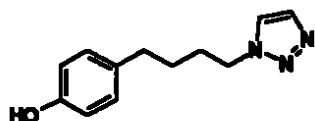
(iv) (2S)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール

(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (1.725 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (1.04 g) を加え、60℃、5気圧の水素雰囲気下、24時間激しく攪拌した。触媒を濾去し、溶媒留去後の残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると標題化合物 (0.945 g) が得られた。

本品のスペクトルデータ ($^1\text{H-NMR}$ 、IR) は参考例6の化合物と一致した。

【0050】

参考例9



(i) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン-1-オール

アルゴン雰囲気下、3-ヒドロキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.02 g) を脱水THF (30 ml) に懸濁し、60%油性水素化ナトリウム (0.4 g) を加えて、3時間還流した。反応液に4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (2.12 g) の脱水THF溶液 (7 ml) を滴下し、67時間還流した。冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 → 4:1) に付して精製し、題記化合物 (1.76 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (0.8H, dq, $J=1.4\text{Hz}, 6.2\text{Hz}$), 2.61 (1.2H, dq, $J=1.6\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$), 3.71-3.78 (2H, m), 5.06 (1.2H, s), 5.07 (1.8H, s), 5.59 (0.6H, dt, $J=7.2\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 6.07 (0.4H, dt, $J=7.2\text{Hz}, 15.8\text{Hz}$), 6.45 (0.4H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.52 (0.6H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.89-6.98 (2H, m), 7.22-7.46 (7H, m).

IR (KBr): 3279, 3063, 3036, 3011, 2911, 2867, 1607, 1574, 1510, 1470, 1454, 1383, 1302, 1250, 1177, 1117, 1053, 1017 cm^{-1} .

【0051】

(ii) 4-(4-ヒドロキシブチル)フェノール

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン-1-オール (1.70 g) をメタノール-THF混液 (1:1, 20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.17 g) を添加後、水素雰囲気下、1.5時間激しくかきまぜた。触媒をろ去して、ろ液を減圧濃縮し、還元化合物 (1.1 g) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.76 (4H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR (KBr): 3500-3100, 3025, 2940, 2859, 1615, 1597, 1514, 1456, 1362, 1240, 1173, 1107, 1055, 1024 cm^{-1} .

【0052】

(iii) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-ブタノール

アルゴン雰囲気下、4-(4-ヒドロキシブチル)フェノール(9.43g)、65%油性水素化ナトリウム(2.4g)に乾燥DMF(115ml)を加え15分間かきまぜた。次いで氷冷攪拌下、ベンジルブロミド(9.87g)の乾燥ジメチルホルムアミド(29.5ml)溶液を滴下し同温度で2時間かきまぜた。反応液に、氷水および1規定硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(10.67g)を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.34-1.64(4H,m), 2.50(2H,t,J=7.0Hz), 3.39(2H,dt,J=5.2Hz,6.4Hz), 4.34(1H,t,J=5.2Hz), 5.05(2H,s), 6.90(2H,d,J=8.6Hz), 7.09(2H,d,J=8.6Hz), 7.28-7.47(5H,m).

IR (KBr): 3500-3200, 3048, 3036, 2928, 2907, 2861, 2840, 1615, 1582, 1514, 1472, 1454, 1379, 1360, 1298, 1285, 1250, 1175, 1119, 1063, 1012 cm^{-1} .

【0053】

(iv) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチル メタンスルホナート

4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブタノール(10g)の酢酸エチル(390mL)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(8.16mL)及びメタンスルホニルクロリド(4.53mL)を滴下した。同温度で30分、室温で1時間攪拌した後、氷水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去すると標題化合物(14g)が油状物として得られた。本品は精製する事なく次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.64-1.86(4H,m), 2.60(2H,t,J=7.1Hz), 2.98(3H,s), 4.23(2H,t,J=6.1Hz), 5.05(2H,s), 6.91(2H,d,J=8.8Hz), 7.09(2H,d,J=8.8Hz), 7.32-7.48(5H,m).

IR (neat): 3063, 3031, 2940, 2865, 1611, 1584, 1512, 1456, 1354, 1337, 1240, 1175, 1115, 1015 cm^{-1} .

【0054】

(v) ベンジル 4-(4-ヨードブチル)フェニル エーテル

ヨウ化ナトリウム (29.25 g) をアセトン (195 ml) に溶解し、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチルメタンスルホナート (13 g) を加えて、80℃で1.5時間還流した。冷後、溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル (750 ml) を加え、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去すると標題化合物 (14.29 g) が油状物として得られた。本品は精製する事なく次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63-1.83(4H, m), 2.57(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.47(5H, m).

IR (neat) : 3063, 3031, 2932, 2857, 1611, 1582, 1510, 1454, 1381, 1298, 1238, 1175, 1121, 1026 cm^{-1} .

【0055】

(vi) 1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール

ベンジル 4-(4-ヨードブチル)フェニル エーテル (1.1 g)、1H-1,2,3-トリアゾール (0.31 g)、炭酸カリウム (0.622 g) をDMF (7.5 ml) に懸濁して、70℃で26.5時間かきまぜた。冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 → 2:3) に付し、標題化合物 (0.391 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61(2H, quintet, $J=7.8\text{Hz}$), 1.93(2H, quintet, $J=7.8\text{Hz}$), 2.59(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.48(5H, m), 7.49(1H, s), 7.69(1H, s).

IR (KBr) : 3106, 3034, 2940, 2861, 1611, 1582, 1512, 1454, 1387, 1298, 1244, 1177, 1113, 1080, 1040, 1028 cm^{-1} .

【0056】

(vii) 4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フ

エノール

1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-1,2,3-トリアゾール(0.38g)をメタノール(7.6ml)に溶解して、10%-パラジウム炭素(0.1g)を添加し、水素雰囲気下、14時間激しくかきまぜた。触媒を濾去して、濾液を減圧下、濃縮乾固し、標題化合物(0.268g)を結晶性粉末として得た。

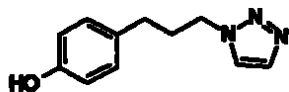
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60(2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 1.93(2H, quintet, $J=7.4\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.40(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.79(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.71(1H, s).

IR (KBr) : 3148, 3129, 3017, 2946, 2861, 2814, 1615, 1593, 1514, 1462, 1381, 1269, 1242, 1225, 1123, 1078 cm^{-1} .

【0057】

考例10

4-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール



ベンジル 4-(3-ヨードプロピル)フェニル エーテル(2.47g)、1H-1,2,3-トリアゾール(629mg)、炭酸カリウム(1.26g)をDMF(17.5ml)に懸濁して、70℃で18.5時間かきまぜた。室温に戻し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:3)に付して精製を行い1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1,2,3-トリアゾール(856mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.60(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.05(2H, s), 6.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.48(5H, m), 7.52(1H, s), 7.72(1H, s).

IR (KBr): 3100, 3030, 2960, 2926, 2860, 1613, 1585, 1514, 1454, 1383, 1288, 1250, 1215, 1177, 1115, 1082, 1044, 1028, 1019 cm^{-1} .

【0058】

1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1,2,3-トリアゾール(850mg)をメタノール(29ml)に溶解して、10%-パラジウム炭素(0.1g)を添加し、水素雰囲気下、13時間激しくかきまぜた。触媒を濾去して、濾液を減圧下、濃縮乾固し、標題化合物(600mg)を結晶性粉末として得た。

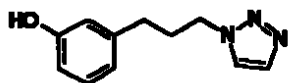
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.22(2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.56(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.38(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.87(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.74(1H, s)

IR (KBr): 3127, 3100, 3015, 2932, 1615, 1585, 1516, 1456, 1373, 1244, 1223, 1175, 1121, 1080, 1038 cm^{-1} .

【0059】

考例11

3-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール



(i) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノール

アルゴン気流下、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド(21.3g)とジエチルホスホノ酢酸エチル(23.6g)を乾燥DMF(250ml)に懸濁させた。氷冷・攪拌下、65%油性水素化ナトリウム(3.88g)を少量ずつ添加し、添加終了後、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去すると(E)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-プロパノール粗生成 33.15gが油状物として得られた。本品をエタノール(406ml)に溶解し、エチレンジアミンで処理した5%パラジウム炭素[Pd

—C(en), 2.7 g] を加え、水素雰囲気下、激しく攪拌した。水素 (1.75 L) を消費させて水素添加を終了し、触媒を濾去した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を脱水 THF (120 ml) に溶解した。本溶液を氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (4.61 g) を懸濁させた脱水 THF (120 ml) 混液に滴下した。氷冷下で 1.5 時間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酸性に調整後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (14.39 g) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80–1.96 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.77–6.87 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28–7.48 (5H, m).
 IR (neat) : 3330, 3063, 3032, 2940, 2867, 1599, 1582, 1487, 1453, 1381, 1314, 1258, 1155, 1026 cm^{-1} .

【0060】

(ii) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル メタンスルホナート
3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロパノール (13.5 g)、トリエチルアミン (8.16 ml) およびメタンスルホニルクロリド (4.53 ml) を用いて、参考例 9-(iv) と同様の反応を行い、標題化合物 (19.7 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–2.15 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.77–6.88 (3H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.31–7.48 (5H, m).

IR (neat) : 3032, 2940, 2870, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1354, 1260, 1175, 1026 cm^{-1} .

【0061】

(iii) ベンジル 3-(3-ヨードプロピル)フェニル エーテル

3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピルメタンスルホナート (19.7 g) およびヨウ化ナトリウム (29.25 g) を用いて参考例 9-(v) と同様の反応を行い標題化合物 (18.4 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.16 (2H, t,

226

$J=6.8\text{Hz}$), 5.06(2H,s), 6.78-6.87(3H,m), 7.21(1H,t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.32-7.48(5H,m).

IR (neat): 3063, 3031, 2934, 2861, 1599, 1582, 1487, 1451, 1381, 1316, 1258, 1213, 1155, 1080, 1028 cm^{-1} .

【0062】

(iv) 1-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1,2,3-トリアゾール

アルゴン雰囲気下、1H-1,2,3-トリアゾール(0.9g)をDMF(20ml)に溶解し、65%油性水素化ナトリウム(0.48g)を添加した。30分攪拌後、ベンジル 3-(3-ヨードプロピル)フェニル エーテル(3.53g)のDMF(5ml)溶液を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物(1.1g)を無色結晶として得た。

mp 74-75 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.37(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.05(2H, s), 6.75-6.88(3H, m), 7.23(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31-7.47(5H, m), 7.49(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$).

IR (KBr): 3125, 3063, 3032, 2944, 2867, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1316, 1260, 1215, 1157, 1113, 1074, 1028 cm^{-1} .

【0063】

(v) 3-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール

1-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1,2,3-トリアゾール(0.937g)のメタノール溶液(32ml)に10%-パラジウム炭素(0.1g)を添加し、水素雰囲気下、室温で8時間激しくかきまぜた。触媒を濾去して、濾液を減圧下濃縮乾固し、標題化合物(0.593g)を無色結晶として得た。

mp 85-86 °C.

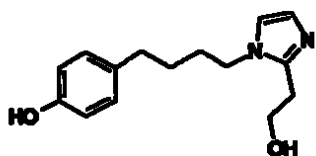
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24(2H, quintet, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.38(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.68-6.79(3H, m), 6.96(1H, s), 7.16(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$).

IR (KBr) : 3129, 3077, 3054, 2949, 2863, 2722, 2614, 1599, 1588, 1483, 1458, 1362, 1337, 1281, 1221, 1157, 1121, 1080, 1038 cm^{-1} .

【 0 0 6 4 】

考例 1 2

4- { 4- [2- (2-ヒドロキシエチル) - 1H-イミダゾール-1-イル]
ブチル } フェノール



(i) 2- (1- { 4- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] ブチル } - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1-エタノール

ベンジル 4- (4-ヨードブチル) フェニル エーテル (14.29 g)、
2- (2-ヒドロキシエチル) イミダゾール (13.1 g)、炭酸カリウム (5.39 g) を DMF (390 ml) 中、60℃ で 16 時間かきまぜた。冷後、不
溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食
塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフィー (溶
出液、酢酸エチル : メタノール = 19 : 1 → 9 : 1) に付して精製した。溶出物
を酢酸エチル-メタノールから再結晶し、標題化合物 (10.99 g) を無色結
晶として得た。

mp 75-77 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.82(4H, m), 2.58(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
3.81(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.03(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.80(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$),
6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34-7.47(5
H, m).

IR (KBr) : 3144, 3032, 2934, 2859, 1611, 1582, 1514, 1495, 1456, 1431, 13

231
22881, 1298, 1273, 1244, 1175, 1150, 1121, 1109, 1051, 1026 cm^{-1} .

【0065】

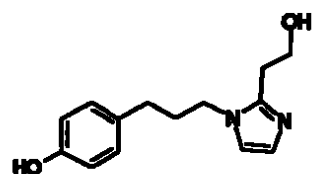
(ii) 4- {4- [2- (2-ヒドロキシエチル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブチル} フェノール

2- (1- {4- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] ブチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール (10.67 g) および10%パラジウム炭素 (1.6 g) を用いて、参考例11-(v) と同様の反応を行い、標題化合物 (5.3 g) を得た。

mp 118-119 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50-1.80 (4H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.85-4.40 (1H, br), 6.77 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).IR (KBr): 3600-2400, 1615, 1583, 1516, 1489, 1456, 1373, 1252, 1171, 1150, 1125, 1103, 1055 cm^{-1} .

【0066】

考例13



(i) 2- (1- {3- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール

ベンジル 4- (3-ヨードプロピル) フェニルエーテル (5.28 g)、2- (2-ヒドロキシエチル) イミダゾール (5.05 g) および炭酸カリウム (2.07 g) を用いて、参考例12-(i) と同様の反応を行い、標題化合物 (2.78 g) を無色結晶として得た。

mp 80-82 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.03 (2H, quintet, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.01 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.83 (1H, s)

229

, 6.92(2H,d,J=8.6Hz), 6.84(1H,s), 7.07(2H,d,J=8.6Hz), 7.32-7.47(5H,m).
IR (KBr): 3500-3100, 3110, 3063, 3032, 2934, 2865, 1611, 1584, 1512, 1495, 1454, 1381, 1298, 1240, 1177, 1152, 1121, 1057, 1024 cm^{-1} .

【0067】

(ii) 4- {3- [2- (2-ヒドロキシエチル) -1H-イミダゾール-1-イル] プロピル} フェノール

2- (1- {3- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール (2.53 g) および10%パラジウム炭素 (0.38 g) を用いて、参考例11-(v) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.85 g) を無色結晶として得た。

mp 116-117 $^{\circ}\text{C}$.

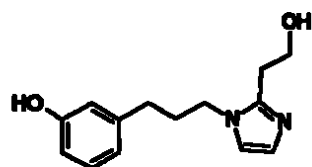
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.03(2H, quintet, J=7.3Hz), 2.55(2H, t, J=7.3Hz), 2.75(2H, t, J=6.2Hz), 3.83(2H, t, J=7.3Hz), 3.91(2H, t, J=6.2Hz), 6.77(2H, d, J=8.6Hz), 6.84(1H, d, J=1.2Hz), 6.93(1H, d, J=1.2Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz).

IR (KBr): 3500-3100, 3119, 2934, 2861, 1615, 1593, 1516, 1495, 1454, 1373, 1252, 1173, 1152, 1123, 1053 cm^{-1} .

【0068】

参考例14

3- {3- [2- (2-ヒドロキシエチル) -1H-イミダゾール-1-イル] プロピル} フェノール



(i) 2- (1- {3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール

ベンジル 3- (3-ヨードプロピル) フェニル エーテル (3.53 g)、2- (2-ヒドロキシエチル) イミダゾール (1.46 g) および65%油性水素化ナトリウム (0.48 g) を用いて、参考例11-(iv) と同様の反応を行

230

い、標題化合 (2.66 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.05(2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$), 2.61(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.81(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.02(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.06(2H, s), 6.73-6.88(3H, m), 6.82(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31-7.48(5H, m).

IR (neat): 3500-3100, 3067, 3034, 2938, 2867, 1599, 1584, 1524, 1491, 1453, 1381, 1316, 1260, 1155, 1119, 1053, 1026 cm^{-1} .

【0069】

(ii) 3- {3- [2- (2-ヒドロキシエチル) -1H-イミダゾール-1-イル] プロピル} フェノール

2- (1- {3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール (2.42 g) および10%パラジウム炭素 (0.24 g) を用いて、参考例11-(v) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.69 g) を無色結晶として得た。

mp 111-113 $^{\circ}\text{C}$.

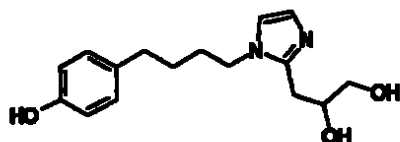
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.07(2H, quintet, $J=6.9\text{Hz}$), 2.55(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.80(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.00(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.55-6.76(3H, m), 6.86(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.15(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3500-3100, 3046, 2940, 2865, 2712, 2604, 1599, 1588, 1528, 1483, 1456, 1372, 1279, 1250, 1155, 1123, 1057.

【0070】

考例15

3- {1- [4- (4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール



(i) 3 - {1 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ブチル] - 1H-イミダゾール-2-イル} - 1, 2-プロパンジオール

ベンジル 4 - (4 - ヨードブチル) フェニル エーテル (2.05 g)、2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) イミダゾール (1.0 g) および 65% 油性水素化ナトリウム (0.259 g) を用いて、参考例 11 - (iv) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.23 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.52-1.83(4H, m), 2.57(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.78(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 2.79(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.62(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.74(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.82(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.12-4.23(1H, m), 5.04(2H, s), 6.79(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.47(5H, m).

IR (KBr): 3500-3200, 3065, 3030, 2932, 2861, 1611, 1582, 1510, 1495, 1454, 1379, 1296, 1275, 1240, 1177, 1150, 1123, 1080, 1026 cm^{-1} .

【0071】

(ii) 3 - {1 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ブチル] - 1H-イミダゾール-2-イル} - 1, 2-プロパンジオール

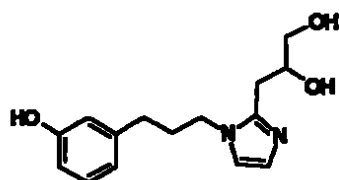
3 - {1 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ブチル] - 1H-イミダゾール-2-イル} - 1, 2-プロパンジオール (1.22 g) および 10% バラジウム炭素 (0.18 g) を用いて、参考例 11 - (v) と同様の反応を行い、標題化合物 (0.918 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.50-1.80(4H, m), 2.55(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.49(1H, dd, $J=5.4\text{Hz}, 11.6\text{Hz}$), 3.62(1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.6\text{Hz}$), 3.84(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.97-4.08(1H, m), 6.75(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

IR (KBr): 3500-3100, 3011, 2936, 2859, 1613, 1595, 1516, 1489, 1456, 1372, 1360, 1252, 1171, 1150, 1125, 1101, 1030 cm^{-1} .

【0072】

考例 16



(i) 3- {1- [3- (3-ベンジルオキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール

ベンジル 3- (3-ヨードプロピル) フェニル エーテル (1.98 g)、
2- (2, 3-ジヒドロキシプロピル) イミダゾール (1.0 g) および 65%
油性水素化ナトリウム (0.259 g) を用いて、参考例 11- (iv) と同様の
反応を行い、標題化合物 (1.31 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.05(2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$), 2.60(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.61(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.74(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.82(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.12-4.23(1H, m), 5.06(2H, s), 6.73-6.88(3H, m), 6.81(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.31-7.48(5H, m).

IR (neat): 3500-3200, 3063, 3032, 2934, 2865, 1599, 1584, 1526, 1489, 1454, 1381, 1316, 1260, 1155, 1123, 1082, 1028 cm^{-1} .

【0073】

(ii) 3- {1- [3- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [3- (3-ベンジルオキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (1.30 g) および 10% パラジウム炭素 (0.195 g) を用いて、参考例 11- (v) と同様の反応を行い、標題化合物 (0.979 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 2.07(2H, quintet, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.72(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.72(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.50(1H, dd, $J=5.4\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.61(1H, d, $J=4.2\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.98-4.10(1H, m), 6.60-6.74(3H, m), 6.86(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

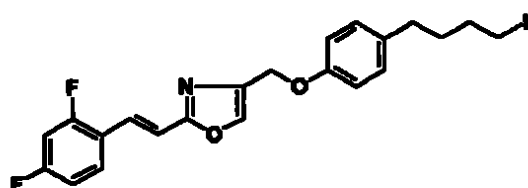
IR (neat): 3500-3100, 3040, 2942, 2863, 1599, 1588, 1530, 1483, 1456, 13

60, 1279, 1254, 1155, 1125, 1088, 1030 cm^{-1} .

【0074】

考例17

2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-4-[[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール



(i) 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]-1-ブタノール

4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブタノール (1.99 g) のDMF (20 ml) 溶液に、氷冷下60%油性水素化ナトリウム (528 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]オキサゾール (3.37 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水、1規定塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (3.71 g) を無色結晶として得た。

mp 75-76 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.5-1.7 (4H, m), 2.60 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 17.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 17.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1613, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 968, 856 cm^{-1} .

【0075】

(ii) 2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-4-[[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール
4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]

ー1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシフェニル] -1-ブタノール (3.47 g) のTHF (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.37 ml) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.77 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物にアセトン (100 ml)、ヨウ化ナトリウム (6.75 g) を加え、40-50℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出物をろ取し、ジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (3.55 g) を淡黄色粉末として得た。

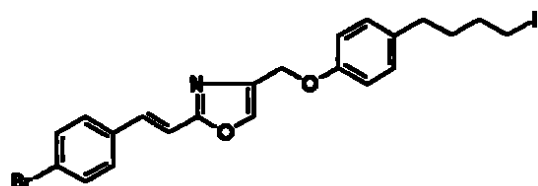
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.8-7.2 (6H, m), 7.5-7.75 (4H, m).

IR (KBr): 1615, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 966, 856 cm^{-1} .

【0076】

考例18

2-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-4-[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1, 3-オキサゾール



4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブタノール (4.99 g) および (E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-ブロモフェニル)エテニル]オキサゾール (7.43 g) を用いて、参考例17-(i)と同様の反応を行い、4-[4-[2-(E)-[2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]-1-ブタノール (9.70 g) を得た。得られた化合物 (4.28 g) を用いて、参考例17-(ii)と同様の反応を行い、標題化合物 (4.47 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.95 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.2Hz), 3.20 (2H, t, J=6.8Hz)

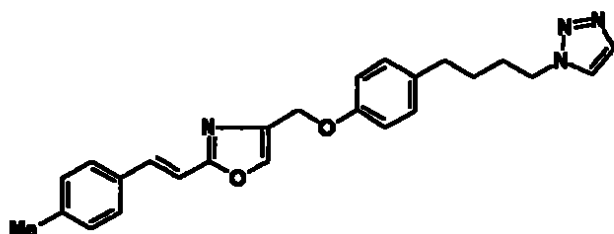
278
235

, 5.02(2H,s), 6.92(1H,d,J=16.4Hz), 6.92(2H,d,J=8.6Hz), 7.38(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(1H,d,J=16.4Hz), 7.52(2H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,s).

【0077】

実施例 1

[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール



4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (174 mg) のDMF (4 ml) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (35 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール (206 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取り、水洗した。ろ取物をTHF-酢酸エチル混液に溶かし、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (281 mg) を無色結晶として得た。

mp 154-155 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.7(2H,m), 1.85-2.05(2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, t, J = 7.0Hz), 5.01 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.5-7.7 (4H, m).

IR (KBr): 1640, 1607, 1530, 1514, 1464, 1339, 1256, 1211, 1053, 974, 810 cm^{-1} .

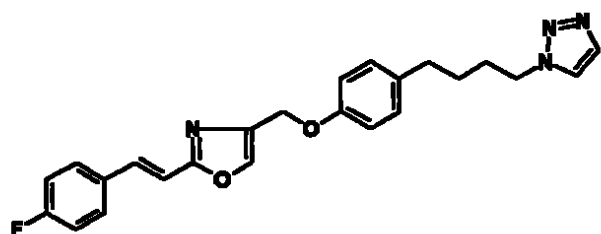
Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52.

Found: C, 72.36; H, 6.49; N, 13.70.

【0078】

実施例 2

1- {4- [4- ({2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェニル] ブチル} -1H-1, 2, 3-トリアゾール



アルゴン雰囲気下、4- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチル] フェノール (218mg) および65%油性水素化ナトリウム (39mg) に、DMF (5ml) を加えて溶解した。氷冷攪拌下、4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (250mg) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: エタノール=24:1) に付して精製した後、酢酸エチルから再結晶を行い、標題化合物 (368mg) を無色結晶として得た。

mp 124-125 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 1.94 (2H, quintet, $J=7.5\text{Hz}$), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.46-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$).

IR (KBr): 3420, 3160, 3120, 2940, 2924, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1466, 1435, 1400, 1337, 1302, 1248, 1229, 1211, 1177, 1161, 1113, 1076, 1049, 1030 cm^{-1} .

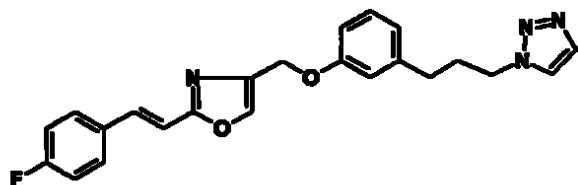
Anal calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$: C, 68.88; H, 5.55; N, 13.39.

Found: C, 68.70; H, 5.55; N, 13.49.

【0079】

実施例3

1- {3- [3- ({2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェニル] プロピル} -1H-1, 2, 3-トリアゾール



3- [3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロピル] フェノール (208 mg)、65%油性水素化ナトリウム (39 mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (250 mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (366 mg) を得た。

mp 105-106 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.26(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.03(2H, s), 6.78-6.89(3H, m), 6.86(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.09(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.47-7.54(3H, m), 7.68(1H, s), 7.72(1H, s).

IR (KBr): 3110, 3050, 2955, 2870, 1642, 1601, 1586, 1532, 1507, 1489, 1460, 1453, 1337, 1310, 1273, 1240, 1213, 1177, 1159, 1113, 1097, 1080, 1065 cm^{-1} .

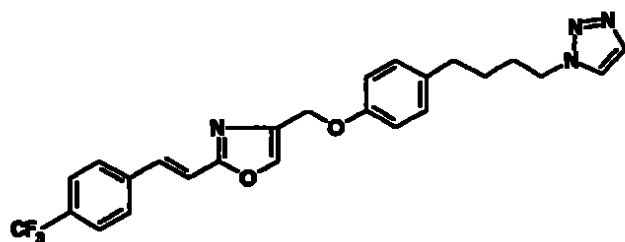
Anal calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$: C, 68.80; H, 5.23; N, 13.85.

Found: C, 68.22; H, 5.04; N, 14.00.

【0080】

実施例4

1- (4- {4- [(2- { (E)-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} ブチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール



4- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチル] フェノール (152mg)、65%油性水素化ナトリウム (28mg) および4- (クロロメチル) -2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール (212mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (290mg) を得た。

mp 160-161 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62(2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 1.94(2H, quintet, $J=7.6\text{Hz}$), 2.61(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.40(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.02(2H, s), 6.92(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 7.56(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.64(4H, s), 7.69(1H, s), 7.71(1H, s).

IR (KBr): 3120, 2936, 1615, 1584, 1512, 1464, 1414, 1327, 1248, 1159, 1125, 1069 cm^{-1} .

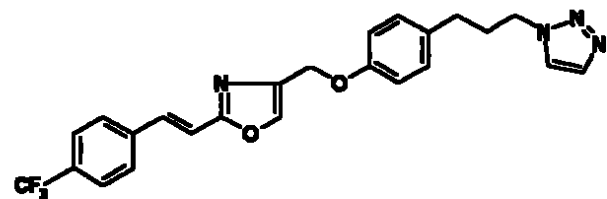
Anal calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$: C, 64.10; H, 4.95; N, 11.96.

Found: C, 64.18; H, 5.12; N, 11.98.

[0081]

実施例5

1- (3- {4- [(2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} プロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール



4-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(143mg)、65%油性水素化ナトリウム(28mg)および4-(クロロメチル)-2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1, 3-オキサゾール(212mg)を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物(232mg)を得た。

mp 157-158 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.24(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.61(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.03(2H, s), 6.84(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.56(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.64(4H, s), 7.69(1H, s), 7.72(1H, s).

IR (KBr): 3129, 3100, 2934, 1613, 1584, 1547, 1510, 1449, 1416, 1337, 1329, 1291, 1238, 1179, 1140, 1109, 1071, 1009 cm^{-1} .

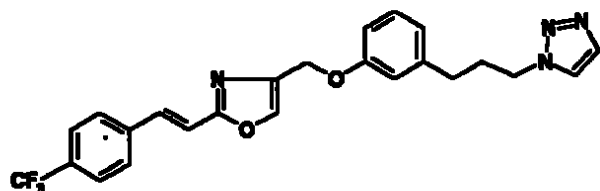
Anal calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$: C, 63.43; H, 4.66; N, 12.33.

Found: C, 63.21; H, 4.73; N, 12.26.

【0082】

実施例6

1-(3-{3-[(2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール



3-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(123mg)、65%油性水素化ナトリウム(24mg)および4-(クロロメチル)-2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}-1, 3-オキサゾール(183mg)を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物(248mg)を得た。

mp 115-116 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.26(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.77-6.91(3H, m), 7.01(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52(1H, s), 7.56(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.64(4H, s), 7.71(2H, s).

IR (KBr): 3140, 3050, 2940, 2860, 1610, 1599, 1586, 1487, 1451, 1415, 1327, 1262, 1169, 1125, 1113, 1069, 1017 cm^{-1} .

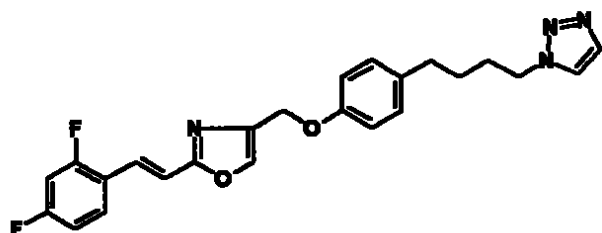
Anal calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$: C, 63.43; H, 4.66; N, 12.33.

Found: C, 63.36; H, 4.73; N, 12.26.

【0083】

実施例 7

1 - {4 - [4 - ({2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル} メトキシ) フェニル] ブチル} - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール



4 - [4 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブチル] フェノール (152 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および 4 - (クロロメチル) - 2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール (188 mg) を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、**標題化合物** (254 mg) を得た。

mp 115-117 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.62(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 1.94(2H, quintet, $J=7.5\text{Hz}$), 2.60(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 6.81-6.98(2H, m), 6.91(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.07(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47-7.53(1H, m), 7.50(1H, s), 7.59(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s).

IR (KBr): 3133, 2932, 2863, 1644, 1615, 1590, 1532, 1514, 1493, 1468, 14

31, 1345, 1298, 1279, 1246, 1215, 1179, 1140, 1086, 1049, 1032 cm^{-1} .

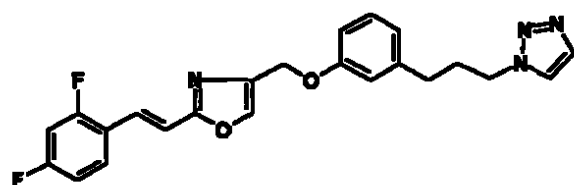
Anal calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$: C, 66.05; H, 5.08; N, 12.84.

Found: C, 66.03; H, 5.00; N, 13.03.

【0084】

実施例 8

1 - { 3 - [3 - ({ 2 - [(E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル } メトキシ) フェニル] プロピル } - 1H-1, 2, 3-トリアゾール



3 - [3 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロピル] フェノール (143 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および 4 - (クロロメチル) - 2 - [(E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール (188 mg) を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標題化合物 (257 mg) を得た。

mp 89-90 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.77-6.98 (5H, m), 6.98 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.47-7.60 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, s).

IR (KBr): 3127, 3071, 2934, 2868, 1644, 1615, 1599, 1534, 1495, 1453, 1433, 1354, 1273, 1215, 1159, 1142, 1090, 1028 cm^{-1} .

Anal calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$: C, 65.39; H, 4.77; N, 13.26.

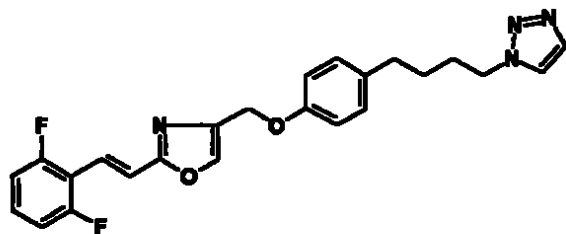
Found: C, 65.32; H, 4.56; N, 13.94.

【0085】

実施例 9

[1 - [4 - [4 - [[2 - [(E) - 2 - (2, 6-ジフルオロフェニル) エ

テニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -
1H-1, 2, 3-トリアゾール



4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プチル] フェノー
ル (217mg) のDMF (4ml) 溶液に氷冷下、65%油性水素化ナトリウ
ム (41mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4-(クロロメチル
)-2-[(E)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-
オキサゾール (281mg) を加え、室温で一夜攪拌した。氷冷下、水を加えて
析出物をろ取し、水洗後、THF-酢酸エチルに溶解させた。水、食塩水で洗浄
し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶し、標題化合物 (348mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.5-1.7 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 17.4\text{Hz}$), 6.85-7.35 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 17.4\text{Hz}$), 7.45-7.7 (3H, m).

IR (KBr): 1620, 1586, 1514, 1464, 1244, 1024, 999, 968, 783cm^{-1} .

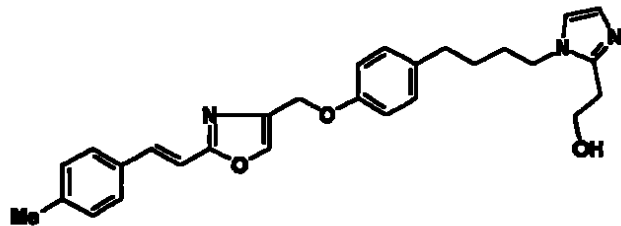
Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C, 66.05; H, 5.08; N, 12.84.

Found: C, 65.83; H, 5.06; N, 12.83.

【0086】

実施例10

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-メチルフェニル) エテニ
ル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -1H
-イミダゾール-2-イル] -1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(260mg)と(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール(257mg)を実施例1と同様の反応を行い、標題化合物(331mg)を無色結晶として得た。

mp 108-109 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, s).

IR (KBr): 1510, 1240, 1055, 806 cm^{-1} .

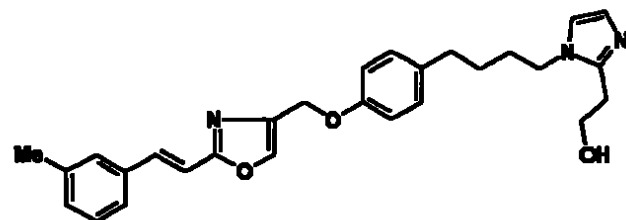
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 73.50; H, 6.83; N, 9.18.

Found: C, 73.36; H, 6.66; N, 9.12.

[0087]

実施例11

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]

247
244

〕ブチル〕フェノール (260mg) と (E)-4-クロロメチル-2-[2-(3-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール (257mg) を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、標題化合物 (290mg) を無色結晶として得た。

mp 109-111 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.55-1.8 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1460, 1250, 1051, 976, 828, 789 cm^{-1} .

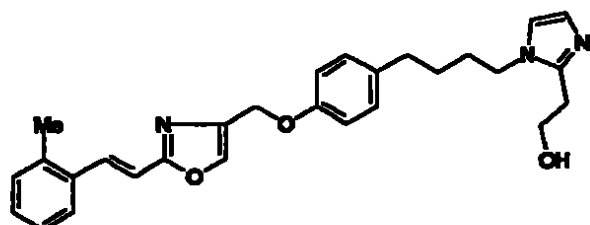
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 72.92; H, 6.86; N, 9.11.

Found: C, 72.71; H, 6.74; N, 8.97.

【0088】

実施例 12

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(2-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (153mg) と (E)-4-クロロメチル-2-[2-(2-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール (151mg) を用いて実施例 1 と同様の反応を行い、標題化合物 (167mg) を無色結晶として得た。

mp 91-93 °C (酢酸エチル-ヘキサン).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$),

2.79 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.92 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.2-7.3 (3H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$).

IR (KBr): 1508, 1464, 1231, 1061, 1009, 862, 752cm^{-1} .

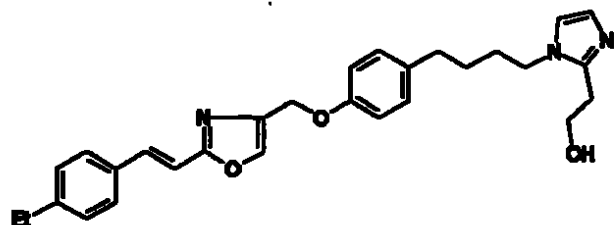
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 72.92; H, 6.86; N, 9.11.

Found: C, 72.98; H, 6.70; N, 9.23.

【0089】

実施例13

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-エチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (260 mg) のDMF (4 ml) 溶液に氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム (44 mg) 加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-エチルフェニル)エテニル]オキサゾール (272 mg) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取し、水洗した。酢酸エチルに溶かし、乾燥後 (硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (297 mg) を無色結晶として得た。

mp 94-95 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.5-1.85 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.67 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.04 (2H, t, $J = 5.4$), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 6.

92 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 17.2\text{Hz}$), 7.65 (1H, s).

IR (KBr): 1508, 1462, 1231, 1181, 1061, 1007, 864, 833cm^{-1} .

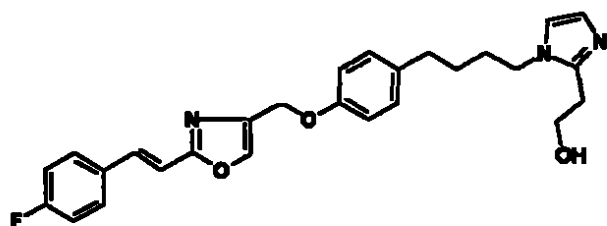
Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 73.86; H, 7.05; N, 8.91.

Found: C, 73.73; H, 6.79; N, 8.76.

【0090】

実施例14

2- (1- {4- [4- ({2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェニル] ブチル} -1 H-イミダゾール-2-イル) -1-エタノール



4- [4- [2- (2-ヒドロキシエチル) -1 H-イミダゾール-1-イル] ブチル] フェノール (391 mg)、65%油性水素化ナトリウム (60 mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (375 mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (583 mg) を得た。

mp 130-132 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.56-1.84 (4H, m), 2.10-2.90 (1H, br), 2.58 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.80-6.94 (5H, m), 7.04-7.13 (4H, m), 7.46-7.55 (3H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr): 3150, 3113, 3048, 2936, 2861, 1642, 1599, 1582, 1532, 1512, 1464, 1422, 1399, 1375, 1337, 1302, 1277, 1246, 1229, 1209, 1177, 1159, 1148, 1105, 1051, 1001cm^{-1} .

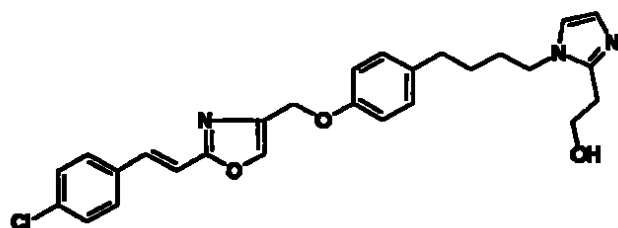
Anal calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$: C, 70.26; H, 6.11; N, 9.10.

Found: C, 70.15; H, 6.06; N, 9.35

【0091】

実施例 15

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (130 mg) の DMF (4 ml) 溶液に氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-クロロフェニル)エテニル]オキサゾール (140 mg) を加えた。0℃で 1 時間、室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取、水洗し、THF-酢酸エチル混液に溶かした。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (168 mg) を無色結晶として得た。

mp 127-128℃.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (5H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.4-7.55 (1H, m), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1474, 1341, 1264, 1246, 1076, 966, 814 cm^{-1} .

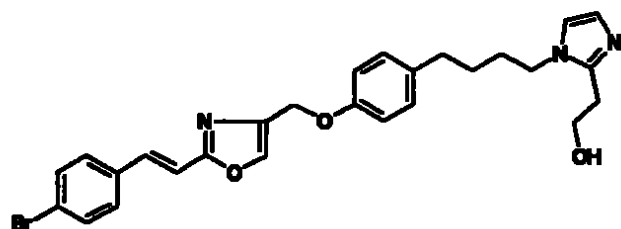
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 67.85; H, 5.90; N, 8.79.

Found: C, 67.85; H, 5.72; N, 9.09.

【0092】

実施例 16

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



2-(1H-イミダゾール-2-イル)-エタノール (449 mg) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (176 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4-[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-2-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール (2.15 g) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。酢酸エチル-THF 混液で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (2.09 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 149-150 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.55-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 6.8-7.0 (2H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1487, 1254, 1055, 972, 826, 814cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_3$: C, 62.07; H, 5.40; N, 8.04.

Found: C, 61.82; H, 5.26; N, 7.90.

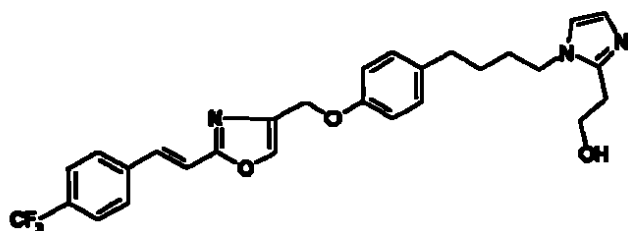
【0093】

実施例 17

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]ブチル]-1H-イ

249

ミダゾール-2-イル]-1-エタノール



アルゴン雰囲気下、65%水素化ナトリウム(40.6mg)および4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(260mg)に0℃でDMF(4ml)を加えた。室温で30分攪拌後、0℃で[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メチルクロライド(316mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、水、イソプロピルエーテルで洗浄後、アセトン-ヘキサンより再結晶を行い、標題化合物(393mg)を淡黄色針状結晶として得た。

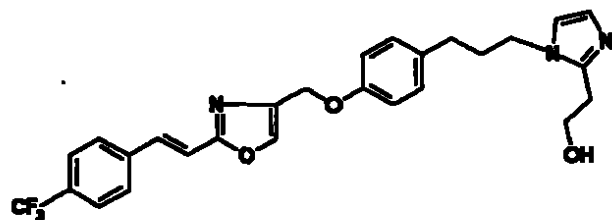
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.74 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.02 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.90-6.95 (4H, m), 7.02 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.52-7.69 (6H, m).

IR (KBr): 1512, 1323, 1244. 1175, 1132, 1113, 1067, 1055 cm^{-1} .

【0094】

実施例18

2-[1-[3-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



65%水素化ナトリウム(40.6mg)、4-[3-[2-(ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル]フェノール(246mg)および[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メチルクロライド(316mg)を用いて、実施例17と同様の反応を行い、標題化合物(330mg)を無色針状結晶として得た。

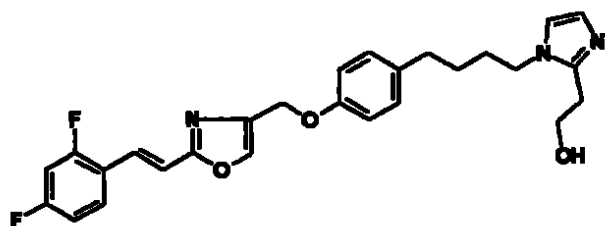
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01-2.08 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.96-7.12 (6H, m), 7.52-7.70 (6H, m).

IR (KBr): 1512, 1327, 1246, 1173, 1125, 1069, 1017, 826 cm^{-1} .

[0095]

実施例19

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(260mg)のDMF(4ml)溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム(44mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、

(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]オキサゾール(281mg)を加えた。室温で3日間攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取し、水洗した。酢酸エチル-THF混液に溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物(275mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 83-85 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.55-1.85 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (6H, m), 6.98 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, s).

IR (KBr) : 1611, 1508, 1277, 1231, 1140, 1103, 1063, 970, 860cm^{-1} .

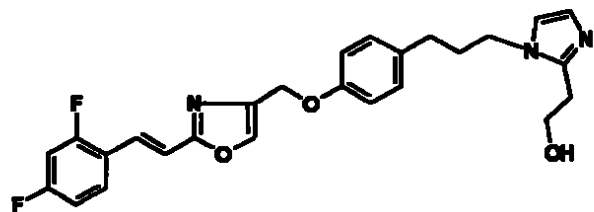
Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.38; H, 5.70; N, 8.73.

Found : C, 67.24; H, 5.74; N, 8.55.

【0096】

実施例 20

2-[1-[3-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル]フェノール (246 mg) の DMF (4 ml) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (44 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]オキサゾール (281 mg) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下で水を加えた。析出物をろ取し、水洗した。酢酸エチルに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (272 mg) を無色結晶として得た。

mp 94-96 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.95-2.15 (2H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.8-7.15 (9H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

IR (KBr) : 1609, 1512, 1277, 1231, 1140, 1061, 1020, 974, 860 cm^{-1} .

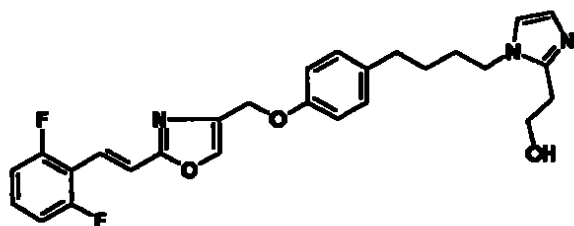
Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 66.06; H, 5.50; N, 8.89.

Found : C, 66.13; H, 5.38; N, 8.55.

【0097】

実施例 21

2-[1-[3-[4-[[2-[(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール



2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]イミダゾール (260 mg)、60%油性水素化ナトリウム (41 mg) および (E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エテニル]オキサゾール (281 mg) を用いて、実施例 19 と同様の反応を行い、標題化合物 (359 mg) を無色結晶として得た。

mp 106-107 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.8-7.0 (6H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.2-7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s).

IR (KBr) : 1618, 1516, 1472, 1456, 1246, 1065, 1001, 974, 789 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$: C, 67.63; H, 5.68; N, 8.76.

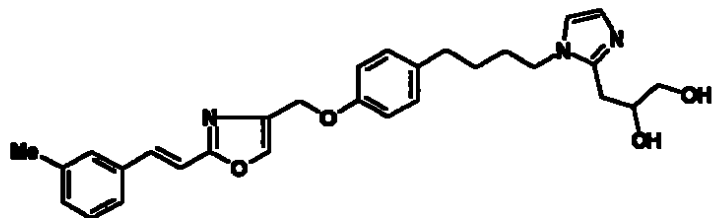
Found : C, 67.78; H, 5.57; N, 9.01.

【0098】

実施例 22

3-(1-[4-[4-([2-[(E)-2-(3-メチルフェニル)エテニル]

ル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェニル] プチル) - 1 H-イミダゾール-2-イル) - 1, 2-プロパンジオール



3 - {1 - [4 - (4-ヒドロキシフェニル) プチル] - 1 H-イミダゾール-2-イル} - 1, 2-プロパンジオール (154 mg)、65%油性水素化ナトリウム (21 mg) および4 - (クロロメチル) - 2 - [(E) - 2 - (3-メチルフェニル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール (131 mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (156 mg) を得た。

mp 102-104 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.82 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.77 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.12-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13-7.39 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.66 (1H, s).
IR (KBr): 3500-3200, 3112, 3029, 2934, 2865, 1645, 1609, 1584, 1510, 1491, 1462, 1379, 1350, 1242, 1177, 1150, 1123, 1100, 1026 cm^{-1} .

Anal calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 70.14; H, 6.90; N, 8.46.

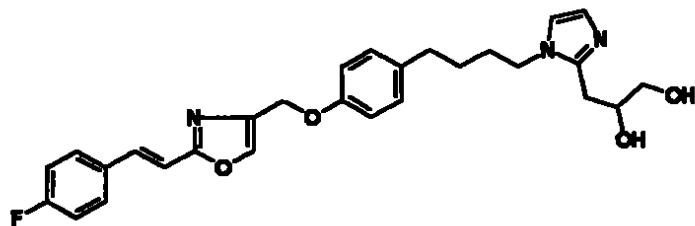
Found: C, 70.39; H, 6.63; N, 8.51

[0099]

実施例23

3 - (1 - {4 - [4 - (2 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル} メトキシ) フェニル] プチル} - 1 H-イミダゾール-2-イル) - 1, 2-プロパンジオール

254



3- {1- [4- (4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (291 mg)、65%油性-水素化ナトリウム (39 mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (250 mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (347 mg) を得た。

mp 114-116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.83 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 2.77 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.12-4.24 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.46-7.56 (3H, m), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3152, 3104, 3044, 2940, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1485, 1462, 1422, 1400, 1339, 1300, 1246, 1177, 1159, 1098, 1047 cm^{-1} .

Anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$: C, 68.42; H, 6.15; N, 8.55.

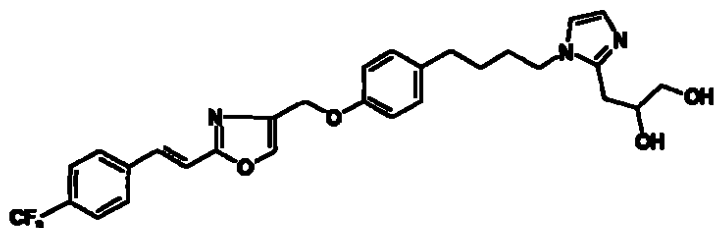
Found: C, 68.16; H, 5.98; N, 8.46

[0100]

実施例24

3- [1- (4- {4- [(2- ((E)-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} ブチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール

278
255



3- {1- [4- (4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (204 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および4- (クロロメチル) -2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール (212 mg) を用いて実施例2と同様の反応を行い標題化合物 (285 mg) を得た。
mp 142-143 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.82 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.76 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.77 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.83 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.12-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.64 (4H, s), 7.70 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3148, 3071, 2936, 2867, 1642, 1615, 1582, 1510, 1491, 1466, 1416, 1397, 1323, 1246, 1173, 1138, 1117, 1067, 1046, 1017 cm^{-1} .

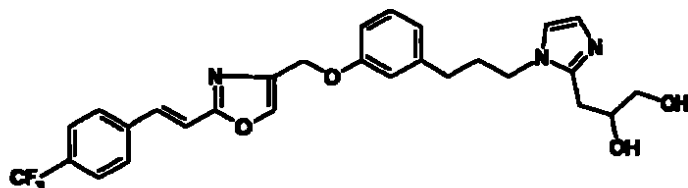
Anal calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$: C, 64.32; H, 5.58; N, 7.76.

Found: C, 64.26; H, 5.70; N, 7.62

[0101]

実施例25

3- [1- (3- {3- [(2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} プロピル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール



3- {1- [3- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (194 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および4- (クロロメチル) -2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} -1, 3-オキサゾール (212 mg) を用いて、実施例2の反応と同様にして、標題化合物 (255 mg) を得た。

mp 102-104 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.08(2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.72(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.63(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.74(1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.13-4.24(1H, m), 5.03(2H, s), 6.77-6.91(3H, m), 6.84(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.64(4H, s), 7.71(1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3108, 3056, 2932, 2867, 1613, 1599, 1586, 1534, 1489, 1451, 1416, 1325, 1260, 1167, 1125, 1069, 1030, 1017 cm^{-1} .

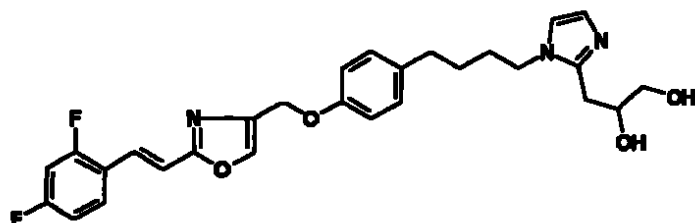
Anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$: C, 63.75; H, 5.35; N, 7.87.

Found: C, 63.60; H, 5.32; N, 7.88

[0102]

実施例26

3- (1- {4- [4- ({2- [(E) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ) フェニル] プチル} -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 2-プロパンジオール



3 - { 1 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ブチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 1, 2 - プロパンジオール (2 0 4 m g) 、 6 5 % 油性水素化ナトリウム (2 8 m g) および 4 - (クロロメチル) - 2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール (1 8 8 m g) を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標題化合物 (2 2 3 m g) を得た。

mp 126-128 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.81 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.77 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.63 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 3.82 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.10-4.24 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.76-7.02 (7H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48-7.51 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3106, 3073, 3032, 2934, 2865, 1644, 1613, 1583, 1532, 1512, 1495, 1462, 1431, 1354, 1298, 1275, 1244, 1177, 1142, 1090, 1028 cm^{-1} .

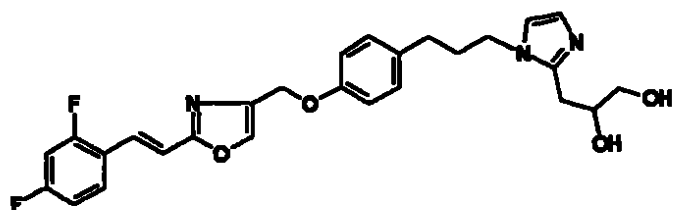
Anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

Found: C, 65.89; H, 5.94; N, 8.37

[0 1 0 3]

実施例 2 7

3 - (1 - { 3 - [3 - ({ 2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } メトキシ) フェニル] プロピル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 2 - プロパンジオール



3 - {1 - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル} - 1, 2 - プロパンジオール (203 mg)、65%油性水素化ナトリウム (29 mg) および 4 - (クロロメチル) - 2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール (197 mg) を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、標題化合物 (220 mg) を得た。

mp 92-94 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.08(2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.63(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.74(1H, dd, $J=4.2\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.14-4.24(1H, m), 5.02(2H, s), 6.76-6.98(5H, m), 6.84(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.25(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48-7.61(1H, m), 7.60(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.69(1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3106, 3067, 3042, 2938, 2872, 1644, 1613, 1598, 1534, 1495, 1453, 1431, 1379, 1354, 1275, 1155, 1142, 1123, 1090, 1028 cm^{-1} .

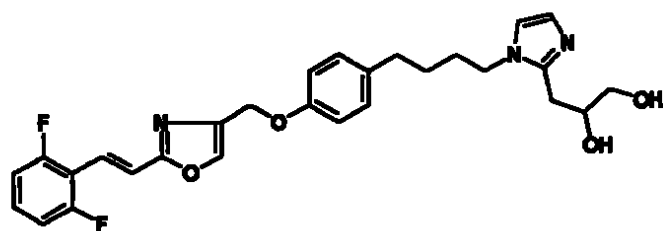
Anal calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$: C, 65.44; H, 5.49; N, 8.48.

Found: C, 65.39; H, 5.32; N, 8.62.

[0104]

実施例 28

3 - [1 - [4 - [4 - [[2 - [(E) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 1, 2 - プロパンジオール



3 - {1 - [3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル} - 1, 2 - プロパンジオール (142 mg)、60%油性水素化

ナトリウム (40 mg) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール (495 mg) を用いて、実施例2と同様の反応を行い、標題化合物 (395 mg) を無色結晶として得た。

mp 123-125 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.0$), 2.7-2.8 (2H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.83 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.1-4.25 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.8-7.0 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.2-7.3 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, s).

IR (KBr): 1620, 1508, 1458, 1236, 1051, 1001, 789 cm^{-1} .

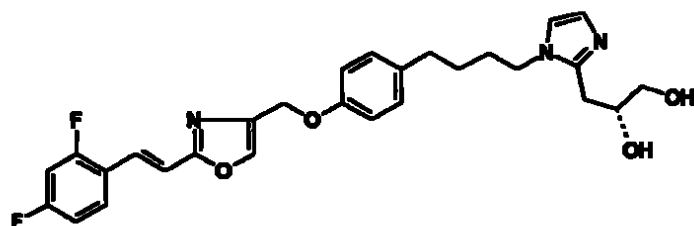
Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

Found: C, 65.71; H, 5.78; N, 8.09.

【0105】

実施例29

(2R)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1, 2-プロパンジオール



(2R)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1, 2-プロパンジオール (127 mg) のDMF (4 ml) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (37 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4-[[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-2-[(E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール (485 mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、氷冷下、水を加えた。THF-酢酸エチル混液で抽出し、水、

食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製後、酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標題化合物（262mg）を無色結晶として得た。

mp 104–106 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.5–1.8 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.7–2.8 (2H, m), 3.55–3.75 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.1–4.2 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.8–7.1 (5H, m), 6.92 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.5–7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 7.67 (1H, s).

IR (KBr): 1507, 1472, 1273, 1235, 1140, 1092, 966, 858cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

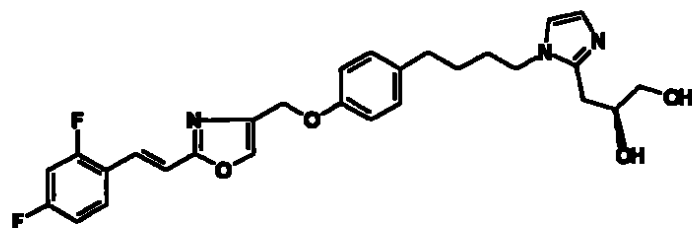
Found: C, 65.69; H, 5.82; N, 8.06.

$[\alpha]_D^{22} = +4.2^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール).

【0106】

実施例 30

(2S)–3–[[1–[4–[4–[[2–[(E)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)エテニル]–1,3–オキサゾール–4–イル]メトキシ]フェニル]ブチル]–1H–イミダゾール–2–イル]–1,2–プロパンジオール



(2S)–3–(1H–イミダゾール–2–イル)–1,2–プロパンジオール、60%油性水素化ナトリウム（50mg）および4–[[4–(4–ヨードブチル)フェノキシ]メチル]–2–[(E)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)エテニル]–1,3–オキサゾール（415mg）を用いて、実施例29と同様の反応を行い、標題化合物（219mg）を無色結晶として得た。

mp 106–108 °C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.7-2.8 (2H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.1-4.2 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.8-7.1 (5H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, s).

IR (KBr) : 1615, 1512, 1497, 1273, 1246, 1229, 1140, 1094, 1046, 966, 847 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25. Found : C, 65.75; H, 5.60; N, 8.12.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3.5^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール).

[0107]

製剤例1 (一錠当たりの用量)

(1) 実施例4で得られた化合物	10.0mg
(2) 乳糖	60.0mg
(3) コーンスターチ	35.0mg
(4) ゼラチン	3.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

実施例4で得られた化合物10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターチ35.0mgの混合物を10重量%ゼラチン水溶液0.03ml (ゼラチンとして3.0mg) を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化したのち、40℃で乾燥し再び濾過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し圧縮する。得られる中心錠をしょ糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液による糖衣でコーティングを施し、ミツロウで艶出して糖衣錠を得る。

製剤例2 (一錠当たりの用量)

(1) 実施例4で得られた化合物	10.0mg
(2) 乳糖	70.0mg
(3) コーンスターチ	50.0mg
(4) 可溶性デンプン	7.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

実施例4で得られた化合物10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶化デンプンの水溶液0.07ml（可溶化デンプンとして7.0mg）で顆粒化後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターチ50.0mgを混合する。混合物を圧縮し錠剤を得る。

【0108】

以下の試験例において、化合物番号は実施例番号を示す（例えば、実施例2の化合物は化合物2と表示した）。

試験例1

ヒト乳癌細胞の受容体チロシンのリン酸化の抑制

ヒト乳癌細胞MCF-7の細胞懸濁液500 μ l（300,000細胞）を24穴プレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、4倍段階希釈した被検化合物溶液250 μ lを添加し、2時間後、最終濃度が0.8 μ g/mlとなるよう調整したハレグリン溶液250 μ lを加え、5分後、抽出液を加えて反応を停止させるとともにタンパク質を抽出した。このタンパク質をタンパク質電気泳動法により分画した後、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーした。このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量を100%として、各濃度の被検化合物溶液を加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量の割合を求め、被検化合物がHER2チロシンのリン酸化量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度（IC₅₀値）を算出した。

結果を〔表1〕に示す。

これより、本発明の化合物は、ヒト乳癌細胞が増殖因子ハレグリンにより刺激を受けた時の、増殖因子刺激に伴う受容体チロシンキナーゼの活性化によって引き起こされる、受容体タンパク質のチロシン残基のリン酸化反応を強く阻害することが示された。

【0109】

〔表1〕

実施例番号(化合物番号)	細胞内HER2リン酸化阻害	
	MCF-7 (IC ₅₀ : μ M)	
2	1.9	
3	0.18	
4	0.10	
6	1.2	
11	1.1	
20	1.5	
22	1.9	
26	0.92	

【0110】

試験例2

in vitro での乳癌細胞BT-474増殖抑制作用

ヒト乳癌細胞BT-474の細胞懸濁液100 μ l (1,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、最終濃度が0.04 μ g/mlとなるよう調整したハレグリン溶液で2倍段階希釈した各被検化合物溶液100 μ lを添加し、培養を5日間行った。被検化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、50%トリクロロ酢酸溶液で固定後、色素SRB0.4%(W/V)溶液(1%酢酸に溶解)を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した(スケハンら、ジャーナル オブ ナショナル キャンサー インスティテュート 82巻1107-1112ページ、1990年)。色素溶液を除き、1%酢酸溶液にて洗浄した後、100 μ lの抽出液(10mM トリス緩衝液)を加えて色素を抽出し、吸収波長550nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。被検化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度(IC₅₀)値を算出した。

結果を〔表2〕に示す。

これより、本発明の化合物は、ヒト乳癌細胞株BT-474の増殖を強く抑制することが示された。

【0111】

〔表2〕

実施例番号(化合物番号)	細胞増殖阻害
	BT-474 (IC ₅₀ : μ M)
2	<0.05
3	<0.05
4	<0.05
6	<0.05
11	<0.05
19	0.017
20	<0.05
22	<0.05
26	<0.05

【0112】

試験例3

in vivo での乳癌増殖抑制作用

500万個のヒト乳癌細胞BT-474を、マトリゲル溶液に懸濁してBa1b/C系雌ヌードマウス(6週齢)胸部皮下に移植した(フリードマンら プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス USA 87 6698-6702ページ、1990年)。移植時ならびに移植後7日目に、腫瘍の生着率を高める目的で、ジプロピオン酸エストラジオール(5mg/mL溶液)50 μ Lを、後足に筋肉内投与した。移植後14日目に腫瘍径を測定し腫瘍サイズを揃えたマウスを一群当たり5匹実験に使用した。本発明の化合物(4、6、14、17、19、20、23、24、26)の5%アラビアゴム懸濁

液（生理的食塩水溶液）を30mg/kgの濃度で一日二回で10日間経口投与を行った。投与終了日に腫瘍径を測定し、

$$\text{式：腫瘍体積} = \text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径} \times (1/2)$$

により腫瘍体積を算出した。アラビアゴム溶液投与の対照群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値と、薬物投与群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値との比率を増殖率として求めた。

結果を〔表3〕に示す。

本発明の化合物は、ヌードマウスに移植されたヒト乳癌細胞の成長を抑制した。また、試験期間にわたりマウス体重を測定したが、本発明の化合物の投与による体重減少は認められなかった。

【0113】

〔表3〕

実施例番号(化合物番号)	増殖率 (%)
4	5
6	28
23	27
24	28
26	15

【0114】

【発明の効果】

本発明の化合物（I）またはその塩は、チロシンキナーゼ阻害作用を有し、かつ毒性が低いため、哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、本発明の化合物（I）またはその塩は、チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、HER2を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。

特2000-106836

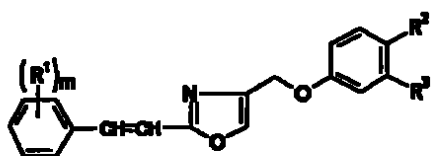
264
266

【類名】要約

【要約】

【課題】チロシンキナーゼ阻害作用を有する複素環化合物およびそれを含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】式



〔式中、 m は1または2、 R^1 はハロゲンまたはハロゲン化されていてもよい C_1 - C_2 アルキル、 R^2 および R^3 の一方は水素原子、他方は式



〔式中、 n は3または4、 R^4 は1～2個のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基を示す〕で表される基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

27j
263

認定 - 付加情報

特許出願の番号 特願2000-106836
受付番号 50000444787
 類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成12年 4月10日

<認定情報・付加情報>
 【提出日】 平成12年 4月 7日

次頁無

269 272

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

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

273-
270

TRADUCCION. Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Japonesa No. 2000-106836 escrita en Japonés, para el invento denominado: **COMPUESTOS HETEROCICLICOS, SU PRODUCCION Y UTILIZACION.**

**OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONES**

Certifico que el anexo es una fiel copia de la siguiente solicitud como fue presentada en ésta Oficina.

Fecha de la solicitud : 7 de abril de 2000.

Número de solicitud : No. 2000-106836.

Solicitante : **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.**

Fecha de certificación : 09 de marzo de 2001.

Director General

Firmado: Ilegible. Kozo OIKAWA

Oficina de Patentes

Certificado No. 2001-3016397

Cinta y Sello de Oblea

1

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONÉS

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

Fecha de Solicitud : 7 de abril de 2000

Número de Solicitud : 2000-106836

Solicitante(s) : Takeda Chemical Industries, Ltd.

9 de marzo de 2001

Comisionado,

Oficina de patentes Kozo Oikawa

Certificado No. 2001-3016400

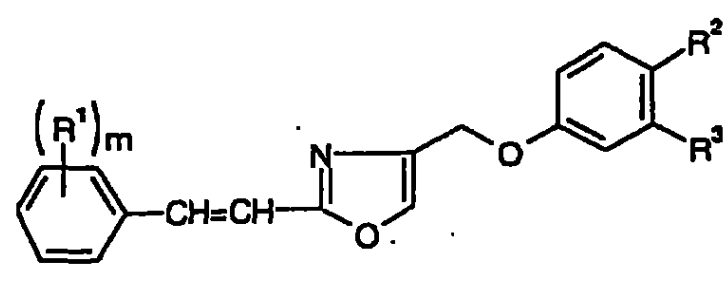
[Denominación de Documento]	Solicitud de Patente
[No. de reg. por solicitante]	B00060
[Destinatario]	Comisionado de la JPO
[Cl. Int.]	C07D401/12 A61K 31/42
[Nombre y domicilio del inventor]	
[Domicilio]	9-20-102, Yamadahigashi, 2-chome, Suita-shi, OSAKA
[Nombre]	Akihiro TASAKA
[Nombre y domicilio del inventor]	
[Domicilio]	1-22-302, Nakayamasatsukidai 6-chome, Takarazuka-shi, HYOGO
[Nombre]	Takenori HITAKA
[Nombre y domicilio del inventor]	
[Domicilio]	2-17-E506, Senriyama-Higashi, Suita-shi, OSAKA
[Nombre]	Etsuya MATSUTANI
[Nombre y domicilio del solicitante de patente]	
[No. de Identificación]	0 0 0 0 0 2 9 3 4
[Nombre]	Takeda Chemical Industries, Ltd.
[Nombre y domicilio del abogado]	
[No. de Identificación]	1 0 0 1 1 4 0 4 1
[Abogado de patentes]	
[Nombre]	Shuichi TAKAHASHI
[Nombre y domicilio del abogado]	
[No. de Identificación]	1 0 0 1 1 0 4 5 6
[Nombre]	Tsutomu UCHIYAMA
[Indicación de Impuesto]	
[No. de cuenta de depósito]	0 0 5 1 4 2
[Impuesto(Yen)]	2 1 0 0 0
[Lista de Documentos Anexados]	
[Documento]	Descripción 1
[Documento]	Resumen 1

276
273

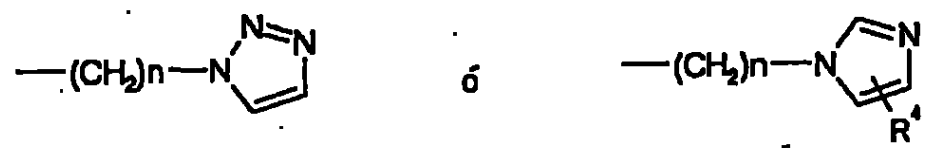
[Número de Poder general]	9 9 0 9 2 7 6
[Número de Poder general]	9 7 2 1 0 4 7
[Petición de recepción de prueba]	Si

274

[Denominación del documento] Descripción
 [Título de la invención] Compuestos heterocíclicos, su
 producción y utilización
 [Reivindicaciones]
 [Reivindicación 1] Un compuesto caracterizado por que está
 representado por la fórmula:



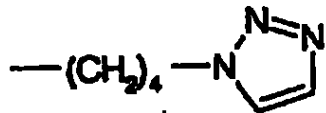
en donde m es de valor 1 ó 2;
 R^1 es un átomo halógeno o un grupo alquilo $C_{1..}$, opcionalmente
 halogenado;
 uno de R^2 y R^3 es un un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo
 representado por la fórmula:



en donde n es 3 ó 4; R^4 es un grupo alquilo $C_{1..}$, sustituido por
 1 a 2 grupos hidroxilo, o una sal del mismo.
 [Reivindicación 2] Un compuesto de acuerdo con la
 reivindicación 1, caracterizado por que R^1 es flúor o
 trifluorometilo, o una sal del mismo.
 [Reivindicación 3] Un compuesto de acuerdo con la

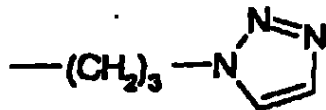
225 *78*

reivindicación 1, caracterizado por que R¹ es un grupo representado por la fórmula:



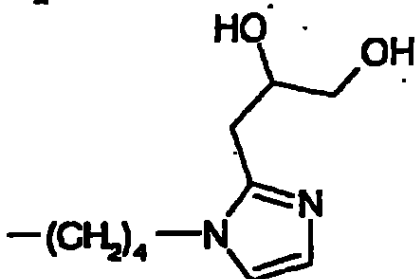
y R² es un átomo de hidrógeno; o

R² es un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo representado por la fórmula:



o una sal del mismo.

[Reivindicación 4] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R¹ es un grupo representado por la fórmula:



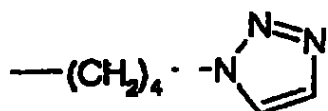
y R² es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

[Reivindicación 5] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que m es 1;

R¹ es 4-trifluorometilo;

R² es un grupo representado por la fórmula:

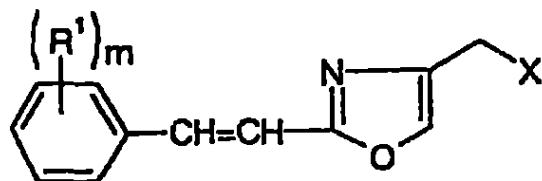
276



y R' es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

[Reivindicación 6] Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que es 1-(4-{4-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-1,2,3-triazol, 1-(3-{3-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}propil)-1H-1,2,3-triazol, 6 3-(1-{4-[4-[(2-{(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol, o una sal del mismo.

[Reivindicación 7] Un método para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado por que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

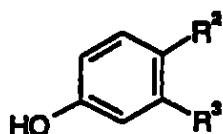


en donde X es un grupo de comienzo; los otros símbolos poseen los mismos significados como los definidos precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:

28

277

4



en donde los símbolos tienen los mismos significados como los definidos precedentemente, o una sal del mismo.

[Reivindicación 8] Una prodroga caracterizada por que es de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

[Reivindicación 9] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada por que es un inhibidor de quinasa tirosina.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada por que es un agente para prevenir o tratar el cáncer.

[Descripción detallada de la invención]

[Campo técnico al cual pertenece la invención]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que es útil como un inhibidor de quinasa tirosina receptora de factor de crecimiento (particularmente HER2), un método para su producción, y una composición farmacéutica que lo contiene.

[Técnica anterior]

Los genes de factor de crecimiento y de receptor de factor de crecimiento, conocidos como protooncogenes, tienen un papel importante en la patología de los tumores humanos tales como el

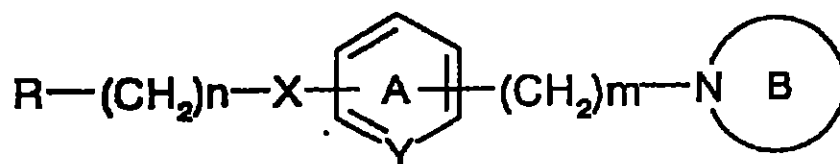
cáncer de pecho (Aronson y col., "Science", Vol. 254, pág. 1146 - 1153, 1991). Al tener homología al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), el gen HER2, (receptor-2 EGF humano) codifica la glicoproteína del tipo transmembrana, y este receptor posee actividad de quinasa tirosina ("Akiyama y col., "Science" Vol., 232, pág. 1644 - 1646, 1986). El HER2 se encuentra en el cáncer del pecho humano y el cáncer ovárico (Slamon y col., "Science" Vol. 244, pág. 707 - 712, 1989) y también se encuentra en el cáncer de próstata (Lyne y col., "Proceedings of American Association for Cancer Research", Vol. 37, pág. 243, 1996) y el cáncer gástrico (Yonemura y col., "Cancer Research", Vol. 51, pág. 1034, 1991). Además, el sustrato para la quinasa tirosina HER2 se encuentra en el 90% de los casos de cáncer pancreático. Los ratones transgénicos que incorporan el gen de HER2 desarrollan cáncer de pecho cuando éstos crecen (Guyre y col., "Proceedings of the National Academy of Science" EE.UU., Vol. 89, pág. 10578 - 10582, 1992).

Un anticuerpo contra el HER2 en las demostraciones suprime la proliferación in vitro de células de cáncer (McKenzie y col., "Oncogene", Vol. 4, pág. 543 - 548, 1989); además, un anticuerpo monoclonal humano contra HER2 provee resultados alentadores en un estudio clínico en los pacientes de cáncer de pecho (Baselga y col., "Journal of Clinical Oncology", Vol. 14, pág. 737 - 744, 1996).

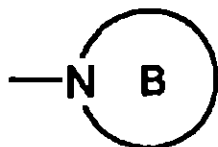
Estos anticuerpos interfieren con los factores de

crecimiento que enlazan a HER2 e inhiben la activación de la tirosina quinasa. Porque estos anticuerpos se mostraron así a suprima la progresión de cáncer en los pacientes de cáncer de pecho, drogas que directamente inhiben HER2, se mostraron los quinasa de la tirosina para ser potencialmente eficaces como las drogas de las terapéuticas para el pecho el cáncer (Hayes, "Journal of Clinical Oncology", Vol. 14, pág. 697 - 699, 1996).

Como un compuesto que inhibe quinasas tirosina tipo receptor, incluso HER2, la Publicación de Patente Japonesa no examinada No. 60571/1999 describe un compuesto representado por la fórmula:



en donde R es un grupo heterocíclico aromático que puede ser sustituido; X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, -C(=O)- ó -CH(OH)-; Y es CH ó N; m es un entero de valor 0 a 10; n es un entero de valor 1 a 5; el grupo cíclico:



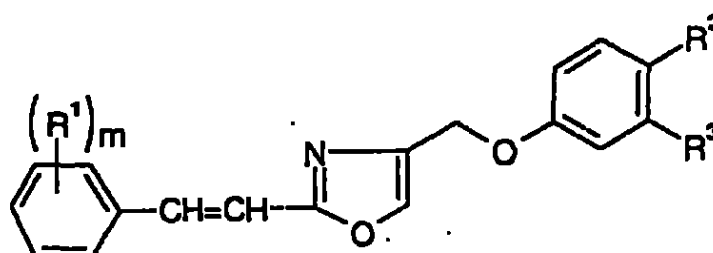
es un grupo azol aromático que puede ser sustituido; el Anillo A puede ser adicionalmente sustituido.

[Problemas a ser resueltos por la invención]

Los compuestos convencionales que inhiben la quinasa tirosina son problemáticos en términos de su acción, toxicidad, etc., y no son satisfactorios como composiciones farmacéuticas. Existe la demanda para el desarrollo de un compuesto que posea una actividad de inhibición de quinasa tirosina excelente, que sea de baja toxicidad, y que sea satisfactorio como composición farmacéutica.

[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores realizaron diversas investigaciones en compuestos heterocíclicos que poseen actividad que inhibe la quinasa tirosina y sean exitosos para sintetizar la primera vez un compuesto representado por la fórmula:

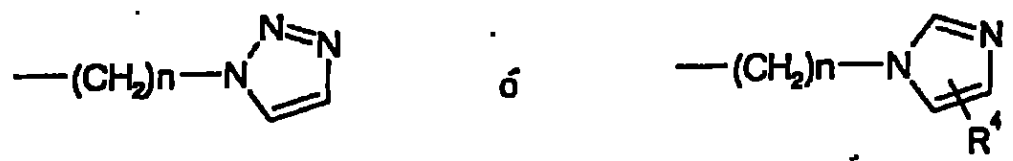


en donde m es de valor 1 ó 2;

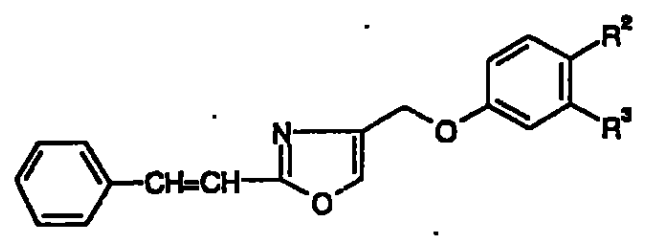
R¹ es un átomo halógeno o un grupo alquilo C₁, opcionalmente halogenado;

uno de R² y R³ es un un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo representado por la fórmula:

281



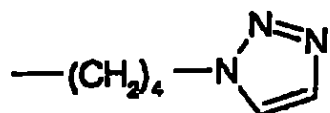
en donde n es 3 ó 4; R¹ es un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo (mas adelante también denominado Compuesto (I)) que posee una estructura química única en el fenilo del esqueleto fenileténico representado por la fórmula:



en donde los símbolos poseen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente se sustituyen por un halógeno o un alquilo C₁₋₄, opcionalmente halogenado, o una sal del mismo, y se encontró que este Compuesto (I) o una sal del mismo inesperadamente posee una excelente actividad inhibidora de quinasa tirosina basada en su única estructura química. Los inventores realizaron extensas investigaciones basadas en este hallazgo y desarrollaron la presente invención.

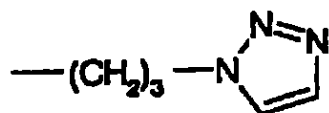
Consiguientemente, la presente invención se refiere a:

- (1) Un compuesto (I) o una sal del mismo;
- (2) Un compuesto tal como el definido en (1) precedentemente, en donde R¹ es fluoro o trifluorometilo, o una sal del mismo;
- (3) Un compuesto como el definido en (1) precedentemente, en donde R¹ es un grupo representado por la fórmula:



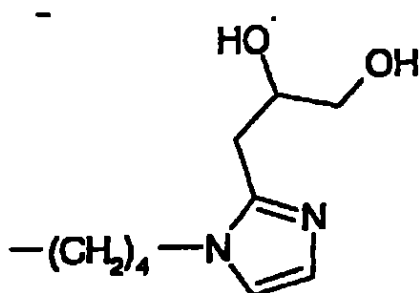
y R² es un átomo de hidrógeno; o

R² es un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo representado por la fórmula:



o una sal del mismo;

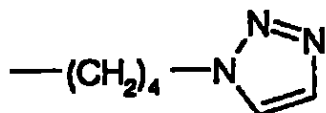
(4) un compuesto como el definido en (1) precedentemente, en donde R² es un grupo representado por la fórmula:



y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo;

(5) Un compuesto como el definido en (1) precedentemente, en donde m es 1; R¹ es 4-trifluorometilo;

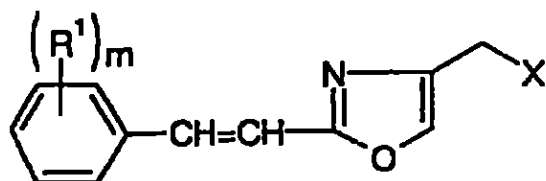
R² es un grupo representado por la fórmula:



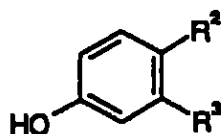
y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo;

(6) Un compuesto como el definido en (1) precedentemente que es 1-(4-{4-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-1,2,3-triazol, 1-(3-{3-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}propil)-1H-1,2,3-triazol, ó 3-(1-{4-[4-[(2-{(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol, o una sal del mismo;

(7) Un método para producir el compuesto (I) o una sal del mismo que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



en donde, X es un grupo de comienzo; los otros símbolos tienen los mismos significados como los definidos precedentemente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula:



en donde los símbolos tienen los mismos significados como los definidos precedentemente, o una sal del mismo;

(8) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto (I) o una sal del mismo;

- (9) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto (I) como el definido en (8) precedentemente, que es un inhibidor de quinasa de tirosina;
- (10) Una composición farmacéutica como la definida en (8) precedentemente que es un agente para prevenir o tratar el cáncer; y
- (11) Una composición farmacéutica como la definida en (10) precedentemente, en donde el cáncer es cáncer de pecho o es cáncer de próstata; etc.

Con respecto a la fórmula precedente, el "halógeno" representado por R¹ se ejemplifica por el flúor, cloro, bromo, y iodo. En particular, se prefiere el flúor.

El "halógeno" del "grupo alquilo C₁₋₃, opcionalmente halogenado" representado por R¹ es ejemplificado por fluor, cloro, bromo, y iodo. En particular, se prefiere el flúor.

El "grupo alquilo C₁₋₂" del "grupo alquilo C₁₋₃, opcionalmente halogenado" representado por R¹ se ejemplifica por metilo y etilo, y se prefiere el metilo.

Dicho "grupo alquilo C₁₋₃" puede tener 1 a 3, preferentemente 2 o 3, halógenos mencionados precedentemente en las posiciones posibles; cuando 2 o más de tales halógenos están presentes, los mismos pueden ser idénticos o diferentes.

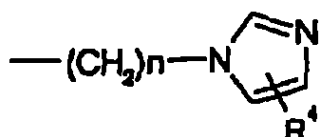
Como los ejemplos específicos de dicho "grupo alquilo C₁₋₃, opcionalmente halogenado", se puede mencionar metilo, etilo, y

trifluorometilo.

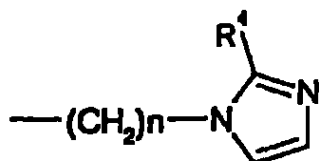
R^1 es preferentemente un átomo halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , halogenado, y fluor y trifluorometilo son más preferibles.

Cuando m es 2, los grupos de R^1 pueden ser diferentes.

El grupo representado por R^1 o R^2 para la fórmula:



en donde R^4 posee el mismo significado como el definido anteriormente, preferentemente es un grupo representado por la fórmula:

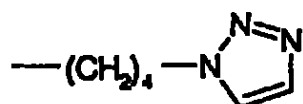


en donde R^4 tiene el mismo significado como el definido anteriormente.

Como los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-4} " del "grupo alquilo C_{1-4} , sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo" representados por R^4 , se puede mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo. En particular, se prefiere etilo, propilo, etc.

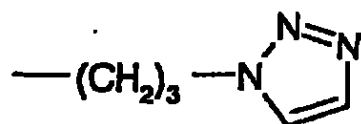
Como los ejemplos de dicho "grupo alquil C_{1-4} , sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo", se puede mencior 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1,3-dihidroxipropilo. En particular, se prefiere 2,3-dihidroxipropilo.

Con respecto a la fórmula precedente, es preferible que R³ sea un grupo representado por la fórmula:

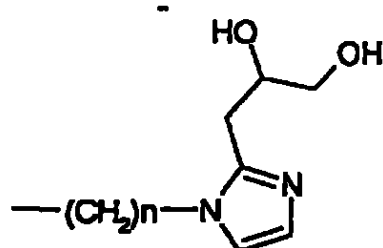


y R³ es un átomo de hidrógeno.

También es preferible que R³ sea un átomo de hidrógeno y R³ sea un grupo representado por la fórmula:

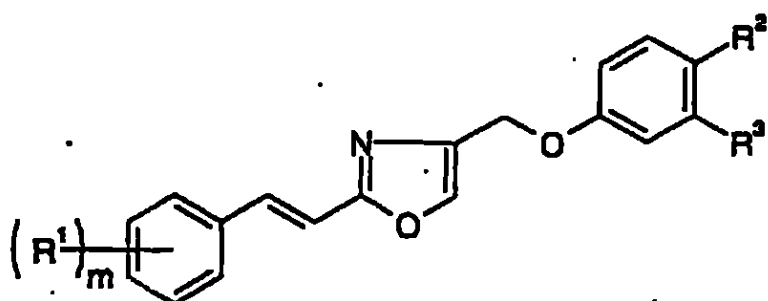


También es preferible que R³ sea un grupo representado por la fórmula:



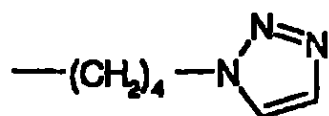
en donde n tiene el mismo significado como el definido precedentemente, y R³ es un átomo de hidrógeno, siendo n más preferentemente 4.

Como un ejemplo preferible del compuesto (I), puede mencionarse un compuesto representado por la fórmula:



en donde los símbolos poseen el mismo significado como el definido precedentemente, o una sal del mismo.

Del compuesto (I), un compuesto en donde m es 1; R¹ es 4-trifluorometilo; R² es un grupo representado por la fórmula:



y R³ es un átomo de hidrógeno, o es preferible una sal del mismo.

Como los ejemplos específicos de compuesto (I), se puede mencionar 1-(4-{4-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-1,2,3-triazol, 1-(3-{3[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}propil)-1H-1,2,3-triazol, 3-(1-{4-[4-[(2-{(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}butil)-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol, o sales de los mismos.

Como la sal del compuesto (I) de la presente invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, incluso las sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales

con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o aminoácidos ácidos. Como los ejemplos preferibles de sales con bases inorgánicas, se pueden mencionar las sales de metal alcalino tales como la sal de sodio y sal de potasio; la sal de metal alcalino-térreo tal como sal de calcio y sal de magnesio; sal de aluminio; y sal de amonio. Como los ejemplos preferibles de sales con bases orgánicas, pueden mencionarse las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, etc. Como los ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos, pueden mencionarse sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Como los ejemplos preferibles de sales con ácidos orgánicos, pueden mencionarse las sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc. Como los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos básicos, pueden mencionarse sales con arginina, lisina, ornitina, etc.,; como los ejemplos preferibles de sales con aminoácidos ácidos, pueden mencionarse las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

En el Compuesto (I), dos clases, es decir, la configuración (Z)-etenilo y la configuración (E)-etenilo, están presentes;

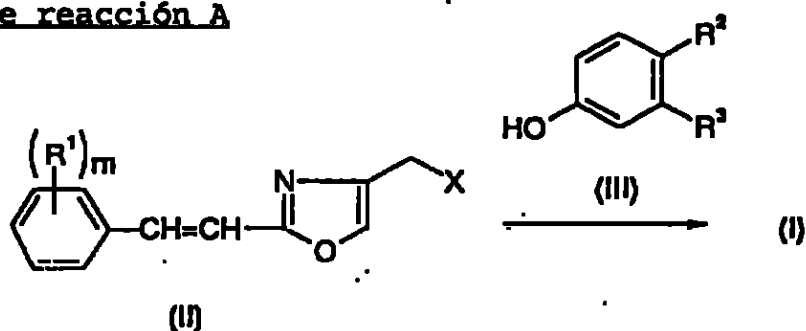
estos isómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención, si éstos están presente en la forma de sustancias simples o mezclas.

Además, cuando el compuesto (I) posee los carbonos asimétricos, existen isómeros ópticos; estos isómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención, sea que los mismos están presentes en la forma de sustancias simple o como mezclas.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo se obtiene por medio de los métodos normalmente conocidos, por ejemplo, un método basado en el método descrito en la Publicación de patente japonesa no examinada No. 60571/1999, y también se obtiene mediante, por ejemplo, los métodos esquematizados por las Fórmulas de reacción A a H mas adelante.

Los símbolos para los compuestos indicados en los esquemas para las fórmulas de reacción a continuación tienen las mismas definiciones como en los ilustrados precedentemente. Los compuestos ilustrados en las fórmulas de reacción incluyen las sales del mismo; los ejemplos de tales sales incluyen las mismas sales como las del Compuesto (I).

Fórmula de reacción A



Como los ejemplos del "grupo de comienzo" representados por X, pueden mencionarse los halógenos (por ejemplo, cloro, bromo) o un grupo representado por la fórmula: $-\text{OSO}_2\text{R}^5$ en donde R^5 es un alquilo o un arilo que tiene opcionalmente un sustituyente.

Como los ejemplos del "alquilo" representados por R^5 , pueden mencionarse el alquilo $\text{C}_{1..4}$, como metilo, etilo, y propilo.

Como los ejemplos del "arilo" del "arilo que posee un sustituyente" opcionalmente representados por R^5 , pueden mencionarse los arilos $\text{C}_{6..14}$, tales como fenilo.

El "sustituyente" del "arilo que posee un sustituyente" opcionalmente representado por R^5 es ejemplificado por alquilos $\text{C}_{1..4}$, tales como metilo, etilo, y propilo.

Como los ejemplos específicos de dicho "arilo que opcionalmente posee un sustituyente", pueden mencionarse los fenilos (por ejemplo, p-tolilo) el cual puede tener un alquilo $\text{C}_{1..4}$.

El compuesto (II) y compuesto (III) se hace reaccionar para producir el compuesto (I).

Esta reacción de condensación normalmente se realiza en la presencia de una base entre el compuesto (II) y el compuesto (III).

Como los ejemplos de base, pueden mencionarse los hidroxidos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), carbonato de metal alcalino o metal alcalino-térreo (por ejemplo,

carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio), aminas (por ej., piridina, trietilamine, N,N-xilidina), hidruros de metal alcalino o metal alcalino-térreo (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio), y alcóxidos inferiores de metal alcalino o metal alcalino-térreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio).

La cantidad de "base" usada es preferentemente desde aproximadamente 1 hasta 5 moles por mol de Compuesto (II).

La cantidad de "compuesto (III)" usada es preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta 5 mol por mol de Compuesto (II).

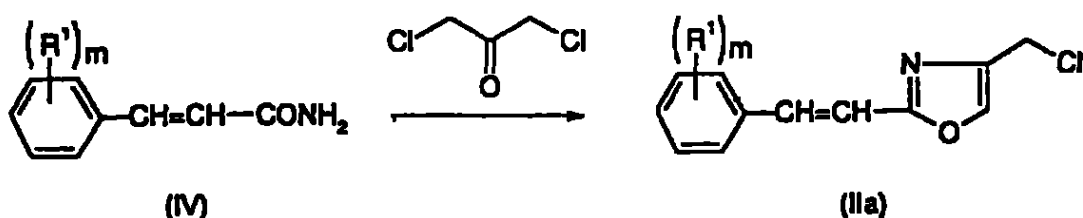
Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en la presencia de una base que no interfiera con la reacción. Dicho solvente no está sujeto a limitación, en tanto la reacción proceda; como los ejemplos de este solvente, se pueden utilizar los hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, hidrocarburos halogenados, amidas, pueden usarse sulfóxidos o mezclas de dos o más tipos de éstos.

La temperatura de la reacción normalmente es desde -50 hasta +150°C, preferentemente desde aproximadamente -10 hasta +100°C. El tiempo de reacción normalmente es desde 0,5 hasta 48 horas.

El compuesto (II) puede producirse por medio de un método normalmente conocido o una modificación del mismo, por ejemplo, el compuesto (IIa), en donde X es cloro, puede producirse por

el método ilustrado por Fórmula de reacción B a continuación, o lo similar.

Fórmula de reacción B



El compuesto (IV) y 1,3-dicloroacetona se someten a una reacción de condensación/deshidratación para producir el Compuesto (IIa).

Si está disponible comercialmente, el Compuesto (IV) puede usarse como un producto comercial tal como está, o puede ser producido por medio de un método normalmente conocido, una modificación del mismo, o lo similar.

La cantidad de "1,3-dicloroacetona" usada es aproximadamente de 1 equivalente a un gran exceso (cantidad de solvente) en relación al compuesto (IV).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en la ausencia de solvente o en la presencia de solvente que no interfiere con la reacción. Dicho que solvente no está sujeto a limitación, con tal que la reacción proceda; como los ejemplos de este solvente, pueden utilizarse los hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, hidrocarburos halogenados o mezclas de dos o más tipos de éstos.

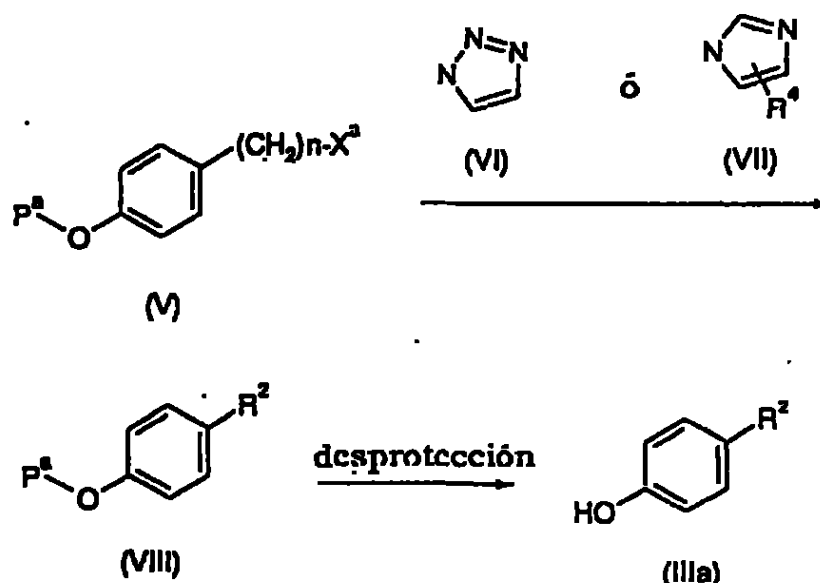
La temperatura de reacción normalmente es desde 50 hasta 150°C, preferentemente desde aproximadamente 60 hasta 120°C.

El tiempo de reacción normalmente es de 0,5 a 48 horas.

Aunque el producto puede usarse para la reacción siguiente en la forma de una mezcla de reacción tal como está, o en la forma de un producto crudo, puede aislarse también de la mezcla de la reacción por medio de un método convencional.

Desde el Compuesto (III), el Compuesto (IIIa), en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, puede producirse por medio de un método normalmente conocido o una modificación del mismo, por ejemplo, el método ilustrado por la Fórmula de reacción C a continuación.

Fórmula de reacción C



Con respecto a la fórmula precedente, P^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector; X^a es un grupo de comienzo.

Como los ejemplos del "grupo protector" representados por P^a, pueden mencionarse alquilos (por ejemplo, alquilis C₁..

tales como metilo y etilo), fenilo- C_{1-4} , alquilos (por ejemplo, bencilo), alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo sustituido por sililo, (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo).

Como los ejemplos del "grupo de comienzo" representados por X^a, pueden mencionarse los mismo ejemplos como los del "grupo de comienzo" representado precedentemente por X.

Por medio de la condensación del Compuesto (V) y Compuesto (VI) o Compuesto (VII) se puede producir el Compuesto (VIII), el cual se somete a una reacción de desprotección según sea necesario, y se obtiene el Compuesto (IIIa).

Si está disponible comercialmente, cada uno de los Compuestos (V), Compuestos (VI) y Compuestos (VII) puede ser usado como un producto comercial tal como está, o puede producirse por medio de un método normalmente conocido, una modificación del mismo, o lo similar.

Dicha "reacción de condensación" normalmente se lleva a cabo en la presencia de una base en un solvente que no interfiera con la reacción.

Dicha "base" se ejemplifica por las bases descritas en detalle con respecto a la Fórmula de reacción A anterior.

La cantidad de "base" usada es preferentemente aproximadamente desde 1 hasta 5 moles por mol de Compuesto (V).

La cantidad de Compuesto (VI) o Compuesto (VII) usada es preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta 5 moles por mol de Compuesto (V).

245

Dicho solvente no está sujeto a limitación, con tal que avance la reacción; como los ejemplos de solventes, se pueden utilizar los hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, hidrocarburos halogenados, amidas, sulfóxidos o mezclas de dos o más tipos de los mismos.

La temperatura de la reacción normalmente es -50 a +150°C, preferentemente desde aproximadamente -10 hasta +100°C. El tiempo de reacción es desde aproximadamente 0,5 hasta 48 horas.

Aunque el Compuesto (VIII) que se obtuvo puede usarse para la reacción siguiente en la forma de una mezcla de reacción, o en la forma de un producto crudo, puede aislarse también de la mezcla de la reacción por un método convencional.

Dicha "reacción de desprotección" puede realizarse seleccionando apropiadamente el método convencional.

Cuando P^a es un alquilo, por ejemplo, el compuesto (VIII) se somete a un tratamiento con un ácido (por ejemplo, ácido mineral tal como ácido bromhídrico, o ácido Lewis tal como tetracloruro de titanio).

Cuando P^a es un fenil-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, el compuesto (VIII) se somete a una reacción de hidrogenación.

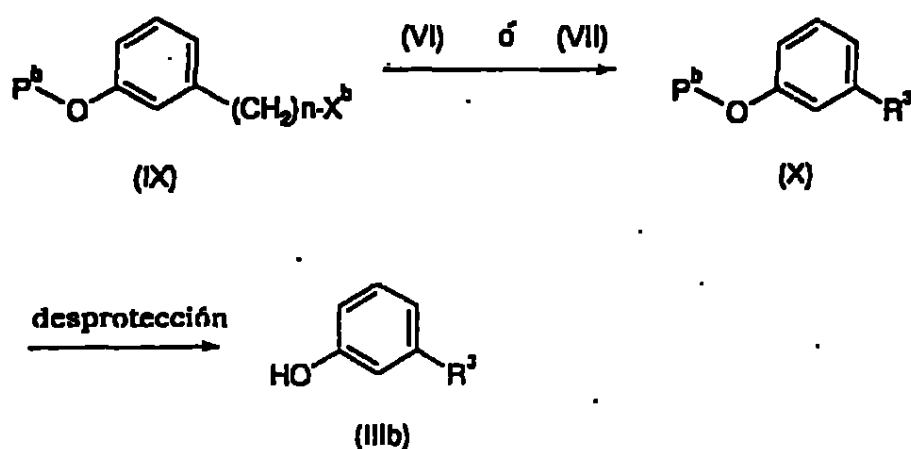
Cuando P^a es un alquilo sustituido por sililo, por ejemplo, el compuesto (VIII) se hace reaccionar con un fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutylamonio).

Aunque el Compuesto (IIIa) obtenido puede usarse para la siguiente reacción en la forma de una mezcla de reacción, o en

la forma de un producto crudo, puede aislarse también de la mezcla de reacción por un método convencional.

Desde el Compuesto (III), el Compuesto (IIIb), en donde R³ es un átomo de hidrógeno, puede producirse por medio de un método normalmente conocido o una modificación del mismo, por ejemplo, el método ilustrado por la Fórmula de reacción D a continuación.

Fórmula de reacción D



Con respecto a la fórmula precedente, P^b es un átomo de hidrógeno o un grupo protector; X^b es un grupo de comienzo.

El "grupo protector" representado por P^b es igual que el "grupo protector" representado precedentemente por P^a.

El "grupo de comienzo representado por X^b es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado precedentemente por X.

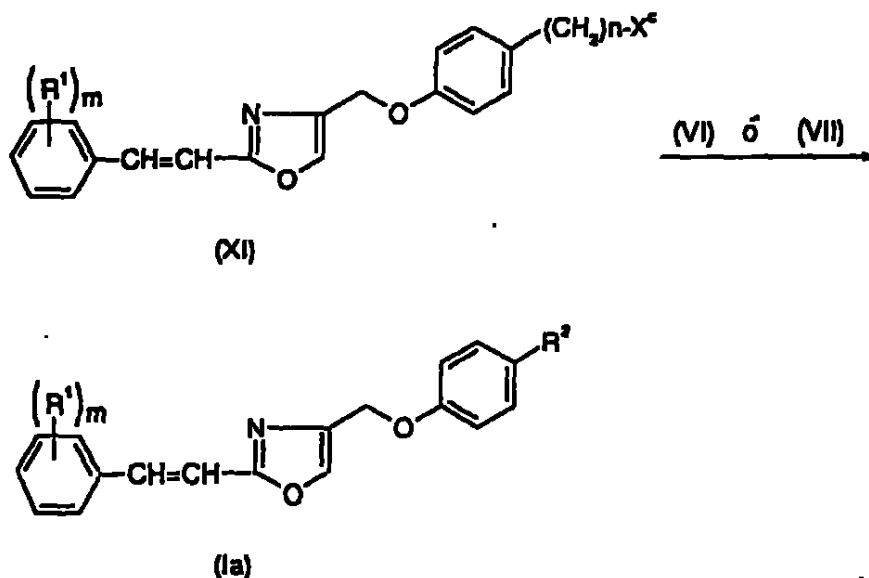
De la misma manera como en el método descripto con respecto

a la Fórmula de reacción C precedentemente, el compuesto (IX) y compuesto (VI) o compuesto (VII) se condensan para producir el Compuesto (X), el cual se somete entonces a una reacción de desprotección como el requisito para producir el Compuesto (IIIb).

Si está disponible comercialmente, el Compuesto (IX) puede usarse como un producto comercial tal como está, o puede producirse por medio de un método normalmente conocido, una modificación del mismo, o lo similar.

Desde el compuesto (I), el compuesto (Ia), en donde R³ es un átomo de hidrógeno, también puede producirse por el método ilustrado por la Fórmula de reacción E a continuación.

Fórmula de reacción E



Con respecto a la fórmula precedente, X^e es un grupo de

comienzo.

El "grupo de comienzo" representado por X^e es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado precedentemente por X.

El compuesto (XI) y Compuesto (VI) o Compuesto (VII) se hace reaccionar para producir el Compuesto (Ia).

Esta reacción de condensación normalmente se realiza en la presencia de una base entre el compuesto (XI) y el Compuesto (VI) o Compuesto (VII).

Dicha "base" se ejemplifica por la base descripta en detalle con respecto a la Fórmula de reacción A anterior.

La cantidad de "base" usada es preferentemente desde aproximadamente 1 hasta 5 moles por mol de Compuesto (XI).

La cantidad de cada uno de Compuesto (VI) y Compuesto (VII) usados es preferentemente desde 0,5 hasta 5 moles por mol de Compuesto (XI).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en la presencia de un solvente que no interfiere con la reacción. Dicho solvente no está sometido a limitación, con tal que la reacción avance, y se ejemplifica por los hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, hidrocarburos halogenados, amidas, sulfóxidos, o mezclas de dos o más tipos de éstos.

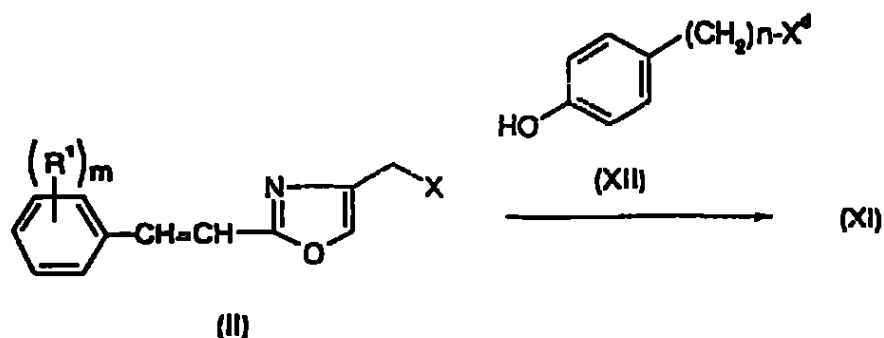
La temperatura de la reacción normalmente es desde -20 hasta +150°C, preferentemente desde aproximadamente -10 hasta +100°C. El tiempo de reacción normalmente es de 0,5 a 48 horas.

372

299

El compuesto (XI) puede producirse por un método normalmente conocido o una modificación del mismo, por ejemplo, el método ilustrado por la Fórmula de Reacción F a continuación.

Fórmula de reacción F



Con respecto a la fórmula precedente, X^d es un grupo de comienzo.

El "grupo de comienzo" representado por X^d es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado por X precedentemente, y es preferentemente un grupo de comienzo que es menos reactivo que X .

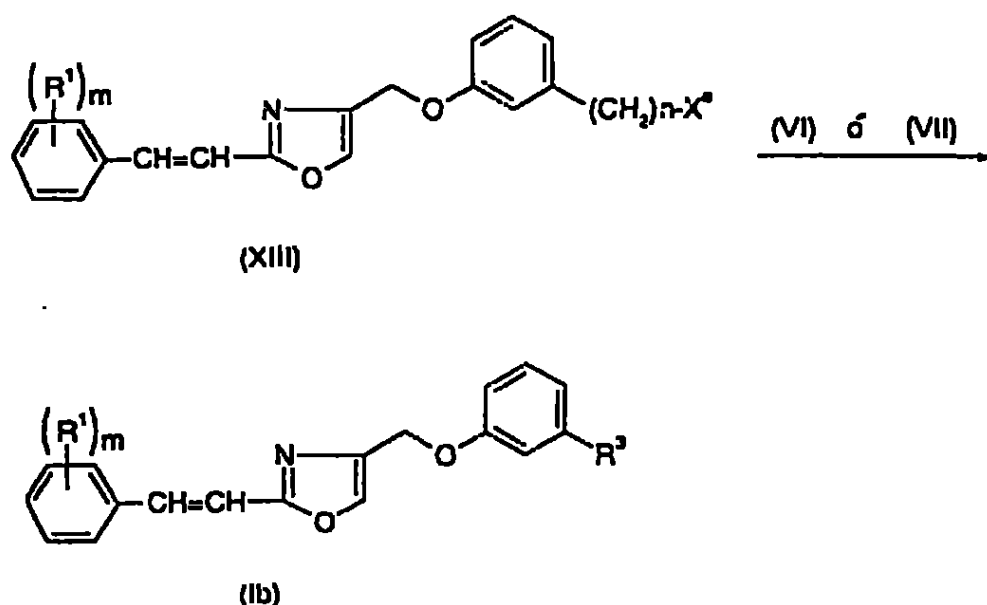
De la misma manera como el método descrito con respecto a la Fórmula de reacción A anterior, el compuesto (II) y el compuesto (XII) se hacen reaccionar para producir el compuesto (XI).

Si está disponible comercialmente, el compuesto (XII) puede usarse como un producto comercial tal como está, o puede producirse por medio de un método normalmente conocido, una modificación del mismo, o lo similar.

Desde el compuesto (I), el Compuesto (Ib), en donde R^1 es

un átomo de hidrógeno; también puede producirse por medio del método ilustrado por la Fórmula de reacción G a continuación.

Fórmula de reacción G



Con respecto a la fórmula precedentemente, X^* es un grupo de comienzo.

El "grupo de comienzo" representado por X^* es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado precedentemente por X .

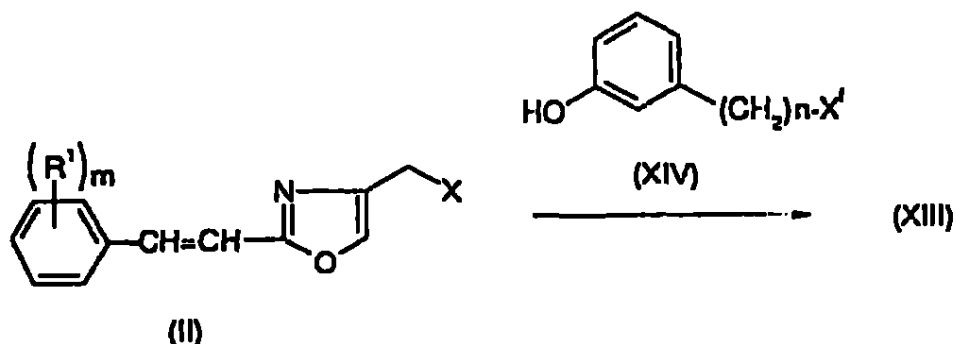
De la misma manera como el método descrito con respecto a la Fórmula de Reacción E precedentemente, el compuesto (XIII) y compuesto (VI) o compuesto (VII) se hacen reaccionar para producir el compuesto (Ib).

El compuesto (XIII) puede producirse por un método normalmente conocido o una modificación del mismo, por ejemplo,

301

el método ilustrado por la Fórmula de reacción H a continuación.

Fórmula de reacción H



Con respecto a la fórmula precedente, X' es un grupo de comienzo.

El "grupo de comienzo" representado por X' es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado por X precedentemente, y es preferentemente un grupo de comienzo que es menos reactivo que X .

De la misma manera como el método descrito con respecto a la Fórmula de reacción A anterior, el compuesto (II) y compuesto (XIV) se hace reaccionar para producir el Compuesto (XIII).

Si está disponible comercialmente, el compuesto (XIV) puede usarse como un producto comercial tal como está, o puede producirse por medio de un método normalmente conocido, una modificación del mismo, o lo similar.

Como los "hidrocarburos aromáticos" mencionados, por ejemplo, se usa benceno, tolueno, xileno, etc.

302

Como los "éteres" mencionados, por ejemplo, se usa tetrahidrofurano, dioxano, etc.

Como las "cetonas" mencionadas, por ejemplo, se usa acetona, 2-butanona, etc.

Como los "hidrocarburos halogenados" mencionados, por ejemplo, se usa cloroformo, diclorometano, etc.

Como las "amidas" mencionadas, por ejemplo, se usa N,N-dimetilformamida etc.

Como los "sulfóxidos" mencionados, por ejemplo, se usa dimetilsulfóxido etc.

En cada reacción expresada precedentemente, si el producto se obtiene como una forma libre, puede ser convertido en una sal del mismo por un método convencional; si el producto se obtiene como una sal, puede ser convertido en una forma libre del mismo por medio de un método convencional.

En las reacciones expresadas precedentemente, si el amino (NH_2), hidroxilo (OH), carboxilo (COOH), o lo similar está contenido en un sustituyente, el material de comienzo puede tener estos grupos protectores y los grupos protector pueden eliminarse por un método normalmente conocido después de la reacción para producir el producto deseado. Como los grupos protectores amino, pueden mencionarse los acilos (por ejemplo, alquilcarbonilos C_{1-6} como acetilo; benciloxicarbonilo; alcoxi-carbonilos C_{1-6} como terc-butoxicarbonilo; ftaloilo; formilo). Como los ejemplos de los grupos protectores hidroxilo,

se pueden mencionar los alquilos C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), fenil-alquilos C_{1-6} (por ejemplo, bencilo), alquilcarbonilos C_{1-6} (por ejemplo, acetilo), benzoilo, y alquilo sustituido por sililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo). Como ejemplos de grupos protectores carboxilo, pueden mencionarse alquilos C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), y fenil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, bencilo).

El compuesto (I) [Incluyendo (Ia) y (Ib)] así obtenido puede aislarse y puede purificarse normalmente por medios conocidos para separación, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracto con solvente, cristalización, recristalización, redisolución, y cromatografía.

Si el compuesto (I) se obtiene como una forma libre, puede convertirse en una sal deseada por un método normalmente conocido o una modificación del mismo; recíprocamente, si el compuesto (I) es obtenido como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada por medio de un método normalmente conocido o una modificación del mismo.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un compuesto que no es hidrato.

Cuando el compuesto (I) se obtiene como una mezcla de isómeros ópticos, la configuración (R)- o configuración (S)-deseada, puede separarse por un medio normalmente conocido de resolución óptica.

El compuesto (I) puede etiquetarse con un isótopo (por

ejemplo, ^3H , ^{14}C) o lo similar.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo posee una actividad inhibidora de quinasa tirosina y puede usarse para prevenir o tratar las enfermedades dependientes de quinasa tirosina en los mamíferos. Las enfermedades dependientes de quinasa tirosina incluyen enfermedades caracterizadas por la proliferación celular aumentada debido a la actividad de quinasa tirosina anormal. Además, el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo específicamente inhibe quinasa tirosina HER2 y es por consiguiente también útil como un agente terapéutico para suprimir el crecimiento de cáncer expresando HER2, o un agente preventivo para prevenir la transición del cáncer dependiente de hormona al cáncer independiente de hormona.

Consiguientemente, el compuesto (I) de la presente invención puede usarse como una preventivo o agente terapéutico seguro para las enfermedades debidas a la proliferación celular anormal como diversos cánceres (particularmente el cáncer de pecho, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer gástrico), ateroma, arteriosclerosis, y angiogénesis (por ejemplo angiogénesis asociada con cáncer neuropatía diabética), y enfermedades virales (infección de HIV, etc.).

Las enfermedades dependientes de quinasa tirosina que incluyen enfermedades cardiovasculares asociadas con la actividad anormal de quinasa tirosina. El compuesto (I) de la presente invención por consiguiente puede se usado como un

agente preventivo o terapéutico para las enfermedades cardiovasculares tal como la restenosis.

El compuesto (I) de la presente invención es útil como un agente anticáncer para prevenir o tratar los cánceres, por ejemplo, cáncer de pecho, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, cáncer de colon, carcinoma de colon y recto. El compuesto de la presente invención es de baja toxicidad y puede usarse como una composición farmacéutica tal como está, o en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable normalmente conocido etc. en los mamíferos (por ej., seres humanos, caballos, bovinos, perros, gatos, ratas, ratones, conejos, cerdos, monos).

Además del compuesto (I) de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede contener otros ingredientes activos, por ejemplo, los siguientes agentes de terapia, hormonal agentes de quimioterapia, agentes de inmunoterapia, o drogas que inhiben la actividad de factor de célula crecimiento de célula y receptores de los mismos.

Como una composición farmacéutica para los mamíferos tales como los seres humanos, el compuesto (I) de la presente invención puede ser administrado oralmente en la forma de, por ejemplo, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), polvos, y gránulos, o de forma no oral en la forma de inyecciones, supositorios, y nódulos.

La dosis del compuesto (I) varía, dependiendo de la vía de

306

administración, síntomas, etc. Por ejemplo, cuando se administra oralmente como un agente anticáncer a un paciente (peso del cuerpo 40 a 80 kg) con cáncer de pecho o cáncer de próstata, su dosis es, por ejemplo, 0,5 a 100 mg/kg de peso de cuerpo por día, preferentemente 1 a 50 mg/kg de peso de cuerpo por día, y más preferentemente 1 a 25 mg/kg de peso de cuerpo por día. Esta cantidad puede administrarse de una vez o en 2 a 3 partes divididas diariamente.

El compuesto deseado (I) de la presente invención puede formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable y es administrado oralmente o de manera no oral en la forma de preparaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos; o preparaciones líquidas tales como los jarabes y las preparaciones inyectables.

Como vehículos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse diversas sustancias de vehículo orgánico o inorgánico en uso generalizado para preparaciones farmacéuticas, inclusive excipientes, lubricantes, aglomerantes, y agentes de desintegración en las preparaciones sólidas; solventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonización, amortiguadores, y agentes suavizadores en el líquido, preparaciones. Aditivos farmacéuticos tales como los antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, y agentes de endulzado también pueden usarse según sea necesario.

Como los ejemplos de excipientes preferibles, pueden

57
361

mencionarse, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, y anhídrido silícico ligero.

Como los ejemplos de lubricantes preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, y sílice coloidal.

Como los ejemplos de aglomerantes preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, y polivinilpirrolidona.

Como los ejemplos de agentes de desintegración preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, almidón, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carmelosa de sodio reticulada, y carboximetil almidón de sodio.

Como los ejemplos de solventes preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, agua para la inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, y aceite de maíz.

Como los ejemplos de auxiliares de disolución preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, polietilen glicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Como los ejemplos de agentes de suspensión preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como el esteariltrietaanolamina, sulfato de lauril sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro

308

de benzetonio, y glicerol monosteárico; y polímeros hidrófilos tales como alcohol polivilínico, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa de sodio, metil, celulosa hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, e hidroxipropil celulosa.

Como los ejemplos de agentes de isotonización preferibles, por ejemplo, pueden mencionarse cloruro de sodio, glicerol, y D-manitol.

Como los ejemplos de amortiguadores preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, las soluciones amortiguadoras de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.,

Como los ejemplos de agentes suavizadores preferibles, puede mencionarse, por ejemplo, alcohol bencílico.

Como los ejemplos de antisépticos preferible, pueden mencionarse, por ejemplo, los ésteres de ácidos para-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, fenetil, alcohol ácido deshidroacético, y ácido sórbico.

Como los ejemplos de antioxidantes preferibles, pueden mencionarse, por ejemplo, los sulfitos y ácido ascórbico.

Una composición farmacéutica puede producirse por un método convencional conteniendo el compuesto (I) de la presente invención en una proporción desde normalmente 0,1 hasta 95% (p/p) en una cantidad total de la preparación, aunque la proporción varía, dependiendo de la presentación del medicamento, el método de administración, vehículo, etc.

Además, el compuesto (I) de la presente invención puede

309

administrarse al mismo individuo simultáneamente con agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, o drogas que inhiben la actividad de factores de crecimiento o receptores de factor de crecimiento, y puede ser administrado al mismo individuo en un intervalo de tiempo.

Como los ejemplos de dichos "agentes terapéuticos hormonales" pueden mencionarse fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medtoxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparaciones de píldora, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, antagonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozole, formestane), antiandrógenos (por ej., flutamida, bicartamida, nilutamida), los inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo, finasteride, epristeride), drogas adrenocortico hormona (por ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolono), inhibidores de síntesis de andrógeno (por ejemplo, abiraterona), y drogas retinoides y que retardan el metabolismo retinoide (por ejemplo, liarozol), etc.

Como los ejemplos de "agentes quimioterapéuticos", pueden mencionarse agentes de alquilación, antagonistas de antimetabolitos, antibióticos anticáncer, y agentes anticáncer derivados de planta.

Como los ejemplos de "agentes de alquilación", pueden mencionarse la mostaza de nitrógeno, hidrocloruro de mostaza-N-óxido de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulfano, busulfano, hidrocloruro de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, estramustina fosfato de sodio, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobroman, etoglúcido, carboplatina, cisplatina, miboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, altretamina, ambamustina, hidrocloruro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, estimalamer zinostatina, carboquona, adozelesina, cistemustina, y bizelesina.

Como los ejemplos de "antimetabolitos", pueden mencionarse mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, enocitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidrocloruro de ancitabina, drogas 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxfluridina, carmofur, galocitabina, emitefur), aminopterina, leucovorina de calcio, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina,

hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, y ambamustina, etc.

Como los ejemplos de "antibióticos anticancer", pueden mencionarse actinomicin-D, actinomicin-C, mitomicin-C, cromomicin-A3, hidrocioruro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, hidrocioruro de daunorubicina, hidrocioruro de doxorubicina, hidrocioruro de aclarubicina, hidrocioruro de pirarubicina, hidrocioruro de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidrocioruro de zorubicina, hidrocioruro de mitoxantrona, y hidrocioruro de idarubicina, etc.

Como los ejemplos de "agentes anticancer derivados de planta" pueden mencionarse etoposido, fosfato de etoposide, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato e vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, y vinorelbina, etc.,

Como los ejemplos de dichos "agentes inmunoterapéuticos" (BRM)", pueden mencionarse picibanilo, crestino, sizofirano, lentinan, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonia de macrófago, factor estimulante de colonia de granulocito, eritropoietina, linfo toxina, vacuna de BCG, Corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K, y procodazol.

El "factor de crecimiento" en dichas "drogas que inhiben

312

la actividad de los receptores de factores de crecimiento", puede mencionarse cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que normalmente son péptidos que tienen un peso molecular de no más de 20.000 que son capaces de exhibir su actividad a bajas concentraciones por ligando a un receptor, incluyendo (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad tal como éste [por ejemplo, EGF, heregulina, (ligando HER2)], (2) insulina o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad como ésta [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a insulina)-1, IGF-2], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblasto) o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad como éste [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocito), FGF-10, etc.], y 4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonia), EPO (eritropoietina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento de nervio), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaqueta), TGF β (factor de crecimiento transformando β), HGF (factor de crecimiento de hepatocito), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)].

Como los ejemplos de dichos "receptores de factor de crecimiento", puede mencionarse cualquier receptor capaz de enlazarse al factor de crecimiento mencionado precedentemente, incluso el receptor de EGF, receptor de heregulina (HER2),

receptor-1 de insulina, receptor-2 de insulina, receptor de IGF, receptor-1 de FGF o receptor-2 de FGF, y lo similar.

Como los ejemplos de "drogas que inhiben la actividad del factor de crecimiento celular", pueden mencionarse Herceptina (anticuerpo receptor HER2).

Además de las drogas mencionadas, L-asparaginasa, aceglatona, hidrocloreto de procarbazona, sal de complejo protoporfirina-cobalto, hematoporfirina-sodio mercurico, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecan, topotecan), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano), inductores de diferenciación (por ejemplo, retinoides, vitamina D), inhibidores de angiogénesis, bloqueadores de α (por ejemplo, hidrocloreto de tamsulosin), etc. puede usarse.

[Modalidad para realizar la invención]

La presente invención se describe a continuación en detalle mediante, los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos de trabajo, ejemplos de preparación y ejemplos de prueba, pero no está limitada por los mismos.

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, la elución de cromatografía en columna se realizó con la observación por TLC (cromatografía en capa delgada). En la observación de TLC, la placa de TLC usada era una placa "Merck Kieselgel 60F₂₅₄", el solvente de desarrollo usado era el solvente usado como el eluyente para la cromatografía en columna, y los medios de

314

detección usados eran un detector de UV. La gel de sílice para la cromatografía en columna también era "Merck Kieselgel 60F254" (malla 70 - 230). Los espectros RMN son ilustrados por la RMN de protón con tetrametilsilano como norma interna, usando "VARIAN Gemini-200" (espectrómetro de tipo de 200 MHz); los valores de δ se expresan en ppm.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de referencia y los Ejemplos se definen de la manera siguiente:

s : Singulete
br : Ancho
d : Doblete
t : Triplete
q : Cuartete
dd : doble doblete
dt : Doble triplete
m : Multiplete
J : Constante de acoplamiento
Hz : Hertz
DMF : N,N-dimetilformamida
THF : Tetrahidrofurano.

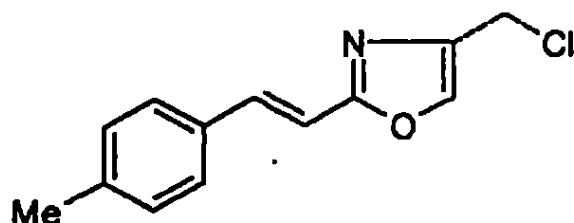
Ejemplo

Ejemplo de referencia 1

4-clorometil-2-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol

315

42



(i) (E)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida

A una solución de ácido 4-metilcinnámico (15,19 g) en THF (100 ml), bajo enfriamiento con hielo, se agregó cloruro de oxalilo (9,6 ml), seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después se agregó cloruro de oxalilo (4,0 ml), la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a la sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml); bajo enfriamiento con hielo, esta solución se agregó gota a gota a una mezcla amoníaco acuoso al 25% (50 ml) - acetato de etilo (20 ml). La capa de agua se eliminó; la capa orgánica se extrajo con el acetato de etilo. El extracto fue secado sobre sulfato del magnesio después de lo cual fue concentrado bajo presión reducida. El precipitado se lavó con hexano y dietil éter para producir el compuesto del título (11,63 g) como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,37 (3H; s); 5,56 (2H; brs); 6,41 (1H; d; $J = 15,8$); 7,18 (2H; d; $J = 8,0$); 7,42 (2H; d; $J = 8,0$); 7,62 (1H; d; $J = 15,8$).

IR (KBr): 1671, 1601, 1518, 1397, 1254, 1123, 990, 816 cm^{-1} .

(ii) 4-clorometil-2-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol

316

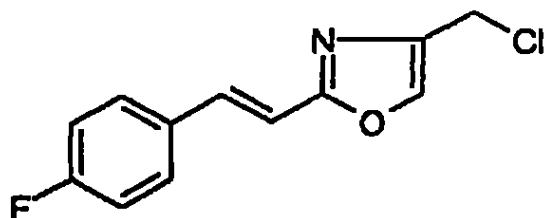
Se dejó a reflujo durante 3 horas una mezcla de (E)-3-(4-metilfenil)-2-propenamida (8,06 g) y 1,3-dicloroacetona (6,98 g) en tolueno (50 ml). Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - hexano = 1:4) para producir el compuesto del título (8,44 g) como un polvo cristalino blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,38 (3H; s); 4,54 (2H; s); 6,87, (1H; d; J = 16,2); 7,20 (2H; d; J = 8,2); 7,43 (2H; d; J = 8,2); 7,52 (1H; d; J = 16,2); 7,62 (1H; s).

IR (KBr): 1642, 1607, 1591, 1537, 1345, 1267, 976, 943, 810 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 2

4-clorometil-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol



Se suspendió ácido 4-fluorocinnámico (25 g) en diclorometano (300 ml); bajo enfriamiento con hielo y agitación, DMF (0,5 ml) y entonces se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (15,36 ml); la misma temperatura se mantuvo por 3 horas y gradualmente se regresó a la temperatura ambiente. Bajo presión

317

reducida, el solvente fue eliminado por destilación; el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Esta solución se agregó gota a gota a una mezcla de solución enfriada por hielo de amoníaco acuoso al 25% (250 ml) y acetato de etilo (52,5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2) y se lavó con solución salina saturada, después de lo cual fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro. Bajo presión reducida el solvente se eliminó por destilación; el cristal precipitado fue recolectado por filtración y se secó para producir (E)-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida (24,4 g).

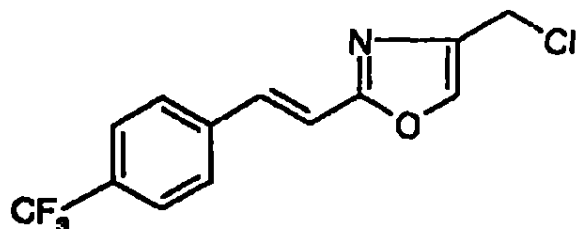
El (E)-3-(4-fluorofenil)-2-propenamida (17,55 g) así obtenido y 1,3-dicloroacetona (12,85 g) fueron fundidos a 130°C y agitados durante 1,5 horas. Después la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo, fue lavada con agua con hielo, sol. acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y solución salina saturada. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el solvente se eliminó por destilación; el residuo fue purificado por cromatografía de columna (eluyente: dietil éter-hexano = 1:9 → 3:17) para producir el compuesto del título (10,5 g) como cristales incoloros.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,54 (2H; s); 6,84 (1H; d; J = 16,0Hz); 7,09 (2H; t; J = 8,8Hz); 7,47 - 7,55 (3H; m); 7,63 (1H; s).

IR (KBr): 3173; 3133; 3063; 3040; 1645; 1601; 1591; 1537; 1508; 1435; 1416, 1350, 1275, 1233, 1167, 1101, 999 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 3

4-clorometil-2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]-1,3-oxazol



(i) (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenamida

A una suspensión de ácido 4-trifluorometilcinnámico (19,4 g) y DMF (6 gotas) en THF (100 ml), se agregó gota a gota a 0° C cloruro de oxalilo (11,7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después el solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en acetato de etilo (60 ml) y derramado en una mezcla de 25% amoníaco acuoso - acetato de etilo (5:1, 120 ml). Después de eliminar la sal la capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF (12:1) (650 ml) y el acetato de etilo (100 ml x 2) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después que el solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, el residuo ue recristalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (18,0 g) como un cristal tabular incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,58 (2H; br s); 6,53 (1H; d; J = 15,8 Hz); 7,63 - 7,72 (5H; m).

IR (KBr): 3326; 3167; 1686; 1636; 1617; 1404; 1190 cm⁻¹,

(ii) 4-clorometil-2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]-

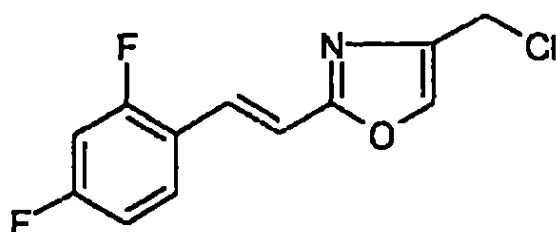
1,3-oxazol

Una solución de (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenamida (17,9 g) y 1,3-dicloroacetona (14,8 g) en el tolueno (83 ml) fue calentada bajo reflujo durante 9 horas usando un aparato Dean-Stark. Después de enfriarse, se agregó agua; la mezcla de reacción se extrajo con el acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada, después de lo cual se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después que el solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, el residuo fue purificado por la cromatografía de columna de gel de silicio (eluyente: acetato de hexano-metilo = 6:1 -> 5:1) para producir el compuesto del título (15,1 g) como un cristal en aguja incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,55 (2H, d, J = 0,8 Hz); 7,00 (1H, d, J = 16,2 Hz); 7,56 (1H, d, J = 16,2 Hz); 7,64 - 7,68 (5H, m); IR (KBr): 1350, 1325, 1170, 1136, 1,113, 1071, 959, 826, 727, 708 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 4:

4-clorometil-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol



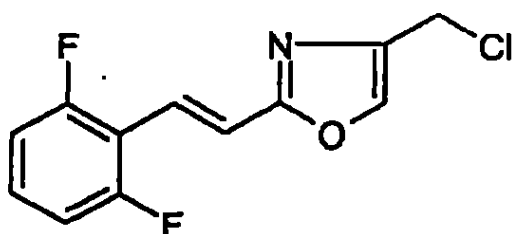
Usando (E)-3-(2,4-difluorofenil)-2-propenamida (9,16 g) y

1,3-dicloroacetona (7,62 g), la misma reacción como la de Ejemplo de referencia 1-(ii) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (6,31 g) como cristales incoloros.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,55 (2H, s); 6,8 - 7,0 (2H, m); 6,96 (1H, d, $J = 16,8$); 7,45 - 7,7 (3H, m);

Ejemplo de referencia 5

4-clorometil-2-[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol

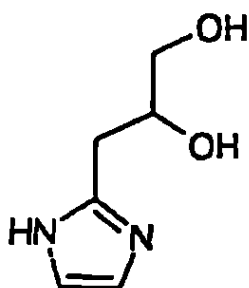


Usando (E)-(2,6-difluorofenil)-2-propenamida (9,0 g) y 1,3-dicloroacetona (7,49 g), la misma reacción del Ejemplo de referencia 1-(ii) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (7,18 g) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,55 (2H, s); 6,85 - 7,0 (2H, m); 7,2 - 7,35 (2H, m); 7,55 - 7,7 (1H, m); 7,66 (1H, s);

Ejemplo de referencia 6

3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



3,4-dihidroxi-butironitrilo (30,33 g) fue disuelto en el metanol absoluto (12,2 ml); bajo enfriamiento por hielo y agitación, una solución de 5,12 N de cloruro de hidrógeno en el éter (62 ml) se agregó a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura constante durante 35 horas para producir una solución de doble capa. La capa superior fue eliminada, y la capa inferior fue disuelta en el metanol absoluto (45 ml). Una solución de dimetilacetal de aminoacetaldehído (31,5 g) en metanol absoluto (45 ml) se agregó bajo enfriamiento con hielo y se agitó bajo 20°C, manteniendo la agitación durante 27 horas. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; al residuo se le agregó agua (57 ml) y ácido clorhídrico concentrado (142 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; al residuo fue agregado una solución acuosa de carbonato de potasio; después del ajuste a pH 10, el solvente se volvió a destilar. El residuo se extrajo con etanol (500 ml) y se concentró a la sequedad. Después de la purificación por cromatografía en columna de gel de silicio, el extracto concentrado fue desalinizado con una resina de intercambio de iones (Amberlyst 15) para producir el compuesto del título (13,16 g) como cristales castaño pálido.

p.f. 98 - 100°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,60 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 14,8 Hz); 2,80 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 14,8 Hz); 3,28 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 10,2 Hz);

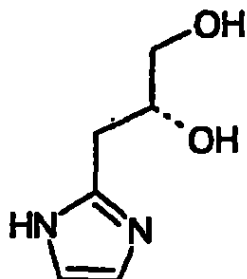
322

3,35 (1H, dd, $J = 5,4 \text{ Hz}, 10,2 \text{ Hz}$); 3,72 - 3,85 (1H, m); 6,88 (2H, s).

IR (KBr): 3167, 3094, 2928, 2656, 1559, 1456, 1416, 1379, 1327, 1291, 1275, 1242, 1202, 1152, 1111, 1092, 1044 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 7:

(2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propanodiol



(i) (2R)-1-(benziloxi)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-2 propanol

En una atmósfera de argón, n-butililitio (solución de 1,6 M en hexano, 6,9 ml) se agregó gota a gota a una solución de 1-tritilimidazol (3,10 g) en THF (80 ml) bajo refrigeración por hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó (R)-2-(benziloxi)metil)oxirano (1,52 ml). Después de revolver bajo hielo durante 1,5 horas y a la temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con el acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de gel de silicio (eluyente: acetato de etilo-hexano = 1:1) para producir el

compuesto del título (1,402 g) como una sustancia aceitosa amarilla pálida.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,06 (2H, dd, $J = 2,8 \text{ Hz}$, $18,0 \text{ Hz}$); 3,08 (1H, dd, $J = 5,4 \text{ Hz}$, $9,8 \text{ Hz}$); 3,21 (1H, dd, $J = 5,4 \text{ Hz}$, $9,8 \text{ Hz}$); 3,55 - 3,7 (1H, m); 4,36 (2H, s); 6,73 (1H, d, $J = 1,4 \text{ Hz}$); 6,93 (1H, d, $J = 1,4 \text{ Hz}$); 7,0 - 7,4 (20H, m).

(ii) (2R)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol

A una solución de (2R)-1-(benziloxi)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-2-propanol (1,40 g) en acetona (8 ml), se agregó 1 N ácido clorhídrico (8 ml), seguido de agitación a 50°C durante 1 hora. Adicionalmente, 1 N ácido clorhídrico (8 ml) se agregó, seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. Después de la concentración y agregado de agua, la mezcla de reacción se lavó dos veces con dietil éter. Después de la neutralización con el bicarbonato de sodio acuoso, la capa de agua se extrajo con el acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada después se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por la cromatografía en columna de gel de silicio (eluyente: acetato de etilo - metanol = 10:1) para producir el compuesto del título (424 mg) dando una sustancia aceitosa descolorida.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,85 (1H, dd, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $15,6 \text{ Hz}$); 2,99 (1H, dd, $J = 3,6 \text{ Hz}$, $15,6 \text{ Hz}$); 3,39 (1H, dd, $J = 7,0 \text{ Hz}$; $9,5 \text{ Hz}$); 3,52 (1H; dd; $J = 4,4 \text{ Hz}$, $9,5 \text{ Hz}$); 4,1 - 4,3 (1H; m); 4,55 (2H, s); 6,94 (2H, s), 7,3 - 7,45 (5H, m).

324

(iii) (2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol

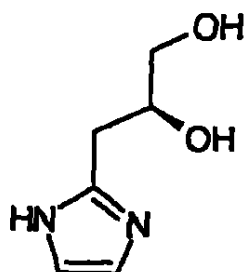
A una solución de (2R)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol (424 mg) en el metanol (10 ml), 10% de paladio carbono (50% hidratado, 85 mg) se agregó, seguido por agitación a 50 - 60°C en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. El catalizador se eliminó por filtración; el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (254 mg) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,58 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 14,6 Hz); 2,78 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 14,6 Hz); 3,17 (1H, d, J = 5,2 Hz); 3,2 - 3,3 (1H, m); 3,7 - 3,85 (1H, m); 4,6 - 4,7 (1H, m); 4,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,76 (1H, brs); 6,95 (1H, brs).

[α]_D²⁵ = +2,5° (C = 1,0 metanol)

Ejemplo de referencia 8:

(2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



(i) (3S)-4-(benziloxi)-3-(trimetilsililoxi)butironitrilo

A una mezcla de (2S)-2-[(benziloxi)metil]oxirano (6,57 g) y trimetilsilanecarbonitrilo (5,0 g), se agregó cianuro de potasio (26 mg) y 18-corona-6 (106 mg), seguido por el reflujo a 135°C en una atmósfera de argón durante 75 minutos.

Después de enfriarse, la mezcla de reacción se sometió a la destilación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (7,42 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,15 (9H, s), 2,52 (1H, dd, $J = 6,6$ Hz, 16,6 Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 16,6 Hz), 3,39 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 9,6 Hz), 3,50 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 9,6 Hz), 4,01 - 4,14 (1H, m), 4,52 (2H, s), 7,26 - 7,44 (5H, m).

IR (neto): 3065, 3032, 2957, 2903, 2865, 2251, 1607, 1588, 1497, 1454, 1416, 1366, 1254, 1209, 1117, 1001 cm^{-1} .

(ii) (3S)-4(benziloxi)-3-hidroxibutironitrilo

(3S)-4-(benziloxi)-3-[(trimetilsilil)oxi]tironitrilo (7,41 g) se disolvió en tetrahidrofurano (28,2 ml); bajo enfriamiento con hielo y agitación, una solución de 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (28,2 ml) se agregó, seguido de agitación durante 1,5 horas. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación, el residuo fue disuelto en el éter y se lavó con agua y solución salina saturada. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4,58 g) como una sustancia aceitosa incolora.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,56 (1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 16,8 Hz); 2,70 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 16,8 Hz); 3,34 (1H, dd, $J = 6,2$ Hz, 9,8 Hz); 3,44 (1H, dd, $J = 5,4$ Hz, 9,8 Hz); 3,85 3,95 (1H, m); 5,52 (2H, d, $J = 5,2$ Hz); 7,25 7,40 (5H, m).

326

IR (neto): 3600 - 3200, 3065, 3032, 2867, 2253, 1605, 1586, 1497, 1454, 1416, 1364, 1308, 1254, 1208, 1101, 1078 cm^{-1} .

(iii) (2S)-1(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol

Usando (3S)-4-(benziloxi)-3-hidroxibutironitrile (6,51 g), una solución de 5,12 N de cloruro de hidrógeno en el éter (7,0 ml), y acetal dimetil aminoacetaldehído (3,58 g), la misma reacción como la de Ejemplo de referencia 6 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (2,22 g) como una sustancia aceitosa castaña clara.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,84 (1H, dd, $J = 7,8 \text{ Hz}, 15,4 \text{ Hz}$); 2,97 (1H, dd, $J = 3,6 \text{ Hz}, 15,4 \text{ Hz}$); 3,41 (1H, dd, $J = 6,8 \text{ Hz}, 9,4 \text{ Hz}$); 3,51 (1H, dd, $J = 4,4 \text{ Hz}, 9,4 \text{ Hz}$); 4,11 - 4,23 (1H, m); 4,54 (2H, s); 6,91 (2H, s); 7,27 (5H, m).

IR (neto): 3400 3140, 3065, 3032, 2903, 2865, 1601, 1557, 1495, 1454, 1427, 1366, 1312, 1206, 1101, 1028 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -2.3^\circ$ ($C = 1,04$, metanol)

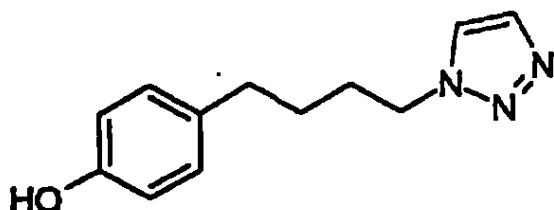
(iv) (2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol

(2S)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol (1,725 g) se disolvió en el etanol (30 ml); 10% paladio carbono (1,04 g) se agregó, seguido por agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno a 60°C y 5 atm durante 24 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó por destilación; el residuo fue purificado por la cromatografía de columna de destello de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,945 g).

31
327

Los datos espectrales (^1H -RMN, IR) de este producto concuerdan con los del compuesto de referencia del Ejemplo 6.

Ejemplo de referencia 9:



(i) 4-(4-benziloxifenil)-3-buten-1-ol

En una atmósfera de argón, se suspendió bromuro de 3-hidroxipropiltrifenilfosfonio (4,02 g) en THF deshidratado (30 ml); se agregó 60% hidruro de sodio aceitoso (0,4 g), seguido por reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se agregó gota por gota una solución de 4-benziloxibenzaldehído (2,12 g) en THF deshidratado (7 ml), seguido por reflujo durante 67 horas. Después de enfriarse, la materia insoluble fue eliminada por filtración; el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (eluyente: hexano - acetato de etilo = 9:1 $\rightarrow$ 4:1) para producir el compuesto del título (1,76 g) como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,46 (0,8H, dq, $J = 1,4 \text{ Hz}, 6,2 \text{ Hz}$); 2,61 (1,2H, dq, $J = 1,6 \text{ Hz}, 6,4 \text{ Hz}$); 3,71 - 3,78 (2H, m); 5,06 (1,2H, s); 5,07 (1,8H, s); 5,59 (0,6H, dt, $J = 7,2 \text{ Hz}, 11,6 \text{ Hz}$); 6,07 (0,4H, dt, $J = 7,2 \text{ Hz}, 15,8 \text{ Hz}$); 6,45 (0,4H, d, $J = 15,8 \text{ Hz}$); 6,52 (0,6H, d, $J = 11,6 \text{ Hz}$); 6,89 - 6,98 (2H, m); 7,22 - 7,46 (7H, m).

IR (KBr): 3279, 3063, 3036, 3011, 2911, 2867, 1607, 1574, 1510, 1470, 1454, 1383, 1302, 1250, 1177, 1117, 1053, 1017 cm^{-1} .

(ii) 4-(4-hidroxibutil)fenol

4-(4-benziloxifenil)-3-buten-1-ol (1,70 g) se disolvió en una mezcla de metanol-THF (1:1,20 ml); se agregó 10% paladio carbono (0,17 g), seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. El catalizador fue eliminado por filtración; el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1,1 g) como un polvo cristalino incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,50 1,76 (4H, m); 2,57 (2H, t, $J = 7,1$ Hz); 3,67 (2H, t, $J = 6,2$ Hz); 6,74 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,03 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

IR (KBr): 3500, 3100, 3025, 2940, 2859, 1615, 1597, 1514, 1456, 1362, 1240, 1173, 1107, 1055, 1024 cm^{-1} .

(iii) 4-[4-(benziloxi)fenil]-1-butanol

En una atmósfera de argón, se agregó DMF seco (115 ml) a 4-(4-hidroxibutil)fenol (9,43 g) y 65% de hidruro de sodio aceitoso (2,4 g), seguido por agitación durante 15 minutos. Luego, bajo enfriamiento con hielo y agitación, se agregó gota a gota una solución de bromuro de bencilo (9,87 g) en dimetilformamida seca (29,5 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Después se agregaron agua helada y una solución 1 N de sulfato hidrógeno de potasio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

329

se lavó con solución salina saturada, después fue secada con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida; el residuo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (10,67 g) como un polvo cristalino incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,34 - 1,64 (4H, m); 2,50 (2H, t, $J = 7,0$ Hz); 3,39 (2H, dt, $J = 5,2$ Hz, 6,4 Hz); 4,34 (1H, t, $J = 5,2$ Hz); 5,05 (2H, s); 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 7,09 (2H, d, $J = 8,6$ Hz); 7,28 - 7,47 (5H, m).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3048, 3036, 2928, 2907, 2861, 2840, 1615, 1582, 1514, 1472, 1454, 1379, 1360, 1298, 1285, 1250, 1175, 1119, 1063, 1012 cm^{-1} .

(iv) metansulfonato de 4-[4-(benziloxi)fenil]butilo

A una solución de 4-(4-benziloxifenil)butanol (10 g) en acetato de etilo (390 ml), se agregaron gota por gota trietilamina (8,16 ml) y cloruro de metansulfonilo (4,53 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura del enfriamiento con hielo y a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con agua helada y solución salina saturada. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (14 g) como una sustancia aceitosa. Este producto se usó para el próximo proceso sin purificación.

330

57

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,64 - 1,86 (4H; m); 2,60 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 2,98 (3H; s); 4,23 (2H; t; $J = 6,1$ Hz); 5,05 (2H; s); 6,91 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,09 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,32 - 7,48 (5H; m). IR (neto): 3063, 3031, 2940, 2865, 1611, 1584, 1512, 1456, 1354, 1337, 1240, 1175, 1115, 1015 cm^{-1} .

(v) Bencil 4-(4-iodobutil)fenil éter

Se disolvió ioduro de sodio (29,25 g) en acetona (195 ml); se agregó metansulfonato de 4-[4-(benciloxi)fenil]butil (13 g), seguido por reflujo a 80°C por 1,5 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó por destilación; se agregó acetato de etilo (750 ml) al residuo; la mezcla se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro; el solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (14,29 g) como una sustancia aceitosa. Este producto se usó para el siguiente proceso sin purificación.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,63 - 1,93 (4H; m); 2,57 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 3,19 (2H; t; $J = 6,8$ Hz); 5,04 (2H; s); 6,90 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,09 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,30 - 7,47 (5 H; m). IR (neto): 3063, 3031, 2932, 2857, 1611, 1582, 1510, 1454, 1381, 1298, 1238, 1175, 1121, 1026 cm^{-1} .

(vi) 1-[4-(4-benziloxifenil)butil]-1H-1,2,3-triazol

Se suspendieron bencil 4-(4-iodobutil)fenil éter (1,1 g), 1H-1,2,3-triazol (0,31 g), y carbonato de potasio (0,622 g)

331

en DMF (7,5 ml), seguido de agitación a 70°C durante 26,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. El solvente se eliminó por destilación bajo presión reducida; el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano - acetato de etilo = 4:1 → 2:3) para producir el compuesto del título (0,391 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,61 (2H; quintet; J = 7,8 Hz); 1,93 (2H; quintete; J = 7,8 Hz); 2,59 (2H; t; J = 7,6 Hz); 4,39 (2H; t; J = 7,1 Hz); 5,04 (2H; s); 6,90 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,06 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,30 - 7,48 (5H, m); 7,49 (1H, s); 7,69 (1H, s). IR (KBr): 3106, 3034, 2940, 2861, 1611, 1582, 1512, 1454, 1387, 1298, 1244, 1177, 1113, 1080, 1040, 1028 cm⁻¹.

(vii) 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol

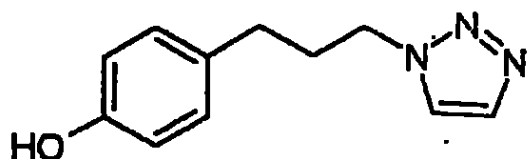
Se disolvió 1-[4-(4-benciloxifenil)butil]-1H-1,2,3-triazol (0,38 g) en metanol (7,6 ml); se agregó 10% paladio carbono (0,1 g), seguido por agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. El catalizador fue eliminado por filtración; el filtrado se concentró a la sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0,268 g) como un polvo cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,60 (2H; quintete; J = 7,0 Hz); 1,93 (2H; quintete; J = 7,4 Hz); 2,57 (2H; t; J = 7,5 Hz); 4,40 (2H; t; J = 7,0 Hz); 6,79 (2H; d; J = 8,6 Hz); 6,99 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,51 (1H; s); 7,71 (1H; s).

IR (KBr): 3148; 3129; 3017; 2946; 2861; 2814; 1615; 1593; 1514; 1462; 1381; 1269; 1242; 1225; 1123; 1078 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 10

4-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol



Bencil 4-(3-iodopropil)fenil éter (2,47 g), 1H-1,2,3-triazole (629 mg), y carbonato de potasio (1,26 g) se suspendió en DMF (17,5 ml), seguido por agitación a 70°C durante 18,5 horas. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo después se lavó con agua y solución salina saturada. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; el residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ 2:3) para producir 1-[3-(4-benciloxifenil)propil]-1H-1,2,3-triazol (856 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,23 (2H; quintete; $J = 7,2 \text{ Hz}$); 2,60 (2H; t; $J = 7,5 \text{ Hz}$); 4,38 (2H; t; $J = 7,1 \text{ Hz}$); 5,05 (2H; s); 6,92 (2H; d; $J = 8,8 \text{ Hz}$); 7,10 (2H; d; $J = 8,8 \text{ Hz}$); 7,30 7,48 (5H; m); 7,52 (1H; s); 7,72 (1H, s).

IR (KBr): 3100, 3030, 2960, 2926, 2860, 1613, 1585, 1514, 1454, 1383, 1298, 1250, 1215, 1177, 1115, 1082, 1044, 1028, 1019 cm^{-1} .

333

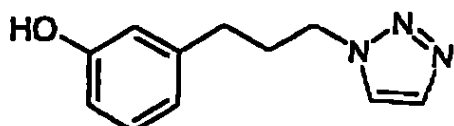
1-[3-(4-benciloxifenil)propil]-1H-1,2,3-triazol (850 mg) se disolvió en metanol (29 ml); 10% paladio carbono (0,1 g) se agregó, seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno durante 13 horas. El catalizador fue eliminado por filtración; el filtrado se concentra a la sequedad bajo presión reducida producir el compuesto del título (600 mg) como un polvo cristalino.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,22 (2H; quintete; J = 7,0 Hz); 2,56 (2H; el t; J = 7,0 Hz); 4,38 (2H; t; J = 7,0 Hz); 6,87 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,04 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,55 (1H; s); 7,74 (1H; s).

IR (KBr): 3127, 3100, 3015, 2932, 1615, 1595, 1516, 1456, 1373, 1244, 1223, 1175, 1121, 1080, 1038 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 11

3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol



(i) 3-[3-(benciloxi)fenil]-1-propanol

En una corriente de argón, 3-benciloxibenzaldehído (21,3 g) y dietilfosfonoetil acetato (23,6 g) se suspendió en DMF seco (250 ml). Bajo enfriamiento con hielo y agitación, 65% hidruro de sodio aceitoso (3,88 g) se agregó poco a poco; después de la realización de este agregado, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después el solvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en acetato de

334

61

etilo y se lavó con agua y solución salina saturada después fue secado sobre sulfato de sodio anhidro. Bajo presión reducida, solvente se eliminó por destilación para producir 33,15 g de un producto crudo de etil (E)-3-[3-(benciloxi)fenil]-2-propenato como una sustancia aceitosa. Este producto se disolvió en etanol (406 ml); se trató con etilendiamina 5% paladio carbono [Pd-C (en), 2,7g] se agregó, seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno (1,75 L) fue consumido para completar la hidrogenación, y el catalizador fue eliminado por filtración. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; el residuo se disolvió en THF deshidratado (120 ml). Esta solución se agregó gota a gota a una mezcla de hidruro de aluminio litio (4,61 g) se suspendió en THF deshidratado (120 ml) bajo el enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 horas y a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó al agua helada y se acidificó después que se extrajo con el acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada después de lo cual fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Bajo presión reducida, el solvente fue eliminado por destilación; el residuo fue purificado por la cromatografía en columna de la gel de sílice para producir el compuesto del título (14,39 g) como una sustancia aceitosa incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,80 - 1,96 (2H; m); 2,69 (2H; t; $J = 7,7$ Hz); 3,66 (2H; t; $J = 6,4$ Hz); 5,05 (2H; s); 6,77 6,87 (3H; m); 7,20

335

(1H; t; J = 8,0 Hz); 7,28 - 7,48 (5H; m).

IR (neto): 3330, 3063, 3032, 2940, 2867, 1599, 1582, 1487, 1453, 1381, 1314, 1258, 1155, 1026 cm⁻¹.

(ii) metanesulfonato de 3-[3(benciloxi)fenil]propilo

Usando 3-(3-benciloxifenil)propanol (13,5 g), trietilamina (8,16 ml) y cloruro de metansulfonilo (4,53 ml), la misma reacción como el Ejemplo de referencia 9-(iv) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (19,7 g) como una sustancia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,00 - 2,15 (2H; m); 2,73 (2H; t; J = 7,5 Hz); 2,98 (3H; s); 4,22 (2H; t; J = 6,3 Hz); 5,06 (2H; s); 6,77 - 6,88 (3H; m) 7,22 (1H; t; J = 7,7 Hz); 7,31 - 7,48 (5H; m).

IR (neto): 3032, 2940, 2870, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1354, 1260, 1175, 1026 cm⁻¹.

(iii) Bencil 3-(3-iodopropil)fenil éter

Usando metansulfonato de 3-[3-(benciloxi)fenil]propilo (19,7 g) y yoduro de sodio (29,25 g), la misma reacción como el Ejemplo de referencia 9-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (18,4 g) como una sustancia aceitosa.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,11 (2H; quintete; J = 7,3 Hz); 2,70 (2H; t; J = 7,2 Hz); 3,16 (2H; t; J = 6,8 Hz); 5,06 (2H; s); 6,78 - 6,87 (3H; m); 7,21 (1H; t; J = 7,2 Hz); 7,32 - 7,48 (5H; m).

IR (neto): 3063, 3031, 2934, 2861, 1599, 1582, 1487, 1451, 1381, 1316, 1258, 1213, 1155, 1080, 1028 cm⁻¹.

(iv) 1-[3-(3-benciloxifenil)propil]-1H-1,2,3-triazol

336

En una atmósfera de argón, 1H-1,2,3-triazol (0,9 g) se disolvió en DMF (20 ml); se agregó 65% de hidruro de sodio aceitoso (0,48 g). Después de agitar durante 30 minutos, una solución de bencil 3-(3-iodopropil)fenil éter (3,53 g) en DMF (5 ml) se agregó, seguido por agitación a la temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con el agua y solución salina saturada. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó por destilación; el residuo se sometió a la cromatografía en columna para producir el compuesto del título (1,1 g) como cristales incoloros.

p.f. 74 - 75°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,25 (2H; quintete; J = 7,2 Hz); 2,63 (2H; t; J = 7,3 Hz); 4,37 (2H; t; J = 7,1 Hz); 5,05 (2H; s); 6,75 - 6,88 (3 H; m); 7,23 (1H; t; J = 8,2 Hz); 7,31 - 7,47 (5H; m); 7,49 (1H; d; J = 1,0 Hz); 7,71 (1H; d; J = 1,0 Hz) -

IR (KBr): 3125, 3063, 3032, 2944, 2867, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1316, 1260, 1215, 1157, 1113, 1074, 1028 cm⁻¹.

(v) 3-[3-(1H1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol

A una solución de 1-[3-(3-benciloxifenil)propil]-1H-1,2,3-triazol (0,937 g) en metanol (32 ml), se agregó 10% paladio carbono (0,1 g), seguido de por agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno en la temperatura ambiente durante 8 horas. El catalizador fue eliminado por filtración; el filtrado fue concentrado a la sequedad bajo presión reducida para

337

337

64

producir el compuesto del título (0,593 g) como los cristales incoloros.

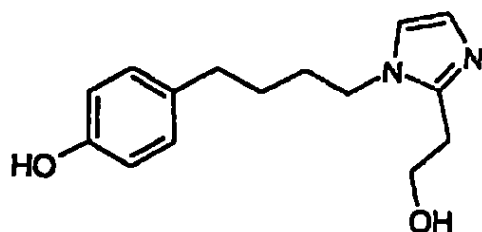
p.f. 85 - 86°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,24 (2H; quintete; $J = 7,1$ Hz); 2,60 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 4,38 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 6,68 6,79 (3 H; m); 6,96 (1H; s); 7,16 (1H; t; $J = 8,1$ Hz); 7,54 (1H; d; $J = 1,0$ Hz); 7,73 (1H; d; $J = 1,0$ Hz).

IR (KBr): 3129, 3077, 3054, 2949, 2863, 2722, 2614, 1599, 1588, 1483, 1458, 1362, 1337, 1281, 1221, 1157, 1121, 1080, 1038 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 12

4-{4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil}fenol



(i) 2-(1-{4-[4-(benciloxi)fenil]butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol

El bencil 4-(4-iodobutil)fenil éter (14,29 g), 2(2hidroxietil)imidazole (13,1 g), y carbonato de potasio (5,39 g) se agitó en DMF (390 ml) a 60°C durante 16 horas. Después de enfriarse, la materia insoluble fue eliminada por filtración; el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en el acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. Bajo presión reducida, el solvente se eliminó

por destilación; el residuo fue purificado por la cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo-metanol = 19:1 - 9:1). El eluato fue recristalizado del acetato de etilo - metanol para producir el compuesto del título (10,99 g) como los cristales incoloros.

p.f. 75 - 77°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,53 - 1,82 (4H; m); 2,58 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 2,78 (2H; t; $J = 5,5$ Hz); 3,81 (2H; t; $J = 6,9$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,5$ Hz); 5,04 (2H; s); 6,80 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,90 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 6,93 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 7,05 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,34 - 7,47 (5H; m).

IR (KBr): 3144, 3032, 2934, 2859, 1611, 1582, 1514, 1495, 1456, 1431, 1381, 1298, 1273, 1244, 1175, 1150, 1121, 1109, 1051, 1026 cm^{-1} .

(ii) 4-{4-[2-(2-hidroxietil)-1Himidazol-1-il]butil}fenol

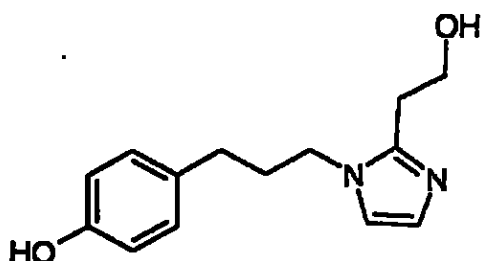
Usando 2-(1-{4-[4-(benciloxi)fenil]butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol (10,67 g) y 10% carbono del palladium (1,6 g), la misma reacción como el Ejemplo de la Referencia 11-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (5,3 g).

p.f. 118 - 119°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,50-1,80 (4H; m); 2,55 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,79 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 3,97 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 3,85 - 4,40 (1H; br); 6,77 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 6,80 (1H; s); 6,94 (1H; s); 6,96 (2H; d; $J = 8,4$ Hz).

IR (KBr): 3600 - 2400, 1615, 1593, 1516, 1489, 1456, 1373, 1252, 1171, 1150, 1125, 1103, 1055 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 13



(i) 2-(1-(3-[4-(benziloxy)fenil]propil)-1H-imidazol-2-il)-1-etanol

Usando bencil 4-(3-iodopropil)fenil éter (5,28 g), 2-(2-hidroxietil)imidazol (5,05 g) y carbonato de potasio (2,07 g), la misma reacción como el Ejemplo de referencia 12-(i) se llevó a cabo para producir el compuesto del título el compuesto (2,78 g) como cristales incoloros.

p.f. 80 - 82°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,03 (2H; quintete; $J = 7,4$ Hz); 2,58 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 2,74 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,01 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 5,05 (2H; s); 6,83 (1H; s); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 6,94 (1H; s); 7,07 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,32 - 7,47 (5H; m).

IR (KBr): 3500 - 3100, 3110, 3063, 3032, 2934, 2865, 1611, 1584, 1512, 1495, 1454, 1381, 1298, 1240, 1177, 1152, 1121, 1057, 1024 cm^{-1} .

(ii) 4-(3-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]propil)fenol

34
340

Usando 2-(1-(3-[4-(benciloxi)fenil]propil)-1H-imidazol-2-il)-1-etanol (2,53 g) y 10% paladio carbono (0,38 g), la misma reacción como del Ejemplo de referencia 11-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (1,85 g) como los cristales incoloros.

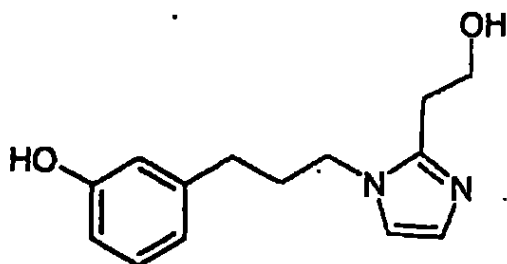
p.f. 116 - 117°C.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 2,03 (2H; quintete; J = 7,3 Hz); 2,55 (2H; t; J = 7,3 Hz); 2,75 (2H; t; J = 6,2 Hz); 3,83 (2H; t; J = 7,3 Hz); 3,91 (2H; t; J = 6,2 Hz); 6,77 (2H; d; J = 8,6 Hz); 6,84 (1H; d; J = 1,2 Hz); 6,93 (1H; d; J = 1,2 Hz); 6,97 (2H; d; J = 8,6 Hz).

IR (KBr): 3500 - 3100, 3119, 2934, 2861, 1615, 1593, 1516, 1495, 1454, 1373, 1252, 1173, 1152, 1123, 1053 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 14

3-{3-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]propil}fenol



(i) 2-(1-(3-[3-(benciloxi)fenil]propil)-1H-imidazol-2-il)-1-etanol

Usando bencil 3-(3-iodopropil)fenil éter (3,53 g), 2-(2-hidroxietil)imidazol (1,46 g) y 65% de hidruro de sodio aceitoso (0,48 g), la misma reacción como del Ejemplo de

341

referencia 11-(iv) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (2,66 g) como una sustancia aceitosa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,05 (2H; quintete; $J = 7,3$ Hz); 2,61 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 2,73 (2H; t; $J = 5,5$ Hz); 3,81 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 4,02 (2H; t; $J = 5,5$ Hz); 5,06 (2H; s); 6,73 - 6,88 (3H; m); 6,82 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,95 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 7,23 (1H; t; $J = 8,2$ Hz); 7,31 - 7,48 (5H; m).

IR (neto): 3500 - 3100, 3067, 3034, 2938, 2867, 1599, 1584, 1524, 1491, 1453, 1381, 1316, 1260, 1155, 1119, 1053, 1026 cm^{-1} .

(ii) 3-{3-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]propil}fenol

Usando 2-(1-{3-[3-(benciloxi)fenil]propil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol (2,42 g) y 10% carbono paladio (0,24 g), la misma reacción como la del Ejemplo de referencia 11-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (1,69 g) como cristales incoloros.

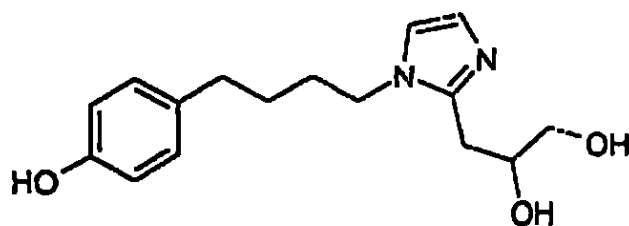
p.f. 111 - 113°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,07 (2H; quintete; $J = 6,9$ Hz); 2,55 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 2,73 (2H; t; $J = 5,9$ Hz); 3,80 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 4,00 (2H; t; $J = 5,9$ Hz); 6,55-6,76 (3H; m); 6,86 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,96 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 7,15 (1H; t; $J = 7,8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3500 3100, 3046, 2940, 2865, 2712, 2604, 1599, 1588, 1528, 1483, 1456, 1372, 1279, 1250, 1155, 1123, 1057.

Ejemplo de referencia 15

3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol



(i) 3-{1-[4-(4-benciloxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol

Usando bencil 4-(4-iodobutil)fenil éter (2,05 g), 2-(2,3-dihidroxipropil)imidazol (1,0 g) y 65% hidruro de sodio aceitoso (0,259 g), la misma reacción como del Ejemplo de referencia 11-(iv) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (1,23 g) como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,52 - 1,83 (4H; m); 2,57 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 2,78 (2H; d; $J = 5,2$ Hz); 2,79 (1H; d; $J = 6,8$ Hz); 3,62 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,74 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 4,12 4,23 (1H; m); 5,04 (2H; s); 6,79 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,90 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 6,91 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 7,05 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,30 - 7,47 (5H; m).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3065, 3030, 2932, 2861, 1611, 1582, 1510, 1495, 1454, 1379, 1296, 1275, 1240, 1177, 1150, 1123, 1080, 1026 cm^{-1} .

(ii) 3-(1-[4-(4-hidroxifenil)butil]1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol

Usando 3-(1-[4-(4-benciloxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (1,22 g) y 10% carbono del palladium (0,18 g), la misma reacción como del Ejemplo de

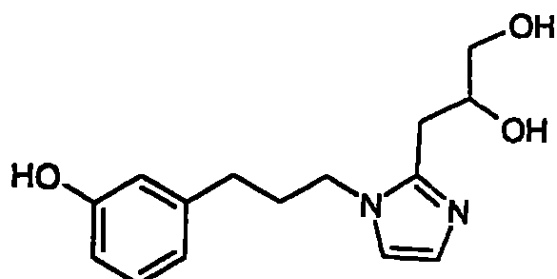
343
JF
18

referencia 11-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto de título (0,918 g) como cristales incoloros.

^1H -RMN (CDCl_3) + CD_3OD) δ : 1,50 - 1,80 (4H; m); 2,55 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,75 (1H; d; J = 7,2 Hz); 2,76 (1H; d; J = 5,6 Hz); 3,49 (1H; dd; J = 5,4 Hz; 11,6 Hz); 3,62 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,6 Hz); 3,84 (2H; t; J = 7,0 Hz); 3,97 - 4,08 (1H; m); 6,75 (2H; d; J = 8,6 Hz); 6,80 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,89 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,97 (2H; d; J = 8,6 Hz).

IR (KBr): 3500 - 3100, 3011, 2936, 2859, 1613, 1595, 1516, 1489, 1456, 1372, 1360, 1252, 1171, 1150, 1125, 1101, 1030 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 16



(i) 3-{1-[3-(3-benciloxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol

Usando bencil 3-(3-iodopropil)fenil éter (1,98 g), 2-(2,3-dihidroxipropil)imidazol (1,0 g) y 65% de hidruro de sodio aceitoso (0,259 g), la misma reacción como del Ejemplo de referencia 11-(iv) se llevó a cabo, para producir el compuesto del título (1,31 g) como una sustancia aceitosa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,05 (2H; quintete; J =7,3 Hz); 2,60 (2H; t; J =7,3 Hz); 2,73; (1H; d; J = 4,8 Hz); 2,74 (1H; d; J =7,2 Hz);

344
~~347~~

3,61 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,74 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 4,12 - 4,23 (1H; m); 5,06 (2H; s); 6,73 - 6,88 (3H; m); 6,81 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,93 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 7,23 (1H; t; $J = 8,4$ Hz); 7,31 - 7,48 (5H; m).

IR (neto): 3500-3200, 3063, 3032, 2934, 2865, 1599, 1584, 1526,, 1489, 1454, 1381, 1316, 1260, 1155, 1123, 1082, 1028 cm^{-1} .

(ii) 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol

Usando 3-{1-[3-(3-benciloxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (1,30 g) y 10% paladium carbono (0,195 g), la misma reacción como del Ejemplo de referencia 11-(v) se realizó para producir el compuesto del título (0,979 g) como una sustancia aceitosa incolora.

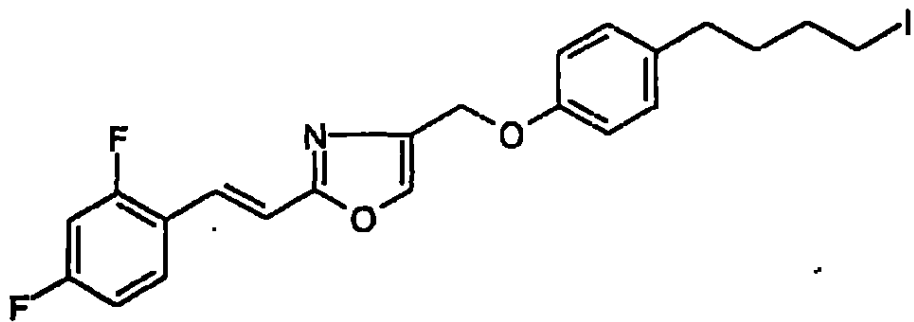
^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2,07 (2H; quintete; $J = 7,4$ Hz); 2,58 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 2,72 (1H; d; $J = 6,8$ Hz); 2,72 (1H; d; $J = 5,8$ Hz); 3,50 (1H; dd; $J = 5,4$ Hz; 11,4 Hz); 3,61 (1H; d; $J = 4,2$ Hz; 11,4 Hz); 3,85 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 3,98 - 4,10 (1H; m); 6,60 - 6,74 (3H; m); 6,86 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,92 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 7,14 (1H; t; $J = 7,8$ Hz).

IR (neto): 3500 - 3100, 3040, 2942, 2863, 1599, 1588, 1530, 1483, 1456, 1360, 1279, 1254, 1155, 1125, 1088, 1030 cm^{-1} .

Ejemplo de la referencia 17

2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-4-[[4-(4-iodobutil)fenoxi]metil]-1,3-oxazol

3453



(1) 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxifenil]-1-butanol

A una solución de 4-(4-hidroxifenil)-1-butanol (1,99 g) en DMF (20 ml), 60% hidruro de sodio aceitoso (528 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Bajo enfriamiento con hielo, se agregó (E)-4-clorometil-2-[2-(2,4-difluorofenil)etenil]oxazol (3,37 g), seguido de agitación toda la noche a la temperatura ambiente. Después se agregó agua y 1N ácido clorhídrico, la mezcla de reacción fue extraída con el acetato de etilo. Después que el extracto fue secado sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida; el residuo fue recristalizado del acetato de etilo-dietil éter - hexano para producir el compuesto del título (3,71 g) como los cristales incoloros.

p.f. 75 - 76°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,7 (4H; m); 2,60 (2H; t; J = 6,8 Hz); 3,66 (2H; t; J = 6,0 Hz); 5,02 (2H; s); 6,8 - 6,9 (1H; m); 6,89 (2H; d; J = 8,4 Hz); 6,98 (1H; d; J = 17,0 Hz); 7,11 (2H; d; J

346

73

= 8,4 Hz); 7,5 - 7,6 (1H; m); 7,59 (1H; d; J = 17,0 Hz); 7,66 (1H; s).

IR (KBr): 1613, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 968,,
856 cm⁻¹,

(ii) 2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-4-[[4-(4-iodobutil)fenoxi]metil]-1,3-oxazol

A una solución de 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxifenil]-1-butanol (3,47 g) en THF (50 ml), trietilamina (1,37 ml) se agregó; bajo enfriamiento con hielo, cloruro de metansulfonilo (0,77 ml) se agregó, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después que el agua fue agregada, la mezcla de reacción se extrajo con el acetato de etilo; el extracto se lavó con sol. salina después que se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó por destilación; al residuo, se agregó acetona (100 ml) y ioduro de sodio (6,75 g), seguido de agitación a 40 - 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada; el agua fue agregada; la mezcla se extrajo con el acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con tiosulfato de sodio acuoso y sol. salina y se secó sobre sulfato de magnesio después se concentró bajo presión reducida. El precipitado fue recolectado por filtración y se lavó con dietil étherhexano para producir el compuesto del título (3,55 g) como un polvo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,6 - 1,9 (4H; m); 2,5 - 2,7 (2H; m); 3,1 - 3,3

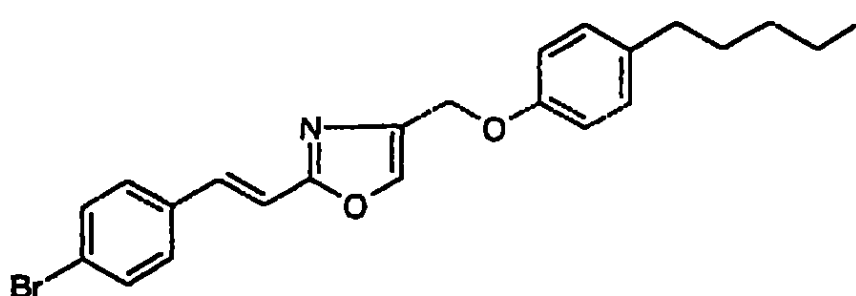
342

74

(2H; m); 5,02 (2H; s); 6,8 - 7,2 (6H; m); 7,5 - 7,75 (4H; m).
IR (KBr): 1615, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 966, 856
cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 18

2-[(E)-2-(4-bromofenil)etenil]-4-[[4-(4-iodobutil)fenoxi]metil]-
1,3-oxazol



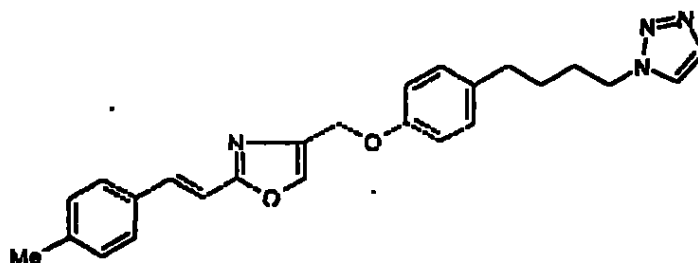
Usando 4-(4-hidroxifenil)-1-butanol (4,99 g) y
(E)-4-clorometil-2-[2-(4-bromofenil)etenil]oxazol (7,43 g), la
misma reacción como del Ejemplo de referencia 17-(i) se llevó
a cabo para producir 4-[4-[2-(E)-[2-(4-bromofenil)etenil]-
1,3-oxazol-4-il]metoxifenil]-1-butanol (9,70 g). Usando el
compuesto obtenido (4,28 g), la misma reacción como del Ejemplo
de referencia 17-(ii) se realizó para producir el compuesto del
título (4,47 g) como un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,65 - 1,95 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,2 Hz);
3,20 (2H; t; J = 6,8 Hz); 5,02 (2H; s); 6,92 (1H; d; J = 16,4
Hz); 6,92 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,38 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,47
(1H; d; J = 16,4 Hz); 7,52 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,66 (1H; s).

348

Ejemplo 1

[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-1,2,3-triazol



A una solución de 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol (174 mg) en DMF (4 ml), 60% hidruro de sodio aceitoso (35 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación, a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Bajo el enfriamiento con hielo, se agregó (E)-4-clorometil-2-[2-(4-metilfenil)etenil]oxazol (206 mg), seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después se agregó el agua a la mezcla de reacción, el precipitado fue recolectado por filtración y se lavó con el agua. El precipitado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo-THF, y la solución se lavó con agua y sol. salina, y se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado del acetato de etilo - hexano para producir el compuesto del título (281 mg) como cristales incoloros.

p.f. 154 - 155°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,7 (2H; m); 1,85 - 2,05 (2H; m); 2,38 (3H; s); 2,60 (2H; t; J = 7,5 Hz); 4,39 (2H; t; J; = 7,0

349

76

Hz); 5,01 (2H; s); 6,87 (2H; d; J = 8,6 Hz); 6,9 - 7,0 (1H; m); 7,19 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,19 (2H; d; J; = 8,0 Hz); 7,42 (2H; d; J = 8,0 Hz); 7,5 - 7,7 (4H; m).

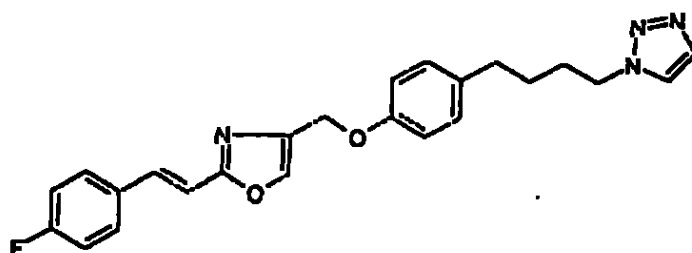
IR (KBr): 1640, 1607, 1530, 1514, 1464, 1339, 1256, 1211, 1053, 974, 810 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 72,44; H, 6,32; N, 13,52.

Encontrado: C, 72,36; H, 6,49; N, 13,70.

Ejemplo 2

1-(4-[4-((2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il)metoxi)fenil]butil)-1H-1,2,3-triazol



En una atmósfera de argón, 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol (218 mg) y se agregó 65% hidruro de sodio aceitoso (39 mg) se disolvió en DMF (5 ml). Con agitación bajo enfriamiento con hielo, 4-(clorometil)-2[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (250 mg) se agregó, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después que el agua fue agregada, la mezcla de reacción se extrajo con el acetato de etilo. El extracto se lavó con el agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por

la cromatografía en columna de gel se sílice (eluyente: cloroformo-etanol = 24:1) después fue recristalizado del acetato etilo para producir el compuesto del título (368 mg) como cristales incoloros.

p.f. 124 - 125°C.

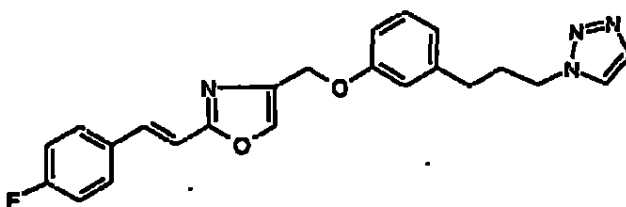
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,62 (2H; quintete; J = 7,0 Hz); 1,94 (2H; quintete; J = 7,5 Hz); 2,61 (2H; t; J = 7,5 Hz); 4,40 (2H; t; J = 7,0 Hz); 5,01 (2H; s); 6,86 (1H; d; J = 16,0 Hz); 6,92 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,08 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,09 (2H; t; J = 8,7 Hz); 7,46 - 7,57 (4H; m); 7,66 (1H; s); 7,70 (1H; d; J = 1,0 Hz).

IR (KBr): 3420, 3160, 3120, 2940, 2924, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1466, 1435, 1400, 1337, 1302, 1248, 1229, 1211, 1177, 1161, 1113, 1076, 1049, 1030, cm⁻¹.

Análisis calc. para C₂₄H₂₁N₃O₂F: C; 68,88; H; 5,55; N; 13,39, Encontrado: C; 68,70; H; 5,55; N; 13,49.

Ejemplo 3

1-{3-[3-({2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]propil}-1H-1,2,3-triazol



Usando 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-il)propil]fenol (208 mg), 65% hidruro de sodio aceitoso (39 mg) y

4-(clorometil)-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (250 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (366 mg).

p.f. 105 - 106°C.

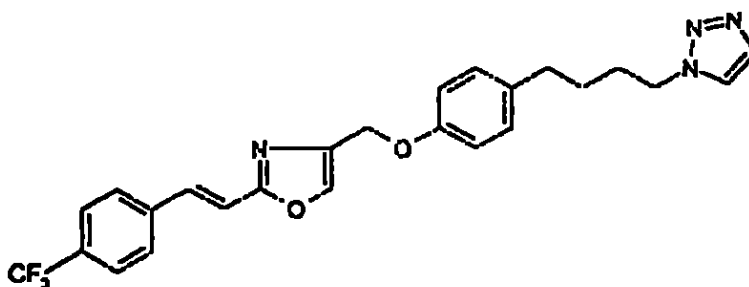
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,26 (2H; quintete; $J = 7,2$ Hz); 2,64, (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 5,03 (2H; s); 6,78 6,89 (3H; m); 6,86 (1H; d; $J = 16,2$ Hz); 7,09 (2H; t; $J = 8,6$ Hz); 7,25 (1H; t; $J = 7,8$ Hz); 7,51 (1H; d; $J = 16,2$ Hz); 7,47 - 7,54 (3H; m); 7,68 (1H; s); 7,72 (1H; s).

IR (KBr): 3110, 3050, 2955, 2870, 1642, 1601, 1586, 1532, 1507, 1489, 1460, 1453, 1337, 1310, 1273, 1240, 1213, 1177, 1159, 1113, 1097, 1080, 1065 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$: C; 68,30; H; 5,23; N; 13,85, Encontrado: C; 68,22; H; 5,04; N; 14,00.

Ejemplo 4

1-(4-{4-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}fenil]butil)-1H-1,2,3-triazol



Usando 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol (152 mg), 65% hidruro de sodio aceitosos (28 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-[4(trifluorometil)fenil]etenil]-1,3-oxazol (212 mg), se llevó

a cabo la misma reacción como del Ejemplo 2 para producir el compuesto del título (290 mg).

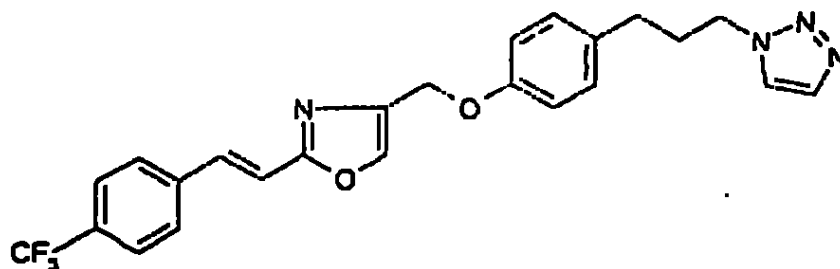
p.f. 160 - 161°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,62 (2H; quintete; $J = 7,0$ Hz); 1,94 (2H; quintete; $J = 7,6$ Hz); 2,61 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,40 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 5,02 (2H; s); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,02 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 7,08 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,50 (1H; s); 7,56 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 7,64 (4H; s); 7,69 (1H; s); 7,71 (1H; s).
IR (KBr): 3120, 2936, 1615, 1584, 1512, 1464, 1414, 1327, 1248, 1159, 1125, 1069 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$: C; 64,10; H; 4,95; N; 11,96,
Encontrado: C; 64,18; H; 5,12; N; 11,98.

Ejemplo 5

1-(3{4-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxil]fenil}propil)-1H-1,2,3-triazol



Usando 4-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol (143 mg), 65% hidruro de sodio aceitoso (28 mg) y 4-(clorometil)-2-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol (212 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (232 mg).

p.f. 157 - 158°C.

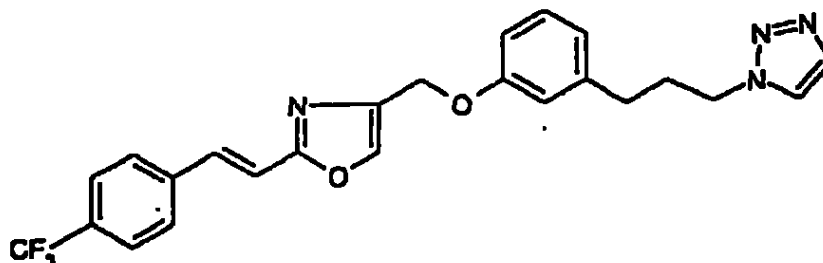
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,24 (2H; quintete; $J = 7,2$ Hz); 2,61 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 5,03 (2H; s); 6,94 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,02 (1H; d; $J = 16,4$ Hz); 7,11 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,52 (1H; s); 7,56 (1H; d; $J = 16,4$ Hz); 7,64 (4H; s); 7,69 (1H; s); 7,72 (1H; s).

IR (KBr): 3129, 3100, 2934, 1613, 1584, 1547, 1510, 1449, 1416, 1337, 1329, 1291, 1238, 1179, 1140, 1109, 1071, 1009 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$: C; 63,43; H; 4,66; N; 12,33, Encontrado: C; 63,21; H; 4,73; N; 12,26.

Ejemplo 6

1-(3-{3-{(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}propil)-1H-1,2,3-triazol



Usando 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol (123 mg), 65% hidruro de sodio aceitoso (24 mg) y 4-(clorometil)-2-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol (183 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (248 mg).

p.f. 115 - 116°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,26 (2H; quintete; $J = 7,2$ Hz); 2,64 (2H; t;

347
354

81

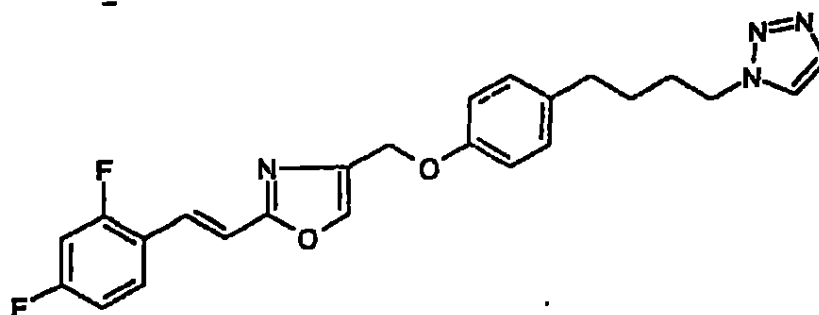
$J = 7,2 \text{ Hz}$); 4,39 (2H; t; $J = 7,2 \text{ Hz}$); 5,04 (2H; s); 6,77 - 6,91 (3H; m); 7,01 (1H; d; $J = 16,6 \text{ Hz}$); 7,25 (1H; t; $J = 8,4 \text{ Hz}$); 7,52 (1H; s); 7,56 (1H; d; $J = 16,6 \text{ Hz}$); 7,64 (4H; s); 7,71 (2H; s).

IR (KBr): 3140, 3050, 2940, 2860, 1610, 1599, 1586, 1487, 1451, 1415, 1327, 1262, 1169, 1125, 1113, 1069, 1017 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$: C, 63,43; H, 4,66; N, 12,33. Encontrado: C, 63,36; H, 4,73; N, 12,26.

Ejemplo 7

1-(4-[4-({2[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]butil)-1H-1,2,3-triazol



Usando 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol (152 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (28 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (188 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (254 mg).

p.f. 115 - 117°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,62 (2H; quintete; $J = 7,2 \text{ Hz}$); 1,94 (2H; quintete; $J = 7,5 \text{ Hz}$); 2,60 (2H; t; $J = 7,5 \text{ Hz}$); 4,39 (2H; t;

355

82

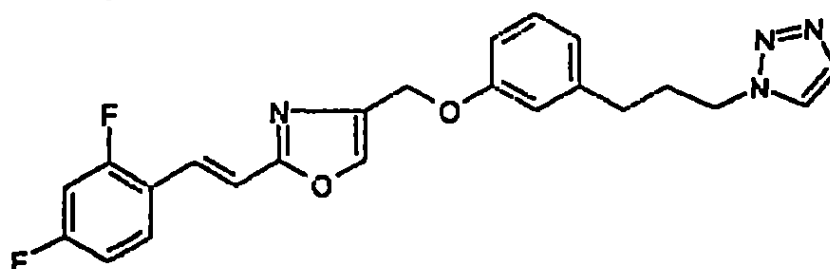
$J = 7,1 \text{ Hz}$); 5,01 (2H; s); 6,81 - 6,98 (2H; m); 6,91 (2H; d; $J = 8,6 \text{ Hz}$); 6,98 (1H; d; $J = 16,2 \text{ Hz}$); 7,07 (2H; d; $J = 8,6 \text{ Hz}$); 7,47 - 7,53 (1H; m); 7,50 (1H; s); 7,59 (1H; d; $J = 16,2 \text{ Hz}$); 7,67 (1H; s); 7,70 (1H; s).

IR (KBr): 3133, 2932, 2863, 1644, 1615, 1590, 1532, 1514, 1493, 1468, 1431, 1345, 1298, 1279, 1246, 1215, 1179, 1140, 1086, 1049, 1032 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$: C, 66,05; H, 5,08; N, 12,84, Encontrado: C, 66,03; H, 5,00; N, 13,03.

Ejemplo 8

1-{3-[3-({2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]propil}-1H-1,2,3-triazol



Usando 3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenol (143 mg), 65% hidruro de sodio aceitoso (28 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (188 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (257 mg).

p.f. 89 - 90°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,26 (2H; quintete; $J = 7, 3 \text{ biz}$); 2,64 (2H; t; $J = 7,4 \text{ Hz}$); 4,39 (2H; t; $J = 7,1 \text{ Hz}$); 5,03 (2H; s); 6,77

356

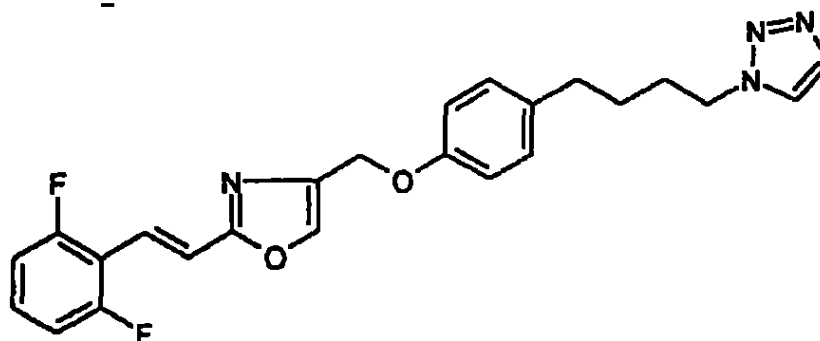
6,98 (5H; m); 6,98 (1H; d; $J = 16,8$ Hz); 7,24 (1H; t; $J = 7,6$ Hz); 7,47 - 7,60 (1H; m); 7,52 (1H; s); 7,59 (1H; d; $J = 16,8$ Hz); 7,68 (1H; s); 7,71 (1H; s).

IR (KBr): 3127, 3071, 2934, 2868, 1644, 1615, 1599, 1534, 1495, 1453, 1433, 1354, 1273, 1215, 1159, 1142, 1090, 1028 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$: C, 65,39; H, 4,77; N, 13,26, Encontrado: C, 65,32; H, 4,56; N, 13,34.

Ejemplo 9

[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-1,2,3-triazol



A una solución de 4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]fenol (217 mg) en DMF (4 ml), 65% hidruro de sodio aceitoso (41 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos, 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (281 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo, seguido por una agitación durante la noche a la temperatura ambiente. Se agregó agua bajo enfriamiento con hielo; el precipitado fue recolectado por la filtración y se lavó con agua después se disolvió en el

THF-acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y sol. salina y se secó sobre sulfato magnesio después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (348 mg) como cristales incoloros.

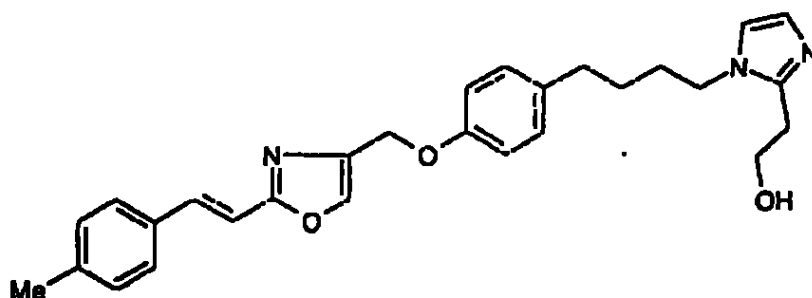
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,7 (2H; m); 1,85 - 2,05 (2H; m); 2,60 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 5,02 (2H; s); 6,92 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 6,94-(1H; d; $J = 17,4$ Hz); 6,85 7,35 (3H; m); 7,07 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,61 (1H; d; $J = 17,4$ Hz); 7,45 - 7,7 (3H; m).

IR (KBr): 1620, 1586, 1514, 1464, 1244, 1024, 999, 968, 783 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 66,05; H, 5,08; N, 12,84, Encontrado: C, 65,83; H, 5,06; N, 12,93.

Ejemplo 10

2-[1-[4-[4[[2-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



Usando 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (260 mg) y (E)-4-clorometil-2-[2-(4-metilfenil)etenil]oxazol (257 mg), la misma reacción como del Ejemplo 1 se llevó a cabo para

producir el compuesto del título (331 mg) como cristales incoloros.

p.f. 108-109°C.

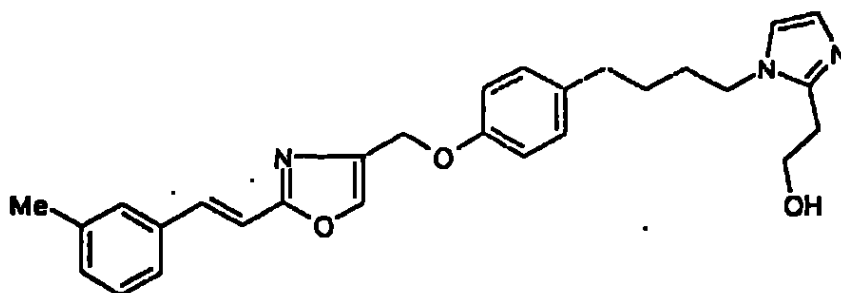
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,38 (3H; s); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,79 (2H; t; J = 5,6 Hz); 3,82 (2H; t; J = 6,8 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,6 Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 6,85 (2H; m); 6,89 (1H; d; J = 16,6 Hz); 6,92 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,19 (2H; d; J = 7,8 Hz); 7,43 (2H; d; J = 7,8 Hz); 7,51 (1H; d; J = 16,6 Hz); 7,64 (1H; s).

IR (KBr): 1510, 1240, 1055, 806 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₈H₂₁N₃O₃: C, 73,50, H, 6,83; N, 9,18, Encontrado: C, 73,36,; H, 6,66; N, 9,12.

Ejemplo 11

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(3-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



Usando 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (260 mg) y (E)-4-clorometil-2-[2-(3-metilfenil)etenil]oxazol (257 mg), la misma reacción como del Ejemplo 1 se llevó a cabo para producir el compuesto del título

359

86

(290 mg) como cristales incoloros.

p.f. 109 - 111°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,55 - 1,8 (4H; m); 2,38 (3H; s); 2,58 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,78 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 5,01 (2H; s); 6,80 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,92 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 6,92 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 6,93 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,1 - 7,2 (1H; m); 7,2 - 7,4 (3H; m); 7,51 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 7,65 (1H; s).

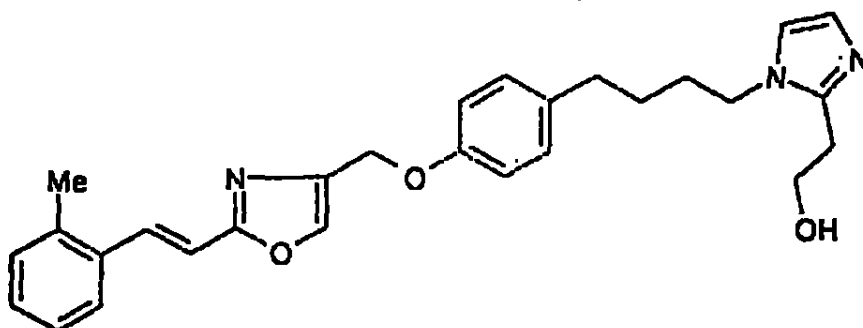
IR (KBr): 1514, 1460, 1250, 1051, 976, 828, 789 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 2,92; H, 6,86; N, 9,11,

Encontrado: C, 72,71; H, 6,74; N, 8,97.

Ejemplo 12

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



Usando 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (153 mg) y (E)-4-clorometil-2-[2-(2-metilfenil)etenil]oxazol (151 mg), la misma reacción como del Ejemplo 1 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (167 mg) como cristales incoloros.

360

p.f. 91 - 93°C (acetato etilo-hexano).

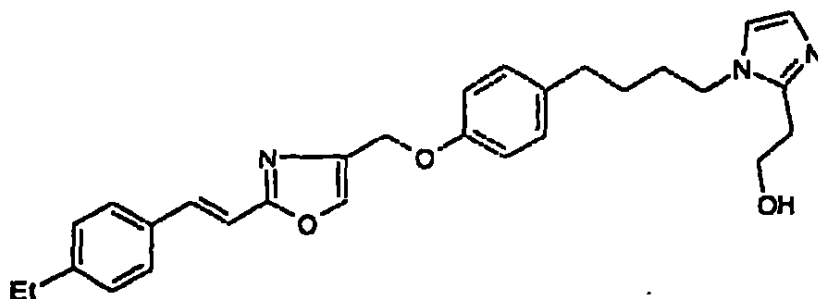
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,46 (3H; s); 2,59 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,79 (2H; t; J = 5,6 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,6 Hz); 5,02 (2H; s); 6,8 - 6,9 (3 H; m); 6,92 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,2 - 7,3 (3H; m); 7,55 - 7,65 (1H; m); 7,66 (1H; s); 7,79 (1H; d; J = 16,2 Hz).

IR (KBr): 1508, 1464, 1231, 1061, 1009, 862, 752 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₈H₃₁N₃O₃ · 0,2H₂O: C, 72,92; H, 6,86; N, 9,11, Encontrado: C, 72,98; H, 6,70; N, 9,23.

Ejemplo 13

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-etilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxilfenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



A una solución de 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (260 mg) en DMF (4 ml), 60% de hidruro de sodio aceitoso (44 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación en la temperatura ambiente durante 30 minutos, (E)-4-clorometil-2-[2-(4-etilfenil)etenil]oxazol (272 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar toda la noche a

361

la temperatura ambiente, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. El precipitado fue recolectado por la filtración y fue lavado con agua. El precipitado se disolvió en el acetato de etilo y se secó (sulfato de magnesio) después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (297 mg) como cristales incoloros.

p.f. 94 - 95°C.

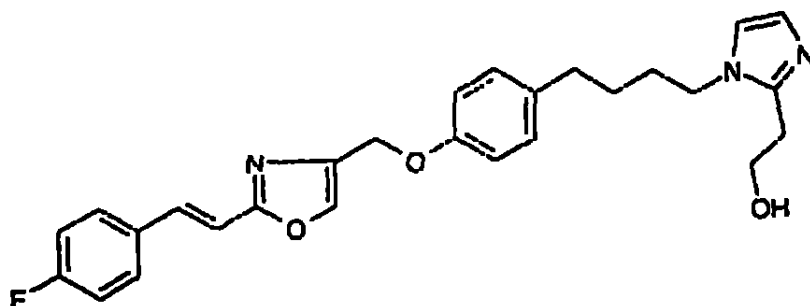
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (3H; t; J = 7,4 Hz); 1,5 - 1,85 (4H; m); 2,59 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,67 (2H; g; J = 7,4 Hz); 2,79 (2H; t; J = 5,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,04 (2H; t; J = 5,4); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (3H; m); 6,92 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,2 - 7,3 (2H; m); 7,4 - 7,5 (2H; m); 7,53 (1H; d; J = 17,2 Hz); 7,65 (1H; s).

IR (KBr): 1508, 1462, 1231, 1181, 1061, 1007, 864, 833 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₉H₂₃N₃O₃: C, 73,86; H, 7,05; N, 8,91, Encontrado: C, 73,73,; H, 6,79; N, 8,76.

Ejemplo 14

2-(1-{4-[4-{2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]butil}-1H-imidazol-2-il)-1-etanol



Usando 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (391 mg), 65% hidruro de sodio aceitoso (60 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (375 mg), la misma reacción como el Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (583 mg).

p.f. 130 - 132°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,56 - 1,84 (4H; m); 2,10 - 2,90 (1H; br); 2,58 (2H; t; J = 7,1 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,5 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,1 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,5 Hz); 5,01 (2H; s); 6,80 - 6,94 (5H; m); 7,04 - 7,13 (4H; m); 7,46 - 7,55 (3H; m); 7,65 (1H; s).

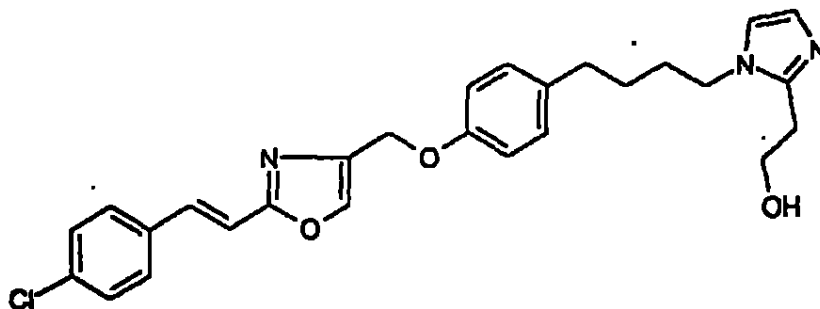
IR (KBr): 3150, 3113, 3048, 2936, 2861, 1642, 1599, 1582, 1532, 1512, 1464, 1422, 1399, 1375, 1337, 1302, 1277, 1246, 1229, 1209, 1177, 1159, 1148, 1105, 1051, 1001 cm⁻¹.

Análisis calc. para C₂₇H₂₈N₂O₃F: C, 70,26; H, 6,11; N, 9,10,

Encontrado: C, 70,15; H, 6,06; N, 9,35

Ejemplo 15

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



A una solución de 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-

37
363

11]butil]fenol (130 mg) en DMF (4 ml), 60% de hidruro de sodio aceitoso (22 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, (E)-4-clorometil2-[2-(4-clorofenil)etenil]oxazol (140 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, a la temperatura ambiente de noche, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua, y se disolvió en una mezcla de acetato de etilo-THF. Esta solución fue secada sobre sulfato de magnesio después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado del metanol-acetato de etilo-dietil éter para producir el compuesto del título (168 mg) como cristales incoloros.

p.f. 127 128°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,4 Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (5H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,35 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,46 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,4 - 7,55 (1H; m); 7,66 (1H; s).

IR (KBr): 1514, 1474, 1341, 1264, 1246, 1076, 966, 814 cm⁻¹.

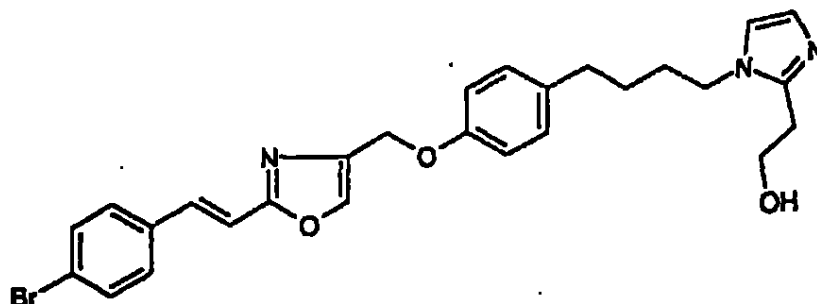
Anal. calc. para C₂₇H₂₈Cl₂NO₃: C, 67,85; H, 5,90; N, 8,79.

Encontrado: C, 67,85; H, 5,72; N, 9,09.

Ejemplo 16

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2(4-bromofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol

364



A una solución de 2-(1H-imidazol-2-il)-etanol (449 mg) en DMF (10 ml), 60% hidruro de sodio aceitoso (176, mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos, 4-[[4-(4-iodobutyl)fenoxi)metil]-2-[(E)-2-(4-bromofenil)etenil]-1,3-oxazol (2,15 g) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar toda la noche a la temperatura ambiente, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio después de lo cual fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (2,09 g) como un cristal amarillo pálido.

p.f. 149 - 150°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,55 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,6 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,6 Hz); 5,01 (2H; s); 6,91 (2H; d; J = 8,8 Hz); 6,92 (1H; d; J = 16,3 Hz); 6,8 - 7,0 (2H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,38 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,47 (1H; d; J = 16,3 Hz); 7,52

365

92

(2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,66 (1H; s).

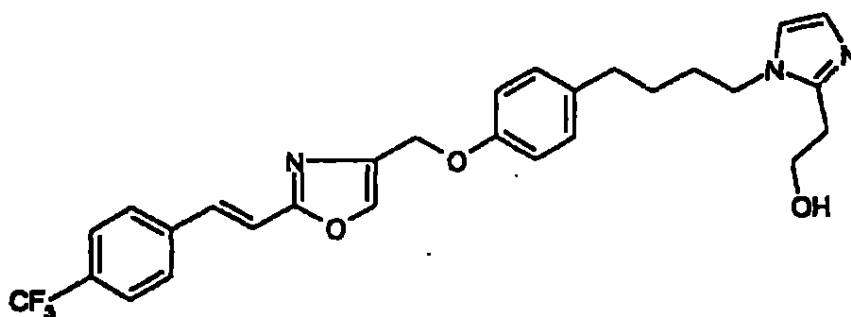
IR (KBr): 1514, 1487, 1254, 1055, 972, 826, 814 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C, 62,07; H, 5,40; N, 8,04,

Encontrado: C, 61,82; H, 5,26; N, 7,90.

Ejemplo 17

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]oxazol-4-il]metoxifenil]butil-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



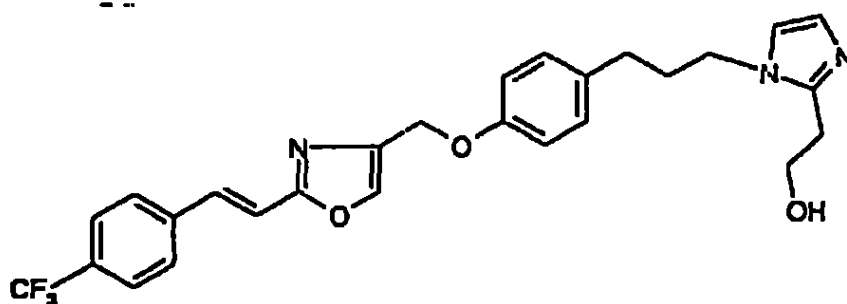
En una atmósfera del argón, se agregó DMF (4 ml) a una mezcla de 65% de hidruro de sodio (40,6 mg) y 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (260 mg) a 0°C. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó cloruro de [2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]oxazol-4-il]metilo (316 mg) a 0°C, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 15 horas. Después que el agua fue agregada a la mezcla de reacción, el cristal precipitado fue recolectado por filtración, lavado con agua e isopropil éter después que fue recristalizado de acetona-hexano para producir el compuesto del título (393 mg) como agujas amarillas pálidas.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,56 - 1,74 (4H; m); 2,59 (2H; t; $J = 6,6$ Hz); 2,78 (2H; t; $J = 5,4$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 6,8$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,4$ Hz); 5,02 (2H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,81 (1H; d; $J = 1,6$ Hz); 6,90 - 6,95 (4H; m); 7,02 (2H; d; $J = 16,2$ Hz); 7,52 - 7,69 (6H; m).

IR (KBr): 1512, 1323, 1244. 1175, 1132, 1113, 1067, 1055 cm^{-1} .

Ejemplo 18

2-[1-[3-[4-[2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]oxazol-4-il]metoxifenil]propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



Usando 65% de hidruro de sodio (40,6 mg), 4-[3-[2-(hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]propil]fenol (246 mg) y cloruro de [2-[(E)-2-(4-trifluorometilfenil)etenil]oxazol-4-il]metil (316 mg), la misma reacción como el Ejemplo 17 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (330 mg) como agujas incoloras.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,01 - 2,08 (2H; m); 2,60 (2H; t; $J = 7,8$ Hz); 2,74 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 3,83 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 5,03 (2H; s); 6,84 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,96 - 7,12 (6H; m); 7,52 - 7,70 (6H; m).

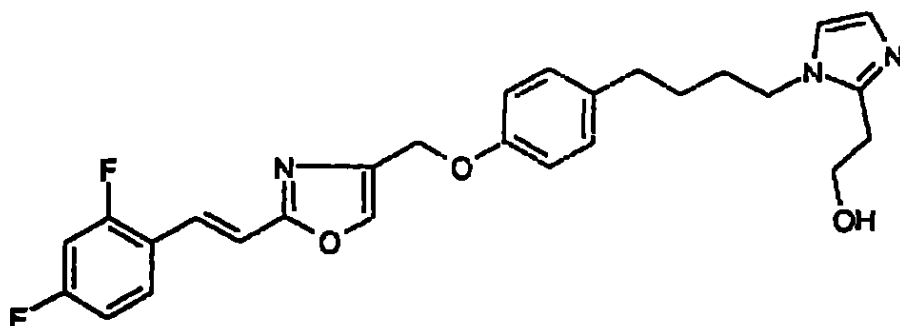
378
367

94

IR (KBr): 1512; 1327; 1246; 1173; 1125; 1069; 1017; 826 cm^{-1} .

Ejemplo 19

2-[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



A una solución de 4-(4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]butil]fenol (260 mg) en DMF (4 ml), 60% hidruro de sodio aceitoso (44 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, (E)-4-clorometil-2-[2-(2,4-difluorofenil)etenil]oxazol (281 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 días, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. El precipitado fue recolectado por la filtración y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo-THF y se secó sobre sulfato de magnesio después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (275 mg) como cristales amarillo pálido. p.f. 93 - 95°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,55 - 1,85 (4H; m); 2,58 (2H; t; $J = 7,0 \text{ Hz}$);

37A
368

95

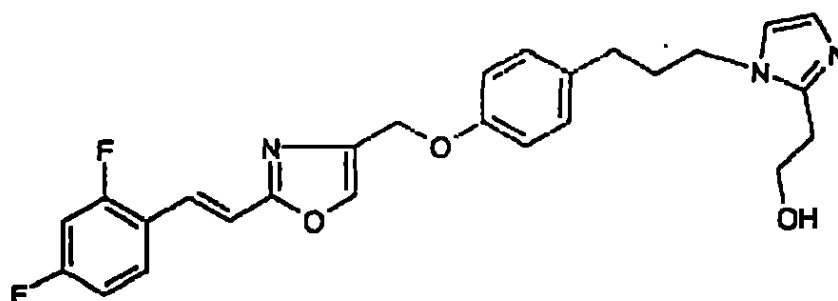
2,78 (2H; t; J = 5,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,4 Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (6H; m); 6,98 (1H; d; J = 16,3 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,5 - 7,6 (1H; m); 7,59 (1H; d; J = 16,3 Hz); 7,67 (1H; s).

IR (KBr): 1611; 1508; 1277; 1231; 1140; 1103; 1063; 970; 860 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 67,38; H, 5,70; N, 8,73, Encontrado: C, 67,24; H, 5,74; N, 8,55.

Ejemplo 20

2-[1-[3-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



A una solución de 4-[4-[2-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il]propil]fenol (246 mg) en DMF (4 ml), 60% de hidruro de sodio aceitoso (44 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos, (E)-4-clorometil-2-[2-(2,4-difluorofenil)etenil]oxazol (281 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación toda la noche a la temperatura ambiente, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. El precipitado fue recolectado por

37
369

96

filtración y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en el acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado del acetato de etilo-dietil éter-hexano para producir el compuesto del título (272 mg) como cristales incoloros.

p.f. 94 - 96°C.

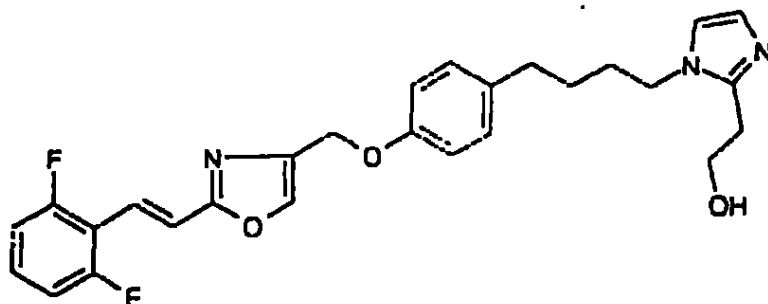
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,95 - 2,15 (2H; m); 2,5 - 2,65 (2H; m); 2,65-2,8 (2H; m); 3,75 - 3,9 (2H; m); 3,95 - 4,1 (2H; m); 5,02 (2H; s); 6,8 - 7,15 (9H; m); 7,45 - 7,7 (3H; m).

IR(KBr): 1609, 1512, 1277, 1231, 1140, 1061, 1020, 974, 860 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ o $0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 6,06; H, 5,50; N, 8,89, Encontrado: C, 66,13; H, 5,38; N, 8,55.

Ejemplo 21

2-[1-[3-[4-[[2[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]propil]-1H-imidazol-2-il]-1-etanol



Usando 2-(2-hidroxietil)-1-[4-(4-hidroxifenil)butil]imidazol (260 mg), 60% de hidruro de sodio aceitoso (41 mg) y (E)-4-clorometil-2-[2-(2,6-

373
370

97

difluorofenil)etenil]oxazol (281 mg), la misma reacción como del Ejemplo 19 fue realizada para producir el compuesto del título (359 mg) como cristales incoloros.

p.f. 106 - 107°C.

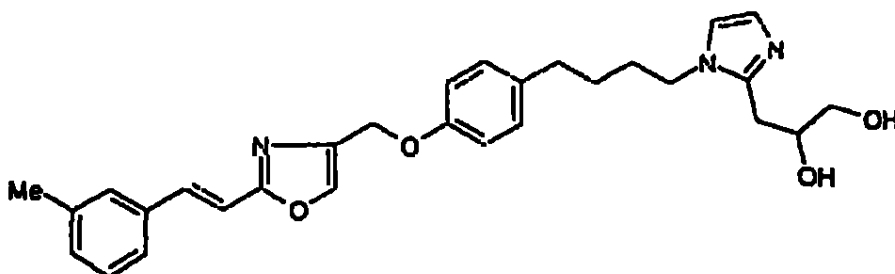
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,6 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,6 Hz); 5,02 (2H; s); 6,8 - 7,0 (6H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,2 - 7,35 (2H; m); 7,61 (1H; d; J = 16,8 Hz); 7,68 (1H; s).

IR (KBr): 1618, 1516, 1472, 1456, 1246, 1065, 1001, 974, 789 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₇H₂₇F₂N₃O₃: C, 67,63; H, 5,68; N, 8,76, Encontrado: C, 67,78; H, 5,57; N, 9,01.

Ejemplo 22

3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(3-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



Usando 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (154 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (21 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(3-metilfenil)etenil]-1,3-oxazol (131 mg), la misma reacción como la del Ejemplo 2 se llevó a

~~371~~
371

cabo para producir el compuesto del título (156 mg).

p.f. 102 - 104°C.

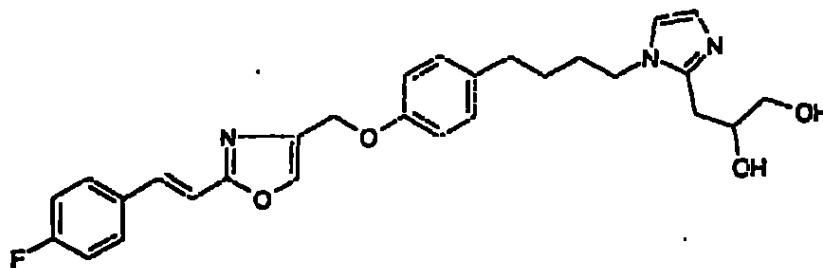
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,52 1,82 (4H; m); 2,39 (3H; s); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,77 (1H; d; $J = 5,0$ Hz); 2,78 (1H; d; $J = 6,8$ Hz); 3,64 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,76 (1H; dd; $J = 4,2$ Hz; 11,2 Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,12 - 4,24 (1H; m); 5,02 (2H; s); 6,80 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,92 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,93 (1H; d; $J = 16,2$ Hz); 6,93-(1H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,08 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,13 - 7,39 (4H; m); 7,52 (1H; d; $J = 16,2$ Hz); 7,66 (1H; s).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3112, 3029, 2934, 2865, 1645, 1609, 1584, 1510, 1491, 1462, 1379, 1350, 1242, 1177, 1150, 1123, 1100, 1026 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 70,14; H, 6,90; N, 8,46, Encontrado: C, 70,39; H, 6,63; N, 8,51.

Ejemplo 23

3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil)butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



Usando 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (291 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (39

372

mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (250 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se realizó para producir el compuesto del título (347 mg).

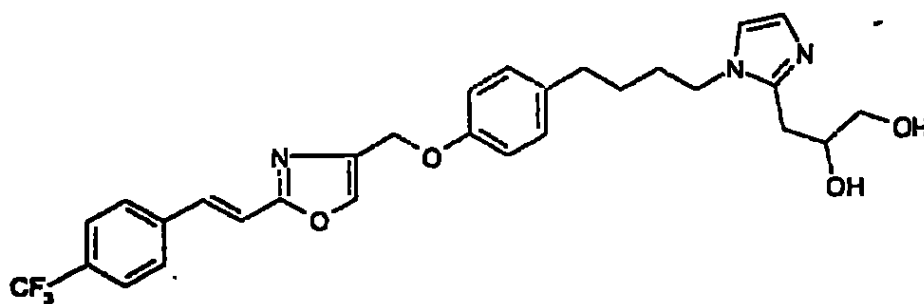
p.f. 114 - 116°C.

¹H-RMN (CDCl₃). δ: 1,52-1,83 (4H; m); 2,59 (2H; t; J = 7,2 Hz); 2,76 (1H; d; J = 5,2 Hz); 2,77 (1H; d; J = 7,0 Hz); 3,64 (1H; dd; J = 4,8 Hz; 11,4 Hz); 3,76 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 6,8 Hz); 4,12 4,24 (1H; m); 5,01 (2H; s); 6,80 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,86 (1H; d; J = 16,8 Hz); 6,92 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,93 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,09 (2H; d; J = 8,7 Hz); 7,46 - 7,56 (3H; m); 7,66 (1H; s). IR (KBr): 3500 - 3200, 3152, 3104, 3044, 2940, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1495, 1462, 1422, 1400, 1339, 1300, 1246, 1177, 1159, 1098, 1047 cm⁻¹.

Análisis calc. para C₃₁H₂₉N₃O₄F: C, 68,42; H, 6,15; N, 8,55, Encontrado: C, 68,16; H, 5,98; N, 8,46.

Ejemplo 24

3-[1(4-{4-[(2-{(E)-2-[4(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil)butil)-1H-imidazol-2-il]-1,2-propandiol



320
373

100

Usando 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (204 mg), 65% de hidruro de sodio aceitosos (28 mg) y 4-(clorometil)-2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol (212 mg), la misma reacción como el Ejemplo 2 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (285 mg).

p.f. 142 - 143°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,53 - 1,82 (4H; m); 2,59 (2H; t; J = 7,1 Hz); 2,76 (1H; d; J = 5,0 Hz); 2,77 (1H; d; J = 7,0 Hz); 3,64 (1H; dd; J = 4,8 Hz; 11,4 Hz); 3,76 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,4 Hz); 3,83 (2H; t; J = 6,8 Hz); 4,12 4,24 (1H; m); 5,02 (2H; s); 6,81 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,92 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,93 (2H; d; J = 8,8 Hz); 6,95 (1H; d; J = 16,4 Hz); 7,08 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,56 (1H; d; J = 16,4 Hz); 7,64 (4H; s); 7,70 (1H; s).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3148, 3071, 2936, 2867, 1642, 1615, 1582, 1510, 1491, 1466, 1416, 1397, 1323, 1246, 1173, 1138, 1117, 1067, 1046, 1017 cm⁻¹.

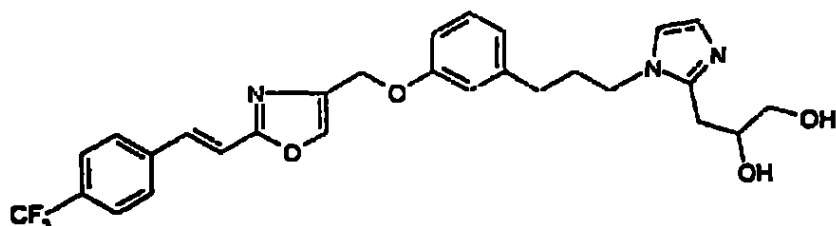
Análisis calc. para C₂₉H₃₀N₂O₄F₃: C, 64,32; H, 5,58; N, 7,76, Encontrado: C, 64,26; H, 5,70; N, 7,62.

Ejemplo 25

3-[1-(3-{3-[(2-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]propil)-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol

377
374

101



Usando 3-(1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (194 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (28 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)-1,3-oxazol (212 mg), la misma reacción como Ejemplo 2 se realizó para producir el compuesto del título (255 mg).

p.f. 102 - 104°C.

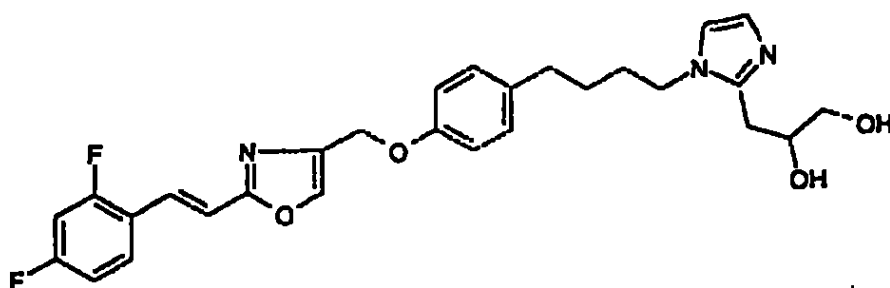
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,08 (2H; quintete; $J = 7,0$ Hz); 2,62 (2H; el t; $J = 7,4$ Hz); 2,72 (1H; d; $J = 4,8$ Hz); 2,73 (1H; d; $J = 7,6$ Hz); 3,63 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,4 Hz); 3,74 (1H; dd; $J = 4,2$ Hz; 11,4 Hz); 3,83 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 4,13 - 4,24 (1H; m); 5,03 (2H; s); 6,77 - 6,91 (3 H; m); 6,84 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,94 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,64 (4H, s), 7,71 (1H, s).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3108, 3056, 2932, 2867, 1613, 1599, 1586, 1534, 1489, 1451, 1416, 1325, 1260, 1167, 1125, 1069, 1030, 1017 cm^{-1} .

Anal calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$: C, 63,75; H, 5,35; N, 7,97, Encontrado: C, 63,60; H, 5,32; N, 7,88,

Ejemplo 26

3-(1-{4-[4-({2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il}metoxi)fenil]butil}-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



Usando 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (204 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (28 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (188 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se realizó para producir el compuesto del título (223 mg).

p.f. 126 - 128°C.

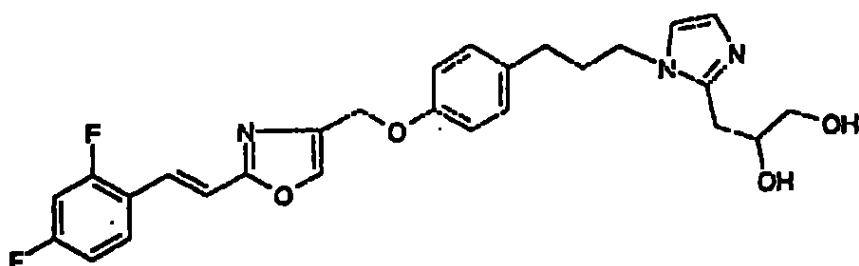
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,52-1,81 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 6,9 Hz); 2,77 (2H; d; J = 5,4 Hz); 3,63 (1H; dd; J = 4,8 Hz; 11,4 Hz); 3,75 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,10 - 4,24 (1H; m); 5,01 (2H; s); 6,76 - 7,02 (7H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,48 - 7,51 (1H; m); 7,59 (1H; d; J = 16,6 Hz); 7,67 (1H; s).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3106, 3073, 3032, 2934, 2865, 1644, 1613, 1593, 1532, 1512, 1495, 1462, 1431, 1354, 1298, 1275, 1244, 1177, 1142, 1090, 1028 cm⁻¹.

Análisis calc. para C₂₈H₂₇N₃O₄F₂: C, 66,00; H, 5,74; N, 8,25, Encontrado: C, 65,89; H, 5,94; N, 8,37,

Ejemplo 27

3-(1-{3-[3-({2-[(E)-2-(2,4difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il)metoxi]fenil}propil)-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol



Usando 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (203 mg), 65% de hidruro de sodio aceitoso (29 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (197 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se realizó para producir el compuesto del título (220 mg).

p.f. 92 - 94°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,08 (2H; quintete; J = 7,2 Hz); 2,62 (2H; t; J = 7,3 Hz); 2,73 (1H; d; J = 5,0 Hz); 2,74 (1H; d; J = 7,0 Hz); 3,63 (1H; dd; J = 4,8 Hz; 11,2 Hz); 3,74 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,2 Hz); 3,83 (2H; t; J = 7,4 Hz); 4,14 - 4,24 (1H; m); 5,02 (2H; s); 6,76 - 6,98 (5H; m); 6,84 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,93 (1H; d; J = 1,4 Hz); 6,98 (1H; d; J = 16,4 Hz); 7,25 (1H; t; J = 7,9 Hz); 7,48 - 7,61 (1H; m); 7,60 (1H; d; J = 16,4 Hz); 7,69 (1H; s).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3106, 3067, 3042, 2938, 2872, 1644, 1613, 1599, 1534, 1495, 1453, 1431, 1379, 1354, 1275, 1155, 1142,

390
377

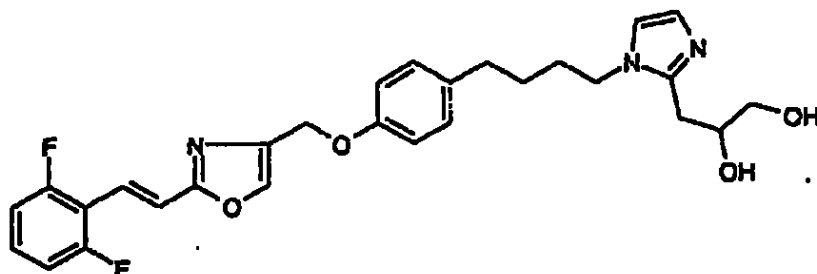
1123, 1090, 1028 cm^{-1} .

Análisis calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$: C, 65,44; H, 5,49; N, 8,48,

Encontrado: C, 65,39; H, 5,32; N, 8,62.

Ejemplo 28

3-[1-[4-[4-[(2-[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propandiol



Usando 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (142 mg), 60% hidruro de sodio aceitoso (40 mg) y 4-(clorometil)-2-[(E)-2-(2,6-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (495 mg), la misma reacción como del Ejemplo 2 se realizó para producir el compuesto del título (395 mg) como cristales incoloros.

p.f. 123 - 125°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$); 2,7 - 2,8 (2H; m); 3,6 - 3,75 (2H; m); 3,83 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,1 - 4,25 (1H; m); 5,03 (2H; s); 6,8 7,0 (4H; m); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,2 - 7,3 (1H; m); 7,29 (1H; el d; $J = 16,8$ Hz); 7,61 (1H; d; $J = 16,8$ Hz); 7,69 (1H; s).

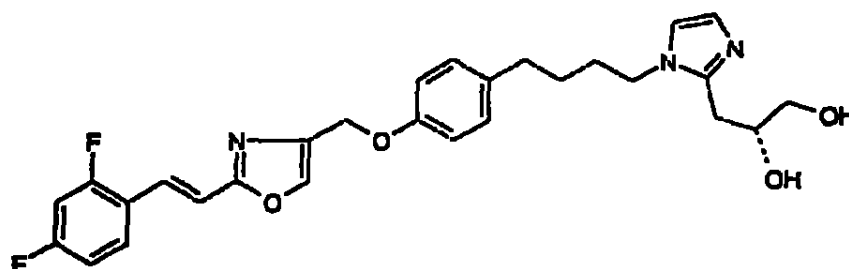
IR (KBr): 1620, 1508, 1458, 1236, 1051, 1001, 789 cm^{-1} .

384
378

Anal. calc. para $C_{28}H_{29}F_2N_3O_4$: C, 66,00; H, 5,74; N, 8,25,
Encontrado: C, 65,71; H, 5,78; N, 8,09.

Ejemplo 29

(2R)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propandiol



A una solución de (2R)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (127 mg) en DMF (4 ml), 60% de hidruro de sodio aceitoso (37 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar en la temperatura ambiente durante 30 minutos, 4-[[4-(4-iodobutil)fenoxi]metil]-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (485 mg) se agregó bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó agua bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de THF-acetato de etilo y se lavó con agua y sol. salina y se secó sobre sulfato de magnesio después se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol = 10:1) después fue recristalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (262 mg) como cristales incoloros.

392
379

p.f. 104-106°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,7 2,8 (2H; m); 3,55 - 3,75 (2H; m); 3,79 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,1 4,2 (1H; m); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,1 (5H; m); 6,92 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,5 - 7,6 (1H; m); 7,59 (1H; d; $J = 16,2$ Hz); 7,67 (1H; s).

IR (KBr): 1507; 1472; 1273; 1235; 1140; 1092; 966; 858 cm^{-1} .

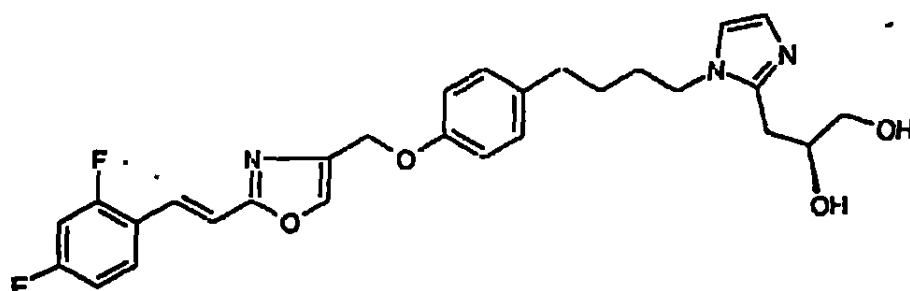
Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66,00; H, 5,74; N, 8,25.

Encontrado: C, 65,69; H, 5,82; N, 8,06.

$[\alpha]^{25}_D = +4,2^\circ$ ($c = 1,0$, metanol).

Ejemplo 30

(2S)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propandiol



Usando (2S)-3-(1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol, 60% de hidruro de sodio aceitoso (50 mg) y 4-[[4-(4-iodobutil)fenoxi]metil]-2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-1,3-oxazol (415 mg), la misma reacción como del Ejemplo 29 se realizó para producir el compuesto del título (219 mg) como cristales incoloros.

383
380

p.f. 106 - 108°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 6,8 Hz); 2,7 - 2,8 (2H; m); 3,6 - 3,75 (2H; m); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,1 - 4,2 (1H; m); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,1 (5H; m); 6,89 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,5 - 7,6 (1H; m); 7,59 (1H; d; J = 16,4 Hz); 7,67 (1H; s).

IR (KBr): 1615; 1512; 1497; 1273; 1246; 1229; 1140; 1094; 1046; 966; 847 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₁H₂₃F₃N₃O₄: C, 66,00; H, 5,74; N, 8,25. Encontrado: C, 65,75; H, 5,60; N, 8,12.

[α]_D²⁵ = -3,5° (c = 1,0, metanol).

Ejemplo de preparación 1 (cantidad por tableta)

(1)	Compuesto obtenido en Ejemplo 4	10,0 mg
(2)	Lactosa	60,0 mg
(3)	Almidón de maíz	35,0 mg
(4)	Gelatina	3,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg

Una mezcla de 10,0 mg del compuesto que se obtuvo en Ejemplo 4, 60,0 mg de lactosa, y 35,0 mg de almidón de maíz fueron granulados a través de un filtro de 1 mm de malla usando 0,03 ml de una solución acuosa 10% en peso de gelatina (3,0 mg de gelatina) después que los gránulos fueron secados en 40°C y se filtraron de nuevo. Los gránulos obtenidos se mezclaron con 2,0 mg de estearato de magnesio y fueron comprimidos. Las tabletas del núcleo obtenidas fueron recubiertas con un

381

recubrimiento de azúcar que comprende una suspensión de sacarosa, dióxido de titanio, talco, y goma árabe y se pulió con cera de abejas para producir las tabletas recubiertas de azúcar.

Ejemplo de preparación 2 (dosis por tableta)

- | | | |
|-----|---------------------------------|---------|
| (1) | Compuesto obtenido en Ejemplo 4 | 10,0 mg |
| (2) | Lactosa | 70,0 mg |
| (3) | Almidón de maíz | 50,0 mg |
| (4) | Almidón soluble | 7,0 mg |
| (5) | Estearato de magnesio | 3,0 mg |

10,0 mg del compuesto obtenido en Ejemplo 4 y 3,0 mg de estearato de magnesio fueron granulados usando 0,07 ml de una solución acuosa de almidón solubilizado (7,0 mg de almidón solubilizado) después que estos gránulos fueron secados y mezclados con 70,0 mg de lactosa y 50,0 mg de almidón de maíz. Esta mezcla fue comprimida para producir las tabletas.

En los siguientes Ejemplos de prueba, los números de compuestos indican correspondientes números de ejemplo (por ejemplo, el compuesto de ejemplo 2 indica el Compuesto 2).

Ejemplo de prueba 1

Supresión de fosforilación de tirosina en células de cáncer de pecho humano

500 µl de suspensión de células de cáncer de pecho humano de línea celular MCF-7 (300.000 células) se sembraron en una placa de 24 hendiduras, y se cultivaron a 37°C en la presencia

382

de 5% de anhídrido carbónico. En el siguiente día, 250 μ l de una solución de prueba se agregó a los compuestos. Después de 2 horas, 250 μ l de una solución de heregulina, preparada a una concentración final de 0,8 μ g/ml, se agregó. Después de 5 minutos, la solución amortiguadora para la lysis celular fue agregada para detener la reacción y produce una solución del lisado celular. Después de este lisado de célula la solución que se sometió a esta proteína fue sometida a la electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida para separar la proteína, en el gel, se transfirió a un filtro de nylon. La proteína en el gel se manchó en un filtro de nylon. Este filtro se hizo reaccionar con un anticuerpo de anti-fosfotirosina; la parte conteniendo la fosfotirosina en el filtro fue laminada usando el método ECL para fotosensibilizar la película de Rayos X. La cantidad de fotosensibilización de película fue usada determinado un analizador de la imagen. Tomando como 100% la cantidad de fosforilación de la tirosina HER2 en el grupo heregulina, la proporción de la cantidad de fosforilación de la tirosina HER2 en cada grupo receptor una solución del compuesto de prueba a cada concentración fue determinada, y la concentración del compuesto de prueba exigió lograr 50% de supresión por compuesto de prueba de la cantidad de fosforilación de tirosina HER2 (valor IC_{50}) fue calculado.

Los resultados se ilustran en Tabla 1.

Este hallazgo demostró que el compuesto de la presente

296
383

invención inhibe potentemente la reacción del fosforilación del residuo de tirosina de la proteína del receptor causada por la activación de la quinasa tirosina de receptor debido al estímulo de factor de crecimiento por estímulo de células de cáncer de pecho humanas por factor de crecimiento de heregulina.

Tabla 1

		inhibición de fosforilación de HER2	
Número de ejemplo		intracelular	
(número de compuesto)		MCF - 7 (IC ₅₀ : µM)	
2	1,9		
3	0,18		
4	0,10		
6	1,2		
11	1,1		
20	1,5		
22	1,9		
26	0,92		

Ejemplo de prueba 2

Acción inhibitoria de crecimiento celular de cáncer de pecho línea celular BT-474 in vitro

100 µl (1.000 células) de suspensión celular de cáncer de pecho humano línea celular BT-474 fue sembrado a una microplaca de 96-hendiduras y se cultivó a 37°C en la presencia de 5% anhídrido carbónico. En el siguiente día, 100 µl de una solución

de cada compuesto de prueba, previamente diluida 2 veces con una solución de heregulina ajustada a una concentración final de 0,04 µg/ml, se agregó, y las células fueron cultivadas durante 5 días. Después que el medio de cultivo que contiene el compuesto de prueba fue eliminado, las células fueron lavadas y dispuestas con 5% ácido tricloroacético después que una solución 0,4% (p/v) de pigmento SRB (disuelto en 1% ácido acético) fue agregado para manchar las células (Skehan y col., "Journal of the National Cancer Institute", Vol. 82, pág. 1107 - 1112, 1990). Después que la solución de pigmento fue alejada y la placa se lavó con solución 1% ácido acético, 100 µl de un extractante (10 mM solución amort. Tris) fue agregado para disolver el pigmento; la absorción fue medida en una longitud de onda de absorción de 550 nm para cuantificar la cantidad de células como contenido de proteína. Tomando como 100% la absorción para el grupo de control el cual no recibió ninguna solución de compuesto de prueba, la proporción de contenido de proteína residual de cada grupo de tratamiento se determinó, y la concentración de compuesto requerida para lograr 50% de supresión del contenido celular residual en relación al control (valor IC₅₀) fue calculado.

Los resultados se ilustran en Tabla 2.

El compuesto de la presente invención fue ilustrado por suprimir potentemente la proliferación de células del cáncer de pecho humano de la línea celular BT-474.

308
385

Tabla 2

Ejemplo número (número de compuesto)	Inhibición de crecimiento celular	
	BT-474	(IC ₅₀ : μM)
2	<0,05	
3	<0,05	
4	<0,05	
6	<0,05	
11	<0,05	
19	0,017	
20	<0,05	
22	<0,05	
26	<0,05	

Ejemplo de prueba 3

Efecto antiproliferación en el cáncer de pecho en ser vivo

5.000.000 de células de cáncer de pecho humano de línea celular BT-474 que se suspendieron en la solución de Matrigel y se trasplantaron subcutáneamente en el pecho de una hembra de ratón BALB/c desnudo (6 semanas de edad) (Freeman y col., "Proceedings of National Academy of Science", EE.UU., Vol. 87, pág. 6698 - 6702, 1990). Inmediatamente después del trasplante y a 7 días después del trasplante, 50 μl de dipropionato de estradiol (5 mg/mL de solución) se administró intramuscularmente en un cuarto posterior. A 14 días después del trasplante, diámetro del tumor fue medido, a 5 ratones por grupo,

386

uniformados con respecto al tamaño del tumor se usaron para el experimento. El compuesto de la presente invención (4, 6, 14, 17, 19, 20, 23, 24, 26) en una suspensión 5% de goma árabe (salina fisiológica) se administró oralmente a una dosis de 30 mg/kg dos veces diariamente durante 10 días. En el día de finalización de administración el diámetro del tumor fue medido, y el volumen del tumor fue calculado usando la ecuación ilustrada a continuación.

$$\text{Volumen del tumor} = \text{diámetro máximo} \times \text{diámetro mínimo} \times \text{diámetro mínimo} \times (1/2)$$

La relación del valor obtenida por resta del volumen de tumor en el día de la iniciación de administración respecto del volumen del tumor en el día después de la finalización de administración en el grupo de control que recibió una solución de goma árabe y el valor que se obtuvo sustrayendo el volumen del tumor el día de iniciación de administración respecto del volumen del tumor al día de finalización de administración en cada grupo de administración de droga se obtuvo como la relación de proliferación.

Los resultados se ilustran en Tabla 3.

El compuesto de la presente invención suprimió el crecimiento de las células de cáncer de pecho humano trasplantadas a los ratones desnudos. Además, los pesos de cuerpo de los ratones se midieron durante el período de prueba pero ninguna pérdida de peso del cuerpo asociada a la

290
387

administración del compuesto de la presente invención se observó.

Tabla 3

Ejemplo No.	
(Compuesto No.)	Relación de proliferación (%)
4	5
6	28
23	27
24	28
26	15

[Efecto de la invención]

Debido a que el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo posee actividad inhibitoria de quinasa tirosina y es de baja toxicidad, puede usarse para prevenir o tratar enfermedades dependientes de quinasa tirosina en los mamíferos. Las enfermedades dependientes de quinasa tirosina incluyen las enfermedades caracterizadas por la proliferación celular aumentada debido a la actividad anormal de enzima quinasa tirosina. Además, el Compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo específicamente inhibe la quinasa tirosina y por consiguiente también es útil como un agente terapéutico para suprimir el crecimiento de cáncer que expresa HER2, o agente preventivo para prevenir la transición del cáncer dependiente de hormona al cáncer independiente de hormona.

371
338

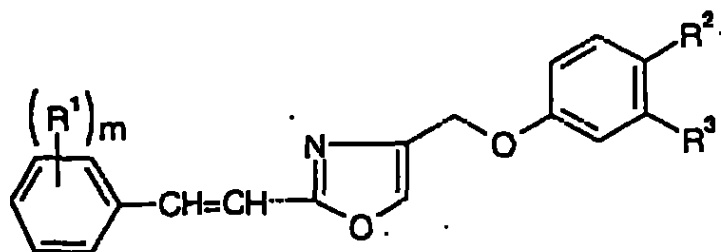
[Denominación del documento] Resumen

[Resumen]

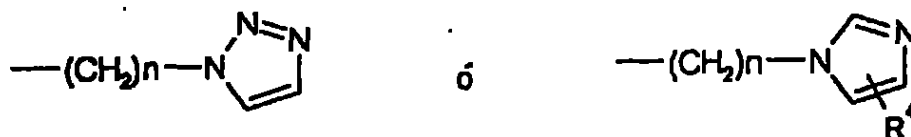
[Problemas] Proveer un compuesto heterocíclico que posee actividad de inhibición de quinasa tirosina y una composición farmacéutica que lo contiene.

[Medios para resolver los problemas]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde m es 1 ó 2, R¹ es un halógeno o un alquilo C₁₄, opcionalmente halogenado; uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo representado por la fórmula:



en donde n es 3 ó 4; R⁴ es un grupo alquilo C₁₄, sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo, o una sal del mismo.

[Figura seleccionada] Ninguna