

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 27671

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 0127671 0302227

Fecha (DD): 2001-04-06 17:32:18

Folios: 182

Tramite: 1 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3**

1 SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2 SOLICITANTE (71)

Nombre **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón

Dirección 1-1 Doshomachi 4 Chome
Chou-Ku Osaka-Shi Osaka 541-0045
Japón

Teléfono 546 09 70
E-mail clientes@camyp.com
Fax 249 40 70
Domicilio Osaka Japón

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre **Emilio FEFFRERO**

Dirección Carrera 4 No 72 35

Teléfono 347 36 11
E-mail caveller@caveller.com
Fax 217 92 11
Domicilio Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número 438 019 TP 31 929

4 INVENTOR(ES) (72)

Nombre 1 Akihiro TASAKA
2 Takenori HITAKA
3 Etsuya MATSUTANI

Dirección 1-9 20 102 Yamadahigashi 2
chome Suita-shi Osaka 565-0821
Dirección 2 1 22-302
Nakayamasatsukida 8-chome
Takarazuka-shi Hyogo 665-0871
Dirección 3-2 17 E506 Senriyama
Higashi Suita-shi Osaka 565-0842
Japón

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número

5 TITULO (54) **COMPUESTOS HETEROCICLICOS SU PRODUCCION Y UTILIZACION**

6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/41, 31/4192, 31/421

7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen JP	(32) Fecha 7 de Abril de 2000	(31) Número de Solicitud 106836/2000

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐

9 Comprobante de pago No 01 10,070 por \$ 356 640.00 Fecha 19 de Febrero de 2001
Comprobante de pago No 01 11,752 por \$ 100.000.00 Fecha 28 de Febrero de 2001

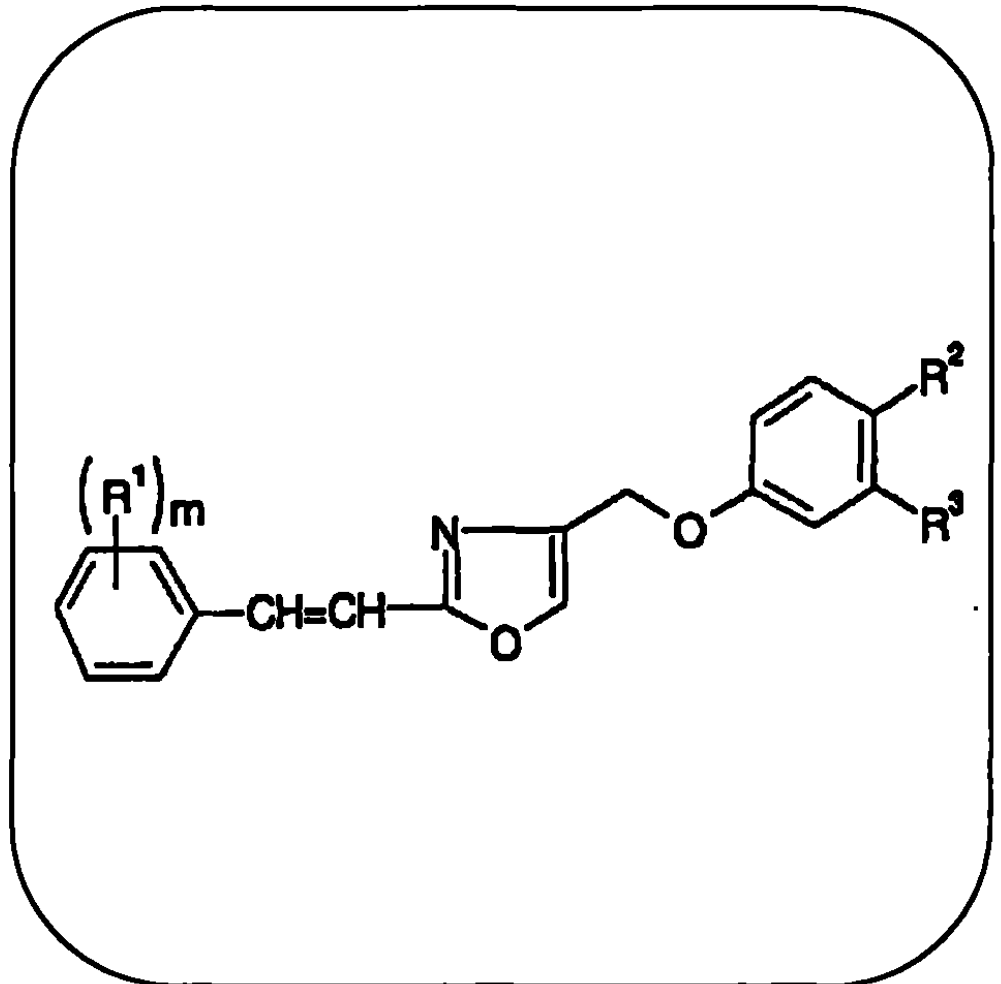
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, SU PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN

Campo técnico

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

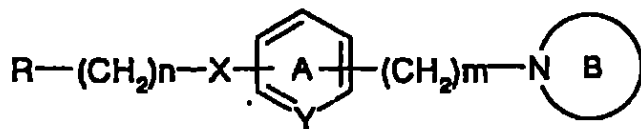
Los genes de factor de crecimiento y de receptor de factor de crecimiento, conocidos como protooncogenes, tienen un papel importante en la patología de los tumores humanos tales como el cáncer de pecho (Aronson y col., "Science", Vol. 254, pág. 1146 - 1153, 1991). Al tener homología al receptor de factor 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).

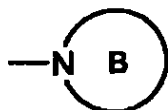
Un anticuerpo contra el HER2 en las demostraciones suprime la proliferación in vitro de células de cáncer (McKenzie y col., "Oncogene", Vol. 4, pág. 543 - 548, 1989); además, un anticuerpo monoclonal humano contra HER2 provee resultados alentadores en un estudio clínico en los pacientes de cáncer de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

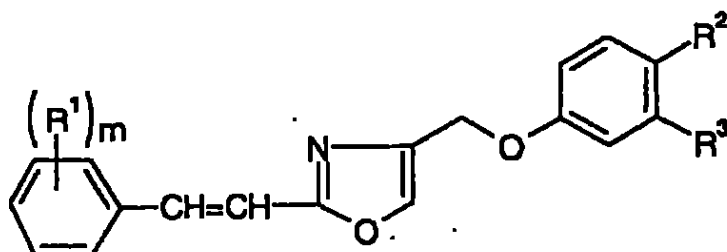


es un grupo azol aromático que puede ser sustituido; el Anillo A puede ser adicionalmente sustituido.

Y, 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 sea satisfactorio como medicamento farmacéutico.

Descripción de la invención

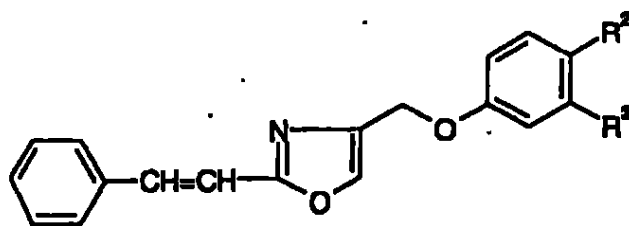
Los presentes inventores realizaron diversas investigaciones en compuestos heterocíclicos que poseen actividad que inhibe la quinasa tirosina y sean exitos s para sintetizar la primera vez un compuesto representado por la fórmula:



en donde n es de valor 1 ó 2; R¹ es un átomo halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, 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 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:



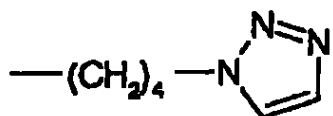
en donde los símbolos poseen las mismas definiciones como las indicadas precedentemente se sustituyen por un halógeno o un alquilo C₁₋₄, opcionalmente halogenado, o una sal del mismo, y se encontró que este Compuesto (I) o una sal del mismo inesperadamente posee una excelente actividad inhibidora de 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;

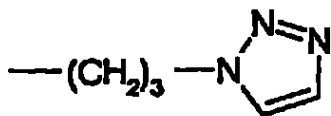
(2) Un compuesto tal como el definido en (1) precedentemente, en donde R^1 es fluoro o trifluorometilo, o una sal del mismo;

(3) Un compuesto como el definido en (1) precedentemente, en donde R^2 es un grupo representado por la fórmula:



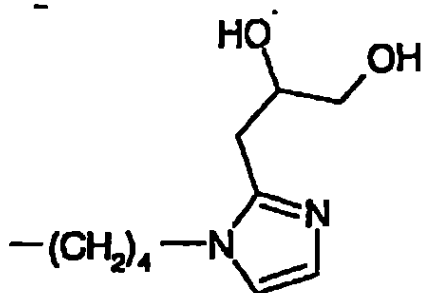
y R^3 es un átomo de hidrógeno; o

R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es un grupo representado por la fórmula:



o una sal del mismo;

(4) un compuesto como el definido en (1) precedentemente, en donde R^2 es un grupo representado por la fórmula:

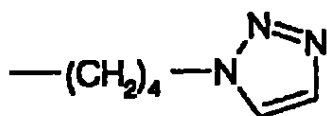


y R^3 es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo;

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

R^1 es 4-trifluorometilo;

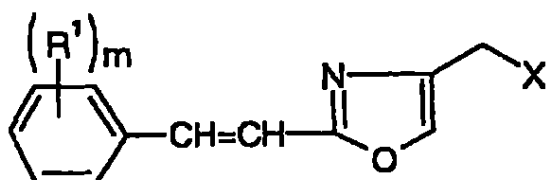
R² es un grupo representado por la fórmula:



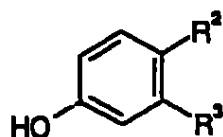
y R² es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo;

(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, 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;

(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:



8

7

7

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

(8) Una prodroga de un compuesto como el definido en (1) anteriormente;

(9) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo;

(10) Una composición farmacéutica como la definida en (9) precedentemente que es un inhibidor de quinasa de tirosina;

(11) Una composición farmacéutica como la definida en (9) precedentemente que es un agente para prevenir o tratar el cáncer;

(12) Una composición farmacéutica como la definida en (11) precedentemente, en donde el cáncer es cáncer de pecho o es cáncer de próstata;

(13) Una composición farmacéutica como la definido en (11) precedentemente, en donde el cáncer es cáncer pulmonar;

(14) Una composición farmacéutica que combina un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y otros agentes anticáncer;

(15) Una composición farmacéutica que combina un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y agentes terapéuticos hormonales;

(16) Una composición farmacéutica como la definido en (15) precedentemente, en donde el agente terapéutico hormonal es un

modulador-demodulador LH;

(17) Una composición farmacéutica como la definido en (16) precedentemente, en donde el modulador-demodulador de LH-RH es un antagonista de LH-RH;

(18) Una composición farmacéutica como la definida en (17) precedentemente, en donde el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal de la misma;

(19) Un método para inhibir quinasas tirosina el cual comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos;

(20) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos;

(21) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende combinar [1] administrar una cantidad efectiva de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos y [2] 1 a 3 seleccionados del grupo que consiste de (i) administrar una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos, (ii) administrar una cantidad efectiva de agentes terapéuticos hormonales a los mamíferos y (iii) terapia sin droga;

(22) Un método como el definido en (21) precedentemente en donde la terapia sin droga es la cirugía, quimioterapia hipertensiva,

terapia de gen, termoterapia, crioterapia, cauterización con láser y/o radioterapia;

(23) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos;

(24) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de agentes terapéuticos hormonales a los mamíferos;

(25) Un método como el definido en (24) precedentemente, en donde el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH;

(26) Un método como el definido en (25) precedentemente, en donde el modulador-demodulador de LH-RH es antagonista de LH-RH;

(27) Un método como el definido en (26) precedentemente, en donde el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal de la misma;

(28) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos antes de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia,

cauterización del láser y/o radioterapia;

(29) Un método para prevenir o tratar el cáncer el cual comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos después de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser, y/o radioterapia;

(30) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos antes de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia;

(31) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos antes de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia;

(32) Un método como el definido en (31) precedentemente, en donde el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH;

(33) Un método como el definido en (32) precedentemente, en

donde el modulador-demodulador de LH-RH es antagonista de LH-RH;
(34) Un método como el definido en (33) precedentemente, en donde el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal de la misma;

(35) Un método para prevenir o tratar el cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos después de la cirugía, quimi terapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia;

(36) Un método para prevenir o tratar cáncer que comprende administrar en combinación una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos después de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia;

(37) Un método como el definido en (36) precedentemente, en donde el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH;

(38) Un método como el definido en (37) precedentemente, en donde el modulador-demodulador de LH-RH es antagonista de LH-RH;

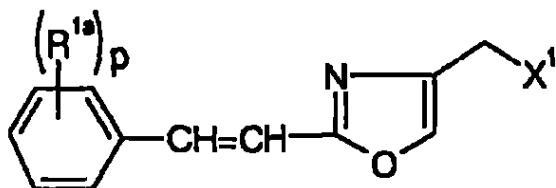
(39) Un método como el definido en (38) precedentemente, en donde el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal de la

misma;

(40) Una utilización de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo para preparar un inhibidor de quinasa tirosina;

(41) Una utilización de un compuesto como el definido en (1) precedentemente o una sal del mismo o una prodroga del mismo para preparar un agente para prevenir o tratar el cáncer;

(42) Un compuesto representado por la fórmula:



en donde R^{1a} es fluor o trifluorometilo, X^1 es un grupo de comienzo, y n posee valor 3 ó 4, o una sal del mismo;

(43) Un compuesto como el definido en (42) precedentemente, en donde X^1 es un átomo halógeno; y

(44) Una utilización de un compuesto como el definido en (42) precedentemente o una sal del mismo para preparar un compuesto como el definido en (1) precedentemente.

Con respecto a la fórmula precedente, el "átomo halógeno" representado por R^1 se ejemplifica por el fluoro, cloro, bromo, y iodo. En particular, se prefiere el fluoro.

El "halógeno" del "grupo alquilo C_{1-4} , opcionalmente halogenado" representado por R^1 es ejemplificado por fluor, cloro, bromo, y iodo. En particular, se prefiere el fluor.

El "grupo alquilo C_{1-3} ," del "grupo alquilo C_{1-3} , opcionalmente halogenado" representado por R^1 se ejemplifica por metilo y etilo, y se prefiere el metilo.

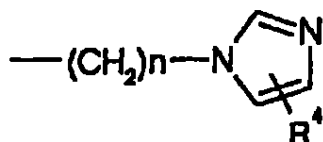
Dicho "grupo alquilo C_{1-3} ," puede tener 1 a 3, preferentemente 2 o 3, halógenos mencionados precedentemente en las posiciones posibles; cuando 2 o más de tales halógenos están presentes, los mismos pueden ser idénticos o diferentes.

Como los ejemplos específicos de dicho "grupo alquilo C_{1-3} , opcionalmente halogenado", se puede mencionar metilo, etilo, y trifluorometilo.

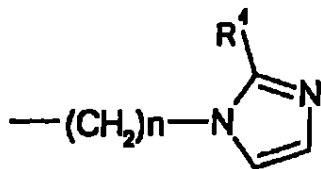
R^1 es preferentemente un átomo halógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , halogenado, y fluor y trifluorometilo son más preferibles.

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

El grupo representado por R^2 o R^3 para la fórmula:



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

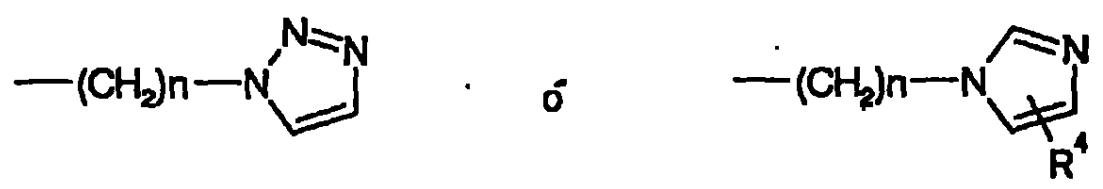


en donde R^4 tiene el mismo significado como el definido anteriormente.

Como los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₄" del "grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo" representados por R⁴, se puede mencionar metilo, etilo, propilo, is propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo. En particular, se prefiere etilo, propilo, etc.

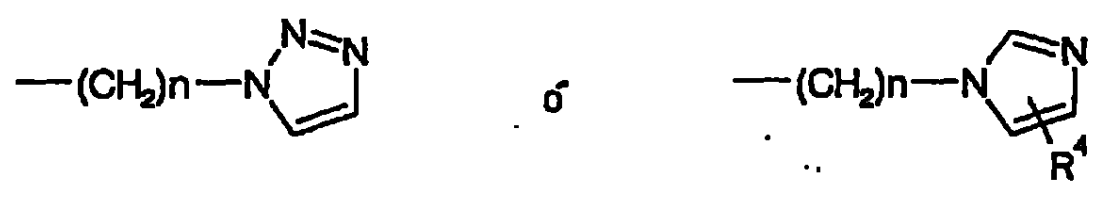
Como los ejemplos de dicho "grupo alquil C₁₋₄ sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo", se puede mencior 2-hidroxietil , 2,3-dihidroxipropilo, y 1,3-dihidroxipropilo. En particular, se prefiere 2,3-dihidroxipropilo.

Cuando R² es

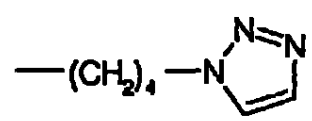


n es preferentemente 4.

Cuando R³ es

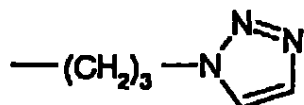


n es preferentemente 3. Con respecto a la fórmula precedente, es preferible que R¹ sea un grupo representado por la fórmula:

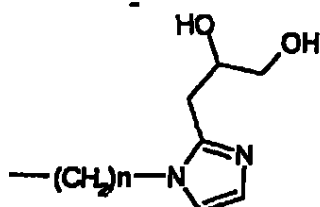


y R³ es un átomo de hidrógeno.

También es preferible que R² sea un átomo de hidrógeno y R³ sea un grupo representado por la fórmula:

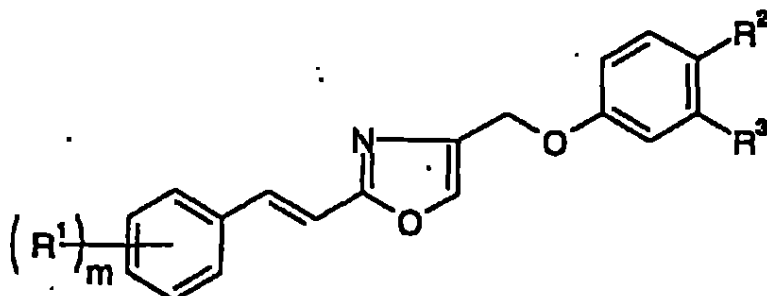


También es preferible que R² sea un grupo representado por la fórmula:



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

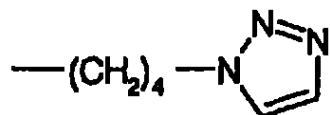
Como un ejemplo preferible del compuesto (I), puede mencionarse un compuesto representado por la fórmula:



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; R³ 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 sodi 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,

13

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.

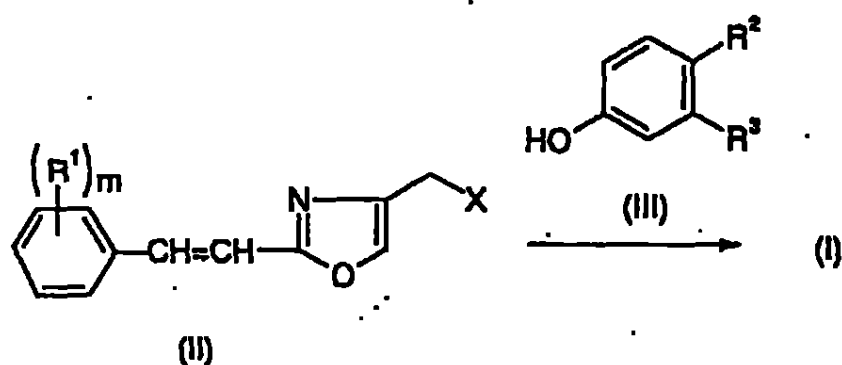
En el Compuesto (I), dos clases, es decir, la configuración (Z)-etenilo y la configuración (E)-etenilo, están presentes; estos isómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención, si éstos están presente en la forma de sustancias simples o mezclas.

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: -OSO₂R⁵ en donde R⁵ es un alquilo o un arilo que tiene opcionalmente un sustituyente.

Como los ejemplos del "alquilo" representados por R⁵, pueden mencionarse el alquilo C₁₋₆, 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 C_{6-14} tales como fenilo.

El "sustituyente" del "arilo que posee un sustituyente" opcionalmente representado por R^5 es ejemplificado por alquilos C_{1-6} tales como metilo, etilo, y propilo.

Como los ejemplos específicos de dicho "aril que opcionalmente posee un sustituyente", pueden mencionarse los fenilos (por ejemplo, p-tolilo) el cual puede tener un alquilo C_{1-6} .

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).

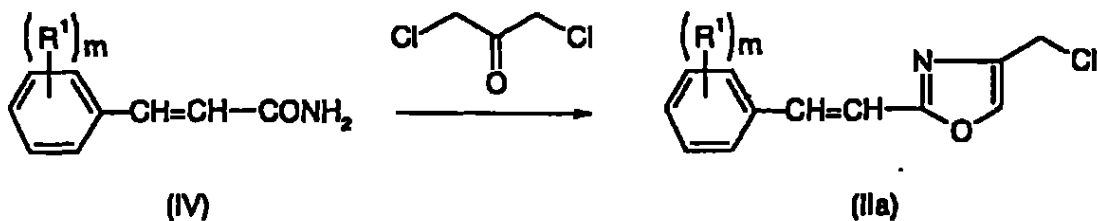
La cantidad de compuesto (III) usada es preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta 5 mol por mol de Compuesto (II).

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.

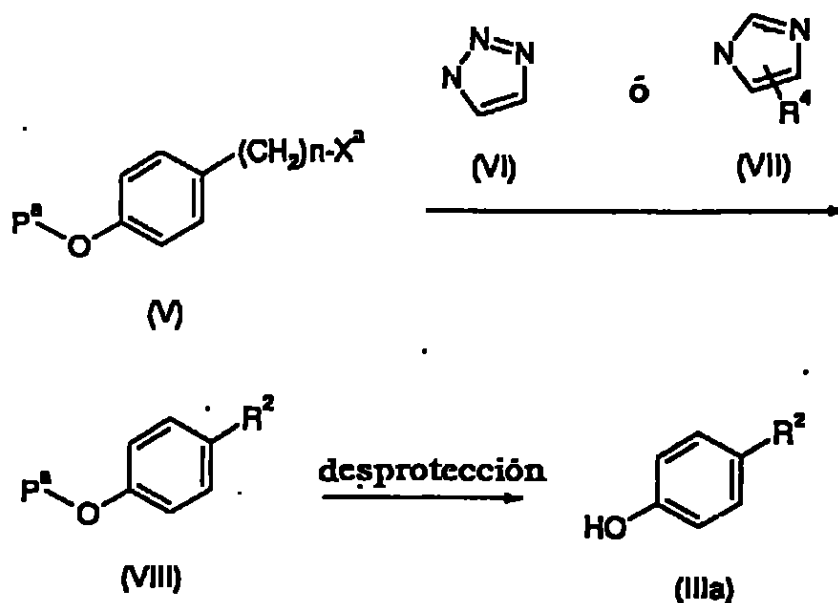
La temperatura de reacción normalmente es desde 50 hasta 150°C, preferentemente desde aproximadamente 60 hasta 120°C. El tiempo de reacción normalmente es de 0,5 a 48 horas.

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 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 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 C_{1-6} , tales como metilo y etilo), fenilo- C_{1-6} , alquilos (por ejemplo, bencilo), alquilcarbonilo C_{1-6} , 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 Compuest (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 descriptas 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 Compuest (V).

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

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).

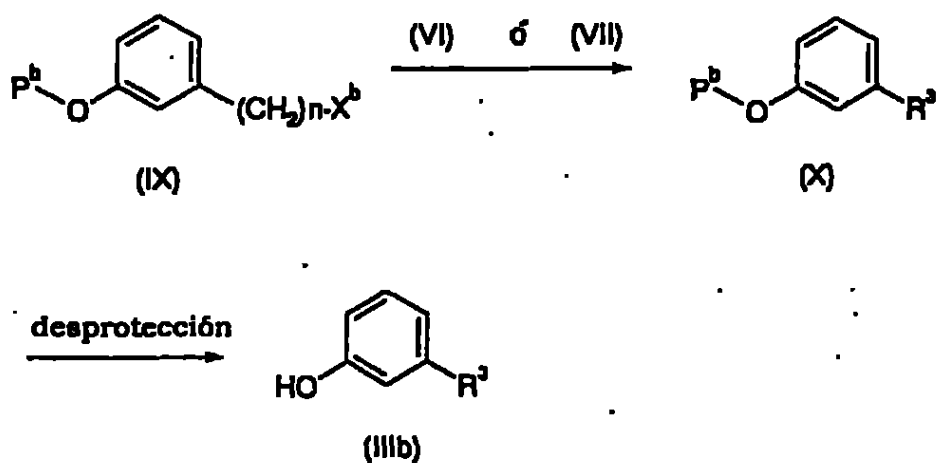
Cuando P^a es un fenil-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, el compuesto (VIII) se somete a una reacción de hidrogenación.

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 R² 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.

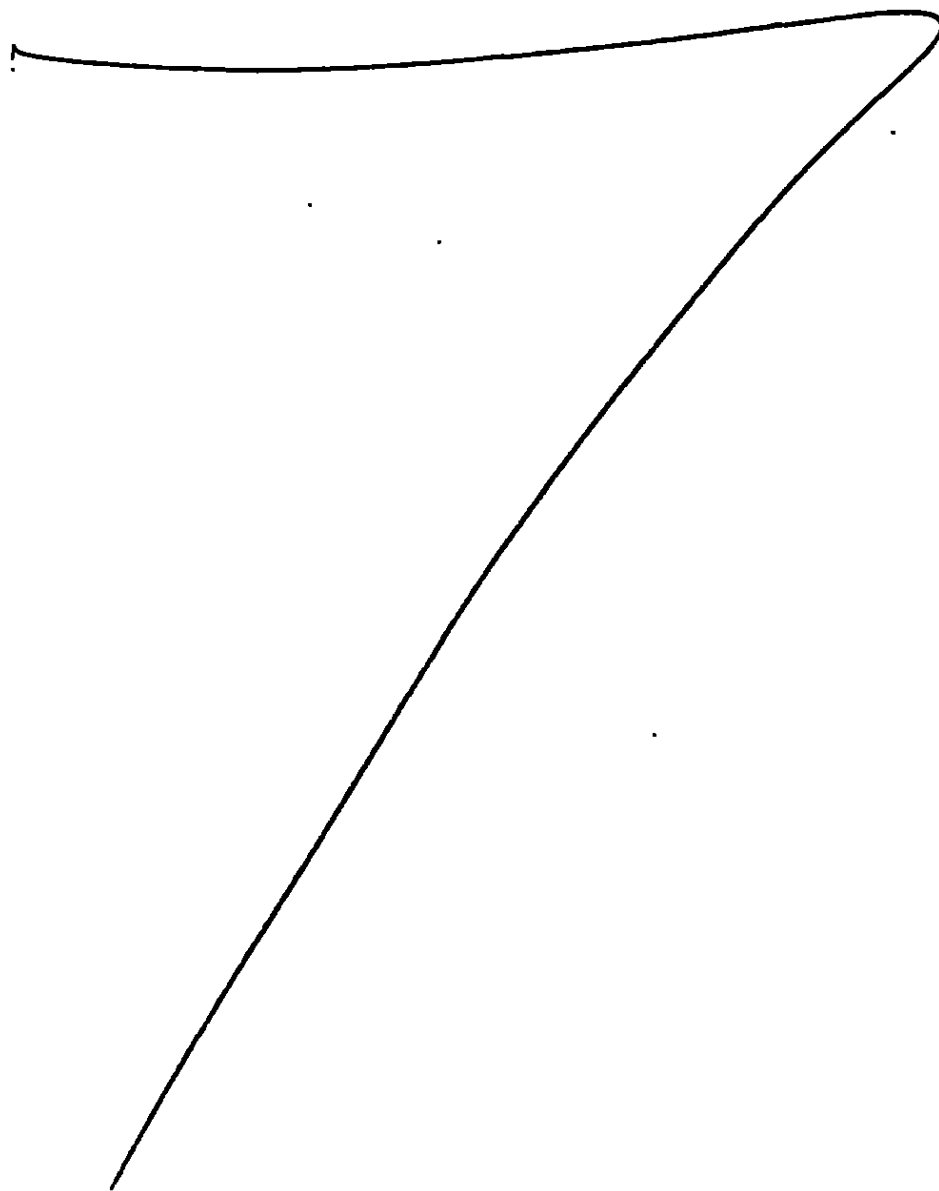
El "grupo de comienzo" representado por X^b es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado precedentemente por X.

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

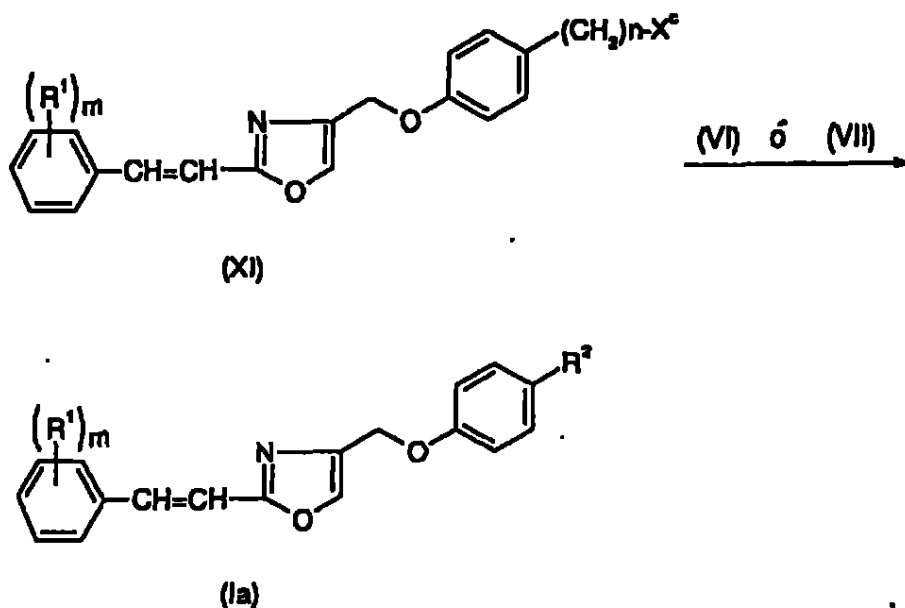
desprotección como el requisito para producir el Compuesto (IIIb).

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 R' 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^c es un grupo de comienzo.

El "grupo de comienzo" representado por X^c 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).

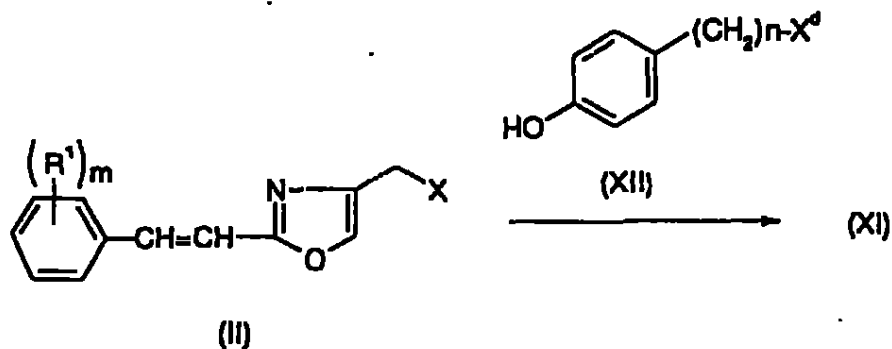
La cantidad de cada uno de Compuesto (VI) y Compuest (VII) usados es preferentemente desde 0,5 hasta 5 moles por mol de Compuesto (XI).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en la presencia de uns 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.

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.

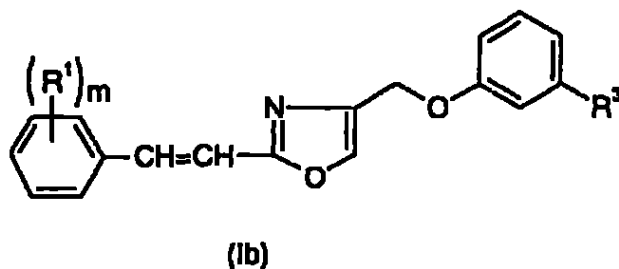
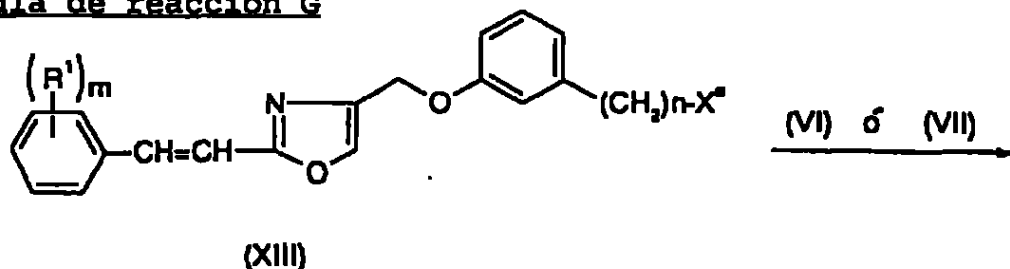
El "grupo de comienzo" representado por X^d es, por ejemplo, igual que el grupo de comienzo representado por X precedentemente, y es preferentemente un grupo de comienzo que es menos reactivo que X .

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^2 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



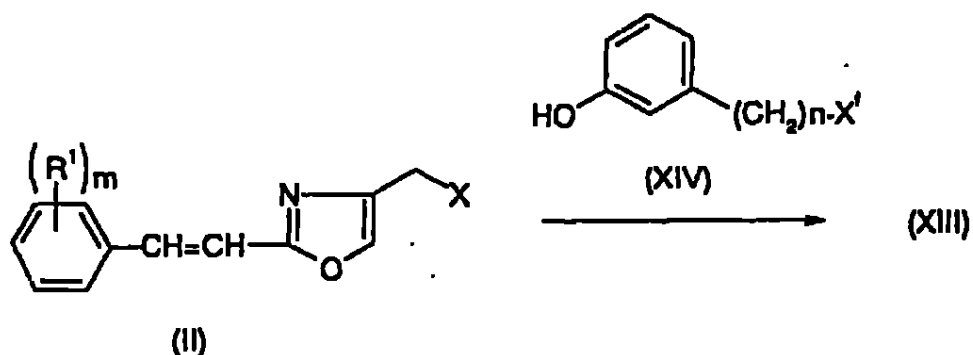
Con respecto a la fórmula precedentemente, X^* es un grupo de comienzo.

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

Fórmula de reacción H



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

El "grupo de comienzo" representado por X^f 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 descripto 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.

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; benciloxycarbonilo; 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

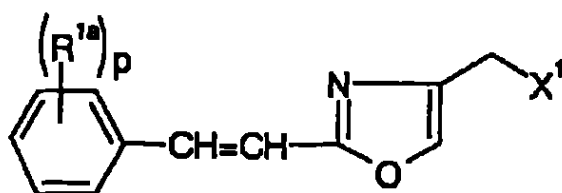
convertirse en una sal deseada por un método normalmente conocido o una modificación del mismo; recíprocamente, si el compuesto (I) es obtenido como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada por medio de un método normalmente conocido o una modificación del mismo.

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.

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde R^{1a} es flúor o trifluorometilo, X^1 es un grupo de comienzo, y n posee valor 3 ó 4, o una sal del mismo es un nuevo intermedio para producir el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo.

Como los ejemplos del "grupo de comienzo" representados por X^1 , pueden mencionarse los ejemplos como los del "grupo de comienzo" representado por X precedentemente, y de los mismos,

el halógeno (por ejemplo, cloro, bromo) es preferible.

Como las sales del compuesto (IIa), pueden usarse los mismos ejemplos como los del compuesto (I).

Una prodroga del compuesto (I) o una sal del mismo (denominado de aquí en adelante como el compuesto (I)) significa un compuesto que se convierte al compuesto (I) de la presente invención bajo una condición fisiológica o con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. el cuerpo viviente, es decir, un compuesto que se convierte al compuesto (I) de la presente invención con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. según una enzima; un compuesto que se convierte al compuesto (I) de la presente invención con el ácido gástrico, etc..

Los ejemplos de la prodroga del compuesto (I) de la presente invención incluyen un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) de la presente invención se sustituye con acilo, alquilo, ácido fosfórico, sal bórica, etc. (por ejemplo un compuesto en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) de la presente invención se sustituye con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo, etc.) etc. Estas prodrogas pueden producirse por un método conocido conocido por sí mismo desde el compuesto (I) de la presente invención.

La prodroga del compuesto (I) de la presente invención puede ser un compuesto que es convertido en el compuesto (I) de la presente invención bajo condiciones fisiológicas tales como

las descriptas en la "Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7 (Drug Design), páginas 163-198 publicadas en 1990 por Hirokawa Publishing Co. (Tokio, Japón).

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo o una prodroga del mismo (denominado de aquí en adelante como el compuesto de la presente invención) 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 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 de la presente invención puede usarse como un 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, cáncer pulmonar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de esófago, cáncer de duodeno, cáncer de lengua, cáncer de faringe, cáncer de cerebro, neurilemoma, cáncer pulmonar de célula que no es

pequeña, cáncer pulmonar de célula pequeña, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer del conducto de bilis, cáncer del cuerpo uterino, cáncer de la cerviz uterina, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer de piel, hemangioma, linfoma maligna, melanoma maligno, cáncer tiroideo, tumores del hueso, fibroma vascular, retinoblastoma, cáncer de pene, tumor en la niñez, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi derivado de SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia, etc.), ateroma de arteriosclerosis, angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis asociada con el crecimiento de cáncer sólido y sarcoma, angiogénesis asociada con metástasis de tumor, y angiogénesis asociada con nefropatía diabética), y las enfermedades virales (infección de VIH etc.).

Las enfermedades dependientes de quinasa tirosina que incluyen enfermedades cardiovasculares asociadas con la actividad anormal de quinasa tirosina. El compuesto de la presente invención por consiguiente puede ser usado como un agente preventivo o terapéutico para las enfermedades cardiovasculares tal como la restenosis.

El compuesto 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 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 como los seres humanos, el compuesto 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 pelotillas.

Los ejemplos de la vía de administración parental incluya intravenoso, intramuscular, hipodérmico, intratejido, intranasal, intradérmico, instilación, intracerebral, intrarectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, juxtaposición de tumor y administración directa a la lesión.

La dosis del compuesto varía, dependiendo de la vía de 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 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 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, hidroxipr pilmetil 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, carbonat de sodio y citrato de sodio.

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

Y, una combinación de (1) administrar una cantidad efectiva de un compuesto tal como reivindicado en la reivindicación 1 o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos y (2) seleccionar 1 a 3 del grupo que consiste de (i) administrar

una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer a los mamíferos, (ii) administrar una cantidad efectiva de agentes terapéuticos hormonales a los mamíferos y (iii) la terapia sin droga puede prevenir y/o puede tratar el cáncer eficazmente.

Como la terapia sin droga por ejemplo, la cirugía, la quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser, radioterapia, etc. son ejemplificadas y más de dos tipos de éstos pueden combinarse. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede ser administrado simultáneamente al mismo sujeto con los agentes terapéuticos hormonales, agente anticáncer (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, o drogas que inhiben la actividad de factores de crecimiento o receptores de factor de crecimiento) (en adelante, éstos serán denominados una droga de combinación).

Aunque el compuesto de la presente invención exhibe una excelente acción anticáncer incluso cuando es usada como un agente simple, su efecto puede reforzarse usándola en combinación con una o más de las drogas concomitantes mencionadas precedentemente (la coadministración de agentes múltiples). Como los ejemplos de 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., y los preferibles son los antagonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina).

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, hidrocloreto de mostaza-N-óxido de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulfano, busulfano, hidrocloreto de nimustina, mitobronitol, melfalan,

dacarbazina, ranimustina, estramustina fosfato de sodio, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobroman, etoglúcido, carboplatina, cisplatina, miboplatina, nedaplatina, oxaliplatina, altretamina, ambamustina, hidrocioruro 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, hidrocioruro 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, sulfat 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, hidrocloreuro de z rubicina, hidrocloreuro de mitoxantrona, y hidrocloreuro 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 de vindesina, teniposida, paclitaxel, docetaxel, y vinorelbina, etc.,

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

El "factor de crecimiento" en dichas drogas que inhiben 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 queratinocit), 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, hidroclicloruro 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, retinoidr, vitamina D), inhibidores de angiogénesis, bloqueadores de α (por ejemplo, hidrocloruro de tamsulosin), etc. puede usarse.

Entre esos agonistas de LH-RH expresados precedentemente (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), Herceptina (anticuerpo HER2), etc. son preferibles.

En la combinación del compuesto de la presente invención y el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención, y el agente de combinación no estan restringidos, y el compuest de la presente invención o el agente de combinación pueden administrarse simultáneamente a un sujeto de administración, pueden administrarse en momentos diferentes. La dosificación del agente de combinación puede determinarse según la cantidad de administración clínicamente usada, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad, combinación y lo similar.

La modalidad de administración del compuesto de la presente invención y la combinación de agente de la presente invención no está restringido particularmente, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el agente de combinación se combinen en la administración. Los ejemplos de tal modalidad de administración incluyen los métodos siguiente:

(1) El compuesto de la presente invención y el agente de combinación se producen para dar una sola preparación que es administrada simultáneamente. (2) El compuesto de la presente invención y el agente de combinación es producido separadamente para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el agente de combinación se producen para dar dos tipos de preparaciones que son administradas separadamente por la misma vía de administración en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el agente de combinación es separadamente producido para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por diferentes vías de administración. (5) Un compuesto de la presente invención y el agente de combinación se producen para dar dos tipos de preparaciones que son administradas separadamente por diferentes vías de administración en momentos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el agente de combinación se administran en este orden, o en el orden inverso). Después de esto, las modalidades de administración son denominadas el agente de combinación de la presente invención.

Un agente de combinación de la presente invención posee baja toxicidad, y por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) la droga de combinación mencionada precedentemente pueden ser mezclados, según un método conocido

por sí mismo, con un vehículo farmacológicamente aceptable para por ejemplo, producir tabletas de las composiciones farmacéuticas (inclusive una tableta recubierta de azúcar, la tableta recubierta de película), polvos, gránulos, cápsulas (inclusive una cápsula blanda), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación prolongada y lo similar pueden ser administrado oralmente o parenteralmente de manera segura (por ejemplo, local; recto, vena, y lo similar). Una inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, hipodérmica o intraórgano, o directamente a la lesión.

Como el vehículo farmacológicamente aceptable que puede usarse en la producción del agente de combinación de la presente invención, los mismos para las composición farmacéutica mencionadas anteriormente de la presente invención pueden usarse.

La proporción de composición del compuesto de la presente invención respecto a la droga de combinación en el agente de combinación de la presente invención puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo de un sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades y lo similar.

Por ejemplo, el volumen del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación, y normalmente es desde aproximadamente 0,01 hasta 100% en peso,

preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 50% en peso, además preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta 20% en peso, basado en la preparación.

El volumen de la droga de combinación en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y normalmente es desde aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 50% en peso, adicionalmente preferentemente desde aproximadamente 0,5 hasta 20% en peso, basado en la preparación.

El volumen de aditivos tales como un vehículo y lo similar en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y normalmente es desde aproximadamente 1 hasta 99,99% en peso, preferentemente desde aproximadamente 10 hasta 90% en peso, basado en la preparación.

En el caso cuando el compuesto de la presente invención y la droga de combinación se preparan separadamente respectivamente, pueden adoptarse los mismos volúmenes.

Estas preparaciones pueden producirse por medio de un método normalmente conocido por sí mismo usado en un procedimiento de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y la combinación de drogas pueden realizarse en una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, "Tween 80" (fabricado por "Atlas Powder", EE.UU.), "HCO 60" (fabricado por "Nikko Chemicals"), polietilen glicol, carboximetilcelulosa,

alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina y lo similar), un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, y lo similar), un agente de superficie (por ejemplo, Polysorbato 80, macrogol y lo similar), un solubilizador (por ejemplo, glicerina, etanol y lo similar), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y la sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo, y lo similar), agente de isotonización (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa y lo similar), un regulador del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y lo similar), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y lo similar), agente de disolución (por ejemplo, glicerina conc., metilglucamina y lo similar), un auxiliar de disolución (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y lo similar), agente suavizador (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y lo similar), y lo similar, o pueden disolverse, pueden suspenderse o pueden emulsionarse en un aceite vegetal como el aceite de oliva, el aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y lo similar o un auxiliar de disolución tal como propilenglicol y es mezclado en una inyección aceitosa.

En el caso de una preparación para la administración oral, un vehículo (por ejemplo, lactosa, la sacarosa, almidón y lo similar), agente de desintegración (por ejemplo, almidón,

carbonato de calcio y lo similar), un aglomerante (por ejemplo, almidón, goma árabe, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y lo similar), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilén glicol 6000 y lo similar) y lo similar, por ejemplo, puede agregarse al compuesto de la presente invención o combinación de drugs, según un método conocido por sí mismo, y la mezcla puede moldeada por compresión, entonces si se desea, el producto del moldeo puede recubrirse por un método conocido por sí mismo con el propósito de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad, para obtener una preparación para la administración oral.

Como este agente de recubrimiento, por ejemplo, puede utilizarse hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilén glicol, Tween 80, Pluronic F68, ftalato de acetado de celulosa, ftalato del hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de estearato de hidroximetilcelulosa, "Eudoragit" (ácido metacrílico/copolímero de ácido acrílico, fabricado por "Rohm, DE"), pigmento (por ejemplo, rojo de óxido de hierro, dióxido del titanio, etc.) y lo similar. La preparación para la administración oral puede ser cualquiera de una preparación de descarga rápida y una preparación de liberación prolongada.

Por ejemplo, en el caso de un supositorio, compuesto de la presente invención y la droga de combinación puede realizarse

en un sólido aceitoso o acuoso, semisólido o supositorio líquido según un método conocido por sí mismo. Como sustratos aceitosos usados en la composición mencionada precedentemente por ejemplo, se enumeran glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo, manteca de cacao, "Witebsols" (fabricado por "Dynamite Novel", DE), etc.], los ácidos grasos de grado intermedio [por ejemplo, "Myglyols" (fabricados por "Novel Dynamite", DE), etc.], o aceites vegetales (por ejemplo, los aceites de sésamo, aceite de poroto de soja, aceite de semilla de algodón y lo similar), y lo similar. Además, como el sustrato acuoso, por ejemplo, se enumeran los polietilen glicoles, propilenglicol, y como sustrato de gel acuoso, por ejemplo, se enumeran las gomas naturales, derivados celulosos, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y lo similar.

Como el agente de liberación prolongada mencionado precedentemente, se enumeran las microcápsulas de liberación prolongada y lo similar.

Para obtener una microcápsula de liberación prolongada, puede adoptarse un método conocido por sí mismo, y por ejemplo, preferentemente se amolda en una preparación de liberación prolongada ilustrada en el punto siguiente [2] antes de la administración.

Un compuesto de la presente invención se amolda preferentemente en una administración oral la preparación como una preparación sólida (por ej., polvo, gránulo, la tableta, la

cápsula) y lo similar, o se amolda en una preparación de administración de recto tal como un supositorio. Particularmente, es preferible una preparación de administración oral.

La droga de combinación puede ser realizada en una forma de droga mencionada precedentemente que depende del tipo de la droga.

[1] una inyección del compuesto de la presente invención o la droga de combinación, y la preparación de la misma, [2] una preparación de liberación prolongada o preparación de liberación rápida del compuesto de la presente invención o la droga de combinación, y preparación del mismo, [3] un agente de integración rápida sublingual, bucal o intraoral del compuesto de la presente invención o droga de combinación, y preparación del mismo, se describirá específicamente a continuación.

[1] Inyección y preparación de la misma

Es preferible una inyección preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o droga de combinación en el agua. Esta inyección puede contener un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o droga de combinación, y si se desea, un benzoato y/o salicilato, en el agua.

Como las sales de ácido benzoico y ácido salicílico mencionadas precedentemente, por ejemplo, se enumeran las sales

de metales alcalinos tales como el sodio, potasio y lo similar, sales de metales alcalino-térreos como el calcio, magnesio y lo similar, sal amonio, sal metilglucamina, sales de ácidos orgánicos como el trometamol y lo similar, etc.

La concentración del compuesto de la presente invención o droga de combinación en una inyección es desde 0,5 hasta 50 p/v%, preferentemente desde aproximadamente 3 hasta 20 p/v%. La concentración de una sal benzoato o/y sal salicilato es desde 0,5 a 50 p/v%, preferentemente desde 3 hasta 20 p/v%.

En una preparación de la presente invención, los aditivos usados normalmente en una inyección, por ejemplo, son un estabilizador (ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, y lo similar), un agente tensioactivo (Polysorbato 80, macrogol y lo similar), un solubilizador (glicerina, etanol y lo similar), un amortiguador (ácido fosfórico y sal de metal de alcalino del mismo, ácido cítrico y la sal de metal alcalina del mismo, y lo similar), agente de isotonización (cloruro de sodio, cloruro de potasio, y lo similar), agente de dispersión (hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador del pH (ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y lo similar), conservante (p-oxibenzoato de etilo, ácido benzoico y lo similar), agente de disolución (glicerina conc., metilglucamina y lo similar), un auxiliar de disolución (propilenglicol, sacarosa y lo similar), agente de suavizado (glucosa, alcohol bencílico y lo similar), y lo similar, que se pueden formar

apropiadamente en un compuesto. Estos aditivos generalmente se componen normalmente en una proporción usada en una inyección.

Es ventajoso que el pH de una inyección esté controlado entre 2 a 12, preferentemente desde 2,5 a 8,0 por el agregado de un regulador del pH.

Una inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención la droga de combinación y si se desea, un benzoato y/o un salicilato, y si son necesarios, los aditivos mencionados precedentemente en el agua. Estos pueden disolverse en cualquier orden, y puede ser apropiadamente disueltos de la misma manera como en un método convencional para producir una inyección.

Una solución acuosa para inyección puede ser calentada ventajosamente, alternativamente, por ejemplo, para filtrado para esterilización, esterilización por calor de alta presión y lo similar puede realizarse en la misma manera en cuanto a una inyección usual, para proveer una inyección.

Puede ser ventajoso que una solución acuosa para inyección sea sometida a la esterilización por calor en alta presión desde 100 a 121°C durante 5 a 30 minutos.

Además, una preparación dotada con una propiedad antibacteriana de una solución también puede ser producida para que pueda usarse como una preparación que es dividida y administrada en múltiples veces.

[2] Preparación de liberación prolongada o preparación de

liberación rápida, y preparación de la misma

Una preparación de liberación prolongada preferible se obtiene, si se desea, recubriendo un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o droga de combinación con un agente de película tal como una sustancia insoluble en agua, polímero dilatante y lo similar. Por ejemplo, es preferible el tipo de una preparación de liberación prolongada para la administración oral de una vez de administración por día.

Como la sustancia insoluble en agua usada en el agente de película, se enumeran, por ejemplo, los éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y lo similar, los ésteres celulosos tales como el estearato de celulosa, propionato de celulosa y lo similar, ésteres de polivinilo tal como el acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y lo similar, copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metacrilato/aminoalquilo metacrilato/cinnamoetilo etoxietilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácidos metacrílicos, poli(metil) metacrilato, polimetacrilato, polimetacrilamida, copolímeros de aminoalquil metacrilato, anhídrido poli(metacrílico), copolímero de glicidil metacrilato, particularmente, los polímeros basados en ácido acrílico como "Eudoragits" (Rhom Farma) tal como "Eudoragit RS100", "RL-100", "RS-30D", "RL-30D", "RL-PO", "RS-PO" (etil

acrialto • metil metacrilato • metacrilato de cloruro de trimetilo • copolímero de amoniometilo), "Eudoragit NE30D" (metil metacrilato • copolímero de etil acrilato), y lo similar, aceites endurecidos tales como el aceite de castor endurecido (por ejemplo, cera Lovery (Freunt) y lo similar), ceras tales como cera carnauba, éster de glicerina de ácido graso, parafina y lo similar, ésteres grasos de poliglicerina, y lo similar.

Como el polímero dilatante, son preferibles los polímeros que poseen un grupo de disociación ácido y demuestran un pH dependiente de la dilatación, y los polímeros que manifiestan pequeña dilatación en las regiones ácidas tales como en el estómago y dilatación grande en las regiones neutras tales como en el intestino delgado e intestino grueso son preferibles.

Tal polímero que posee un grupo de disociación ácido y demuestran dilatación dependiente al pH, por ejemplo, se enumeran los copolímeros ácidos poliacrílicos reticulables como "Carbomer 934P", "940", "941", "974P", "980", "1342" y lo similar, policarbofilo, policarbofilo de calcio (los dos últimos son fabricados por BF Goodrich), "Hibiswako 103", "104", "105", "304" (todos son fabricados por "Wako Purechemical Co., Ltd."), y lo similar.

El agente de película usado en una preparación de liberación prolongada puede contener además una sustancia hidrófila.

Como la sustancia hidrófila, por ejemplo, se indican

polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como el pullulan, dextrina, alginato de metal alcalino y lo similar, polisacáridos que poseen un grupo hidroxialquil o grupo carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, sodio y lo similar, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, polietilen glicol y lo similar.

El volumen de una sustancia insoluble en agua en un agente de película de una preparación de liberación prolongada es desde aproximadamente 30 hasta 90% (p/p), preferentemente desde aproximadamente 35 hasta 80% (p/p), adicionalmente preferentemente desde aproximadamente 40 hasta 75% (p/p), el volumen de un polímero dilatante es desde aproximadamente 3 hasta 30% (p/p), preferentemente desde aproximadamente 3 hasta 15% (p/p). El agente de película puede contener además una sustancia hidrófila, y en cuyo caso, el volumen de una sustancia hidrófila en el agente de película es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferentemente desde aproximadamente 5 hasta 40% (p/p), además preferentemente desde aproximadamente 5 hasta 35% (p/p). Esto % (p/p) indica % en peso basado en una composición del agente de película que es obtenido eliminando un solvente (por ejemplo, agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y lo similar) de una solución de agente de película.

La preparación de la liberación prolongada se produce

preparando un núcleo que contiene drogas tales como las ejemplificadas a continuación, luego, se recubre el núcleo resultante con una solución de agente de película preparada por disolver con calor una sustancia insoluble en agua, p límero dilatante y lo similar o disolviendo o dispersando al mismo en un solvente.

I. Preparación del núcleo que contiene la droga

La forma de núcleo que contiene una droga a ser recubierta con un agente de película (después, a veces simplemente denominado el núcleo) no está particularmente restringida, y preferentemente, el núcleo se forma en partículas tales como un gránulo o partícula fina.

Cuando el núcleo está compuesto de gránulos o partículas finas, la dimensión media de las partículas es preferentemente desde aproximadamente 150 hasta 2000 μm , además preferentemente, desde aproximadamente 500 hasta 1400 μm .

La preparación del núcleo puede efectuarse por medio de un método de producción usual. Por ejemplo, un excipiente conveniente, agente de unión, agente de integración, lubricante, estabilizador y lo similar se mezclan en una droga, y la mezcla se somete a un método de granulación por extrusión húmeda, método de granulación por lecho fluidizado en un macizo o lo similar, para preparar un núcleo.

El volumen de drogas en un núcleo es desde aproximadamente 0,5 a 950 (p/p), preferentemente de sobre 5,0 a 80% (p/p).

además preferentemente desde aproximadamente 30 a 70% (p/p).

Como el excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se utilizan los sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y lo similar, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y lo similar. Entre éstos, celulosa cristalina, el almidón de maíz es preferible.

Como el aglomerante, por ejemplo, se usan alcohol polivinílico, hidroxipropil celulosa, polietilen glicol, polivinil pirrolidona, Pluronic F68, goma árabe, gelatina, almidón y lo similar.

Como el agente de desintegración, por ejemplo, se utiliza carboximetilcelulosa de calcio (ECG505), croscarmelosa de sodio (Ac-DI-Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crosspovidone), hidroxipropilcelulosa de sustitución inferior (L-HPC) y lo similar. Entre éstos, son preferibles hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de sustitución inferior. Como el lubricante e inhibidor de la coagulación, por ejemplo, se usa talco, estearato de magnesio y las sales inorgánicas del mismo, y como lubricante, se usa polietilen glicol y lo similar. Como el estabilizador, se usan ácidos tales como el ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y lo similar.

Un núcleo también puede prepararse, además de lo mencionado precedentemente, por ejemplo, por medio de un método de granulación giratorio en una droga o una mezcla de una droga con

un vehículo, lubricante y lo similar se agrega por porciones en una partícula del vehículo inerte que es el centro del núcleo mientras se lo rocía con un aglomerante disuelto en un solvente conveniente tal como agua, alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol y lo similar) y lo similar, un método de grageificación en un tambor, un método de recubrimiento de lecho fluidizado, o un método de granulación por fusión. Como la partícula de vehículo inerte, por ejemplo, los realizados de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina, pueden usarse las ceras, y la dimensión media de las partículas es preferentemente desde aproximadamente 100 μm a 1500 μm .

Para separar una droga y un agente de película contenido en un núcleo, la superficie del núcleo puede recubrirse con un agente protector. Como el agente protector, por ejemplo, se usan las sustancias hidrófilas mencionadas precedentemente, las sustancias insolubles en agua y lo similar. Como el agente protector, preferentemente se usan polietilen glicol, y polisacáridos que tienen un grupo hidroxialquilo o grupo carboxialquilo, más preferentemente, se usan hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. El agente protector puede contener, como estabilizador, los ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, y lo similar, y lubricantes tales como el talco y lo similar. Cuando se usa un agente protector, la cantidad de la capa es desde aproximadamente 1 hasta 15% (p/p),

preferentemente desde aproximadamente 1 hasta 10% (p/p), adicionalmente preferentemente desde aproximadamente 2 hasta 8% (p/p), basado en el núcleo.

El agente protector puede recubrirse por medio de un método de recubrimiento usual, y específicamente, el agente protector puede recubrirse, por ejemplo, por un método de recubrimiento de lecho fluidizado, método de grafitización en un cilindro y lo similar.

II. Recubrimiento de núcleo con agente de película

Un núcleo que se obtuvo en la etapa I mencionada precedentemente es recubierto con una solución del agente de película obtenido por la disolución por calor de la sustancia insoluble en agua mencionada precedentemente y polímero dilatante dependiendo del pH, y una sustancia hidrófila, o disolviendo o dispersándolos en un solvente, para dar una preparación de liberación prolongada.

Como el método para recubrir un núcleo con una solución de agente de película, por ejemplo, se enumera un método de recubrimiento de rocío y lo similar.

La relación de la composición de una sustancia insoluble en agua, polímero dilatante y sustancia hidrófila en una solución de agente de película se selecciona apropiadamente para que los volúmenes de estos componentes en una película recubierta sean los volúmenes mencionados precedentemente,

respectivamente.

La cantidad de recubrimiento de un agente de película es desde aproximadamente 1 hasta 90% (p/p), preferentemente desde 5 hasta 50% (p/p), además preferentemente desde aproximadamente 5 a 35% (p/p), basado en un núcleo (no incluye la cantidad de recubrimiento de agente protector).

Como el solvente en una solución del agente de película, agua o un solvente orgánico se puede usar exclusivamente o en una mezcla de los mismos. En el caso del uso en una mezcla, la proporción de mezcla de agua a un solvente orgánico (agua/solvente orgánico: en peso) puede variarse en el rango desde 1 a 100%, y preferentemente desde 1 hasta aproximadamente 30%. El solvente orgánico no está particularmente restringido con la condición que disuelva una sustancia insoluble en agua, y por ejemplo, los alcoholes inferiores tales como el alcohol metílico, alcohol etílico, isopropil alcohol, n-butil alcohol y lo similar, alcanona inferior tal como acetona y lo similar, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno y lo similar son los utilizados. Entre éstos, los alcoholes inferiores son preferibles, y el alcohol etílico e isopropil alcohol es particularmente preferible. El agua, y una mezcla de agua con un solvente orgánico se usa preferentemente como un solvente para un agente de película. En este caso, si es necesario, un ácido tal como el ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y lo similar también

pueden agregarse en una solución del agente de película para estabilizar la solución del agente de película.

Un funcionamiento de recubrimiento por rocío de recubrimiento puede efectuarse por un método de recubrimiento usual, y específicamente, puede efectuarse por recubrimiento con rocío de la solución de un agente de película sobre un núcleo por un método de recubrimiento de lecho fluidizado, método de la grageificación en un cilindro y lo similar.

En este caso, si es necesario, talco, óxido de titani , estearato de magnesio, estearato de calcio, ácid silícico anhidro ligero y lo similar también pueden agregarse como un lubricante, y éster graso de glicerina, aceite de castor endurecido, citrato de trietilo, alcohol cetílico, alcohol esteárico y lo similar también pueden agregarse como plastificante.

Después de recubrir con un agente de película, si es necesario, un antiestático tal como el talco y lo similar puede mezclarse.

La preparación de liberación rápida puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y lo similar) o sólida (partícula, píldora, tableta y lo similar). Los agentes rales y los agentes parentales tales como una inyección y lo similar son usados, y los agentes orales son preferibles.

Normalmente, la preparación de liberación rápida puede contener, además de una droga de componente activa, también

vehículos, aditivos y excipientes usados convencionalmente en el campo de la producción (mas adelante, a veces abreviad como el vehículo). El excipiente de la preparación usado no está particularmente restringido teniendo en cuenta que es un vehículo usado generalmente como un excipiente de preparación. Por ejemplo, como el excipiente para una preparación sólida oral, lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Acevil PH101, fabricado por Asahi Chemical Industry Co., Ltd., y lo similar), azúcar en polvo, azúcar cristalizado, manitol, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y lo similar se enumeran, y preferentemente, se enumeran almidón de maíz y manitol y lo similar. Estos excipientes pueden usarse exclusivamente en combinación de dos o más. El volumen del vehícul es, por ejemplo, desde aproximadamente 4,5 a 99,4 p/p%, preferentemente desde aproximadamente 20 a 98,5 p/p%, adicionalmente preferentemente desde aproximadamente 30 a 97 p/p%, basado en la cantidad total de la preparación de liberación rápida.

El volumen de una droga en la preparación de liberación rápida puede seleccionarse apropiadamente en rango de aproximadamente 0,5 a 95%, preferentemente desde aproximadamente 1 a 60% basado en la cantidad total de la preparación de liberación rápida.

Cuando la preparación de liberación rápida es una preparación sólida oral, normalmente contiene, además de los

componentes mencionados precedentemente, también un agente de integración. Como este agente de integración, se utiliza, por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio ("ECG-505", fabricada por "Gotoku Yakuhin"), crosscarmelosa de sodio (por ejemplo, "Actisol", fabricado por "Asahi Chemical Industry Co., Ltd."), crosspovidona (por ejemplo, "Colicone CL", fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa de sustitución inferior (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricado por "Matsutani Kagaku K.K."), carboximetilalmidón de sodio ("Exprotab", fabricado por "Kimura Sangyo"), almidón parcialmente α -nizado (PCS, fabricado por "Asahi Chemical Industry Co., Ltd."), y lo similar es utilizado, y por ejemplo, los que desintegran un gránulo por adsorción de agua en contacto con el agua, el causando dilatación, o haciendo un canal entre un ingrediente eficaz que constituye el núcleo y un vehículo, pueden usarse. Estos agentes de desintegración pueden usarse exclusivamente o en combinación de dos o más. La cantidad del agente de desintegración usada es seleccionado apropiadamente dependiendo del tipo y cantidad de composición de droga usada, diseño de propiedad de liberación, y lo similar, y por ejemplo, es desde aproximadamente 0,05 a 30 p/p%, preferentemente desde 0,5 a 15 p/p%, basada en la cantidad total del agente de liberación rápida.

Cuando la preparación de liberación rápida es una preparación sólida oral, puede contener adicionalmente, además

de la composición mencionada precedentemente, si se desea, aditivos convencionales en las preparaciones sólidas. Como tal aditivo, se utiliza, por ejemplo, un aglomerante (por ejemplo, sacarosa, gelatina, gomoa árabe en polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pluron, dextrina y lo similar), un lubricante (por ejemplo, polietilen glicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero (por ejemplo, "aerosil" (Nippon Aerosil)), un agente tensioactivo (por ejemplo, agentes tensioactivos aniónicos tales como el alquilsulfato de sodio y lo similar, agentes tensioactivos no iónicos tales como el éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso de polioxietileno sorbitan, los derivados de aceite de castor de polioxietileno y lo similar), agente colorante (por ejemplo, materia colorante de alquitrán, caramelo, rojo de óxido de hierro, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, agente apetitoso (por ejemplo, agente endulzante, aroma y lo similar), un adsorbente, conservante, agente humectante, antiestático, y lo similar. Además, como el estabilizador, también puede agregarse un ácido orgánico tal como el ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y lo similar.

Como el aglomerante mencionado precedentemente, se usa preferentemente hidroxipropilcelulosa, polietilen glicol y polivinilpirrolidona y lo similar.

La preparación de liberación rápida puede prepararse, basada en una tecnología usual de preparación de producto, mezclando los componentes mencionados precedentemente, y si es necesario, adicionalmente amasando la mezcla, y amoldándola. El mezclado mencionado precedentemente se realiza por ejemplo, por medio de métodos de mezclado usados generalmente, de amasando y lo similar. Específicamente, cuando se forma una preparación de liberación rápida, por ejemplo, en una partícula, puede prepararse, según los mismos medios como en el método mencionado precedentemente para preparar un núcleo de una preparación de la liberación prolongada, mezclando los componentes usando un granulador vertical, amasador universal (fabricado por "Hata Tekkosho"), granulador de lecho fluidizado "FD-5S" (fabricado por "Pulek"), y lo similar, entonces, se somete la mezcla a un método de granulación de extrusión húmeda, método de granulación de lecho fluidizado y lo similar.

La preparación de liberación prolongada la preparación de liberación rápida así obtenidas pueden ser realizadas en los productos o realizadas en los productos apropiadamente junto con la preparación de excipientes y lo similar, separadamente, por medio de un método convencional, entonces, pueden administrarse simultáneamente o pueden administrarse en combinación en cualquier intervalo de administración, o las mismas pueden realizarse en una preparación oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina,

tableta, cápsula y lo similar) o ser realizadas en una preparación oral junto con los excipientes de preparación y lo similar. También puede se puede permitir que éstas sean realizadas en gránulos o partículas finas, y rellenas en la misma cápsula a ser usada como una preparación para la administración oral.

[3] Agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral y preparación del mismo

Los agentes de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral pueden ser una preparación sólida tal como una tableta y lo similar, o pueden ser un parche de membrana de mucosa oral (película).

Como el agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral, una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o droga de combinación y un vehículo es preferible. También puede contener a los agentes auxiliares como un lubricante, agente de isotonización, vehículo hidrófil, polímero dispersable en agua, estabilizador y lo similar. Además, para una fácil absorción y aumento en la eficacia en el ser vivo, β -ciclodextrina o los derivados de β -ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina y lo similar) y lo similar también pueden incorporarse.

Como el excipiente mencionado precedentemente, se enumeran lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y lo similar. Como el lubricante,

se enumera estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y lo similar, y particularmente, estearato de magnesio y sílice coloidal es preferible. Como el agente de isotonización, cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y lo similar se enumera, y particularmente, es preferible el manitol. Como el vehículo hidrófilo, vehículos hidrófilos dilatables tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico, fosfato de dicalcio, carbonato de calcio y lo similar se enumeran, y particularmente, la celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa cristalino fina y lo similar) es preferible. Como el polímero dispersable en agua, gomas (por ejemplo, goma tragacanto, goma arábiga, goma ciamoposis), alginatos (por ejemplo, alginato de sodio), derivados celulosos (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón soluble en agua, ácidos poliacrílicos, (por ejemplo, "Carbomer"), ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, polietilén glicol, polivinilpirrolidona, policarbofilo, palmitatos de ascorbato y lo similar se enumeran, y hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilén glicol y lo similar es preferible. Particularmente, la hidroxipropilmetilcelulosa es preferible. Como el estabilizador,

se enumera cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y lo similar, y particularmente, ácido cítrico y ácido ascórbico es preferible.

El agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral puede producirse mezclando el compuesto de la presente invención o droga de combinación y un vehículo por medio de un método conocido por sí mismo. Además, si se desea, los agentes auxiliares tales como un lubricante, agente de isotonización, vehículo hidrófilo, polímero dispersable en agua, estabilizador, agente colorante, agente de endulzado, conservante, y lo similar pueden mezclarse. El agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral se obtiene mezclando los componentes mencionados precedentemente simultáneamente o en un intervalo de tiempo, sometiendo la mezcla entonces al moldeo bajo presión para hacer tableta. Para obtener dureza conveniente, también se puede permitir que los materiales se humedezcan usando un solvente tal como el agua, alcohol y lo similar si se desea antes y después del procedimiento para realizar tableta, y después del moldeo, los materiales son secados, para obtener un producto.

En el caso del moldeo de un parche de membrana de mucosa (película), compuesto de la presente invención o droga de combinación y el dispersable en agua mencionado precedentemente un polímero (preferentemente, hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y lo similar se disuelve en un solvente tal como el agua y lo similar, y la solución resultante se mezcla, para producir una película. Además, aditivos tales como un plastificante, estabilizador, antioxidante, conservante, agente colorante, amortiguador, agente de endulzado y lo similar también pueden agregarse. Para impartir una elasticidad conveniente a la película, glicoles tales como el polietilen glicol, propilenglicol y lo similar pueden incorporarse, o para reforzar la adherencia de la película a una pared de membrana de mucosa intraoral, un polímero bio-adhesivo (por ejemplo, policarbofil, carbopol) también puede incorporarse. En la mezcla, una solución es vertida en una superficie que no sea adhesiva, es extendida en un espesor uniforme, (preferentemente, aproximadamente de 10 a 1000 micrones) por una herramienta de aplicación tal como una espátula y lo similar, entonces, la solución se seca para formar una película. Puede ser ventajoso que la película así formada sea secada en la temperatura ambiente o bajo calor, y sea cortada en un área dada.

Como el agente de desintegración rápida intraoral preferible, se enumeran agentes de dosis de difusión rápida sólida compuestos por un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o una droga de combinación, y un vehículo soluble en agua o difundible en agua que es inerte al compuesto de la presente invención o droga de combinación,

se enumera. Este cuerpo de red es obtenido sublimando un solvente de composición sólida constituido por una solución preparada disolviendo el compuesto de la presente invención la droga de combinación en un solvente conveniente.

Es preferible que la composición de agente de desintegración rápida intraoral contenga un agente que forma matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención, o la droga de combinación.

Los ejemplos del agente que forma matriz incluyen proteínas animales o proteínas vegetales como las gelatinas, dextrinas y, soja, trigo y proteína de semilla de llantén y lo similar; las sustancias de caucho como goma árabe, goma guar, gelosa, goma xatano y lo similar; los polisacáridos; los ácidos alginicos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y lo similar; las sustancias derivadas de un complejo de goma árabe gelatina, y lo similar. Además, sacáridos tales como el manitol, glucosa, lactosa, galactosa, trealosa y lo similar; los sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y lo similar; las sales inorgánicas tales como el fosfato de sodio, cloruro de sodio y el silicato de aluminio y lo similar; aminoácidos que tienen 2 a 12 átomos de carbono tales como la glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y lo similar, se incorporan.

75

Uno o más de los agentes que forman matriz puede introducirse en una solución o suspensión antes de la solidificación. Tal agente que forma la matriz puede estar presente además de un agente tensioactivo, o puede estar presente mientras un agente tensioactivo es excluido. El agente que forma la matriz auxilia para mantener el compuesto de la presente invención o droga de combinación en la solución o suspensión en una condición difundida, además de la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservante, antioxidante, agente tensioactivo, agente espesante, agente colorante, agente que controla el pH, agente aromatizante, agente endulzante, agente enmascador del sabor de comida y lo similar. Como el agente colorante conveniente, se enumera óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y tintura FD & C tales como FD & C Azul 2, FD & C Rojo 40 y lo similar fabricado por Elis y Eberald. Los ejemplos del agente aromatizante conveniente incluyen menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, fruta de uva, caramelo, vainilla, cereza, sabor de uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos del agente de control de pH conveniente incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, y ácido maleico. Los ejemplos del agente endulzante conveniente incluyen aspartamo, acesulfame K y taumatina y lo similar. Los ejemplos del agente enmascaramiento del sabor de comida conveniente

incluyen bicarbonato de sodio, resina de intercambio de iones, los compuestos conteniendo ciclodextrina, las sustancias adsorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o la droga de combinación en una cantidad normalmente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 30% en peso, y preferible en las preparaciones (como el agente sublingual, bucal mencionado precedentemente, y lo similar) el cual puede disolver 90% o más del compuesto de la presente invención o droga de combinación (en el agua) dentro del rango de tiempo desde aproximadamente 1 a 60 minutos, preferentemente desde aproximadamente 1 a 16 minutos, más preferentemente desde aproximadamente 2 a 5 minutos, y las preparaciones de desintegración rápida intraoral se desintegran dentro del rango desde 1 hasta 60 segundos, preferentemente desde 1 hasta 30 segundos, adicionalmente preferentemente desde 1 a 10 segundos después en el lugar en una cavidad oral.

El contenido del exipiente mencionado precedentemente en toda la preparación es desde aproximadamente 10 hasta 99% en peso, preferentemente desde aproximadamente 30 hasta 90% en peso. El volumen de β -ciclodextrin o derivado de β -ciclodextrina en toda la preparación es desde 0 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en toda la preparación es desde aproximadamente 0,01 a 10% en peso,

preferentemente desde aproximadamente 1 a 5% en peso. El volumen del agente de isotonización en la preparación completa es desde aproximadamente 0,1 a 90% en peso, preferentemente, desde aproximadamente 10 a 70% en peso. El volumen del agente del vehículo hidrófilo en toda la preparación es desde aproximadamente 0,1 a 50% en peso, preferentemente, desde aproximadamente 10 a 30% en peso. El volumen del polímero dispersable en agua en toda la preparación es desde aproximadamente 0,1 a 30% en peso, preferentemente, desde aproximadamente 10 a 25% en peso. El volumen del estabilizador en el toda la preparación es desde aproximadamente 0,1 a 10% en peso, preferentemente, desde aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación mencionada precedentemente puede contener además aditivos tales como un agente colorante, agente de endulzado, conservante y lo similar, si es necesario.

La dosificación de agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo del tipo de compuesto (I), edad, peso del cuerpo, condición, forma de droga, método de administración, período de administración y lo similar, y p r ejemplo, para una paciente de sepsis (adulto, peso del cuerpo: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra intravenosamente, a una dosis desde aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente desde 0,01 hasta 100 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg/día, particularmente aproximadamente desde 0,1 hasta

50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente desde 1,5 hasta 30 mg/kg/día, por lo que se refiere al compuesto de la presente invención o la droga de combinación, respectivamente, una vez o varias veces en la división de un día. Por supuesto, debido a que una dosis como la descrita precedentemente varía, mientras dependiendo de diversas condiciones, cantidades menores de la dosificación mencionada precedentemente a veces puede ser suficiente, además, las cantidades superiores de ese rango a veces tienen que ser administradas.

La cantidad de la droga de combinación puede determinarse en cualquier valor a menos que los efectos colaterales producidos por el medicamento sean problemáticos. La dosificación diaria por lo que se refiere a la combinación de drogas difiere dependiendo de la severidad, edad, sexo, peso del cuerpo, diferencia de sensibilidad del sujeto, período de administración, intervalo, y naturaleza, farmacología, tipo de preparación farmacéutica, tipo de ingrediente activo, y lo similar, y no está particularmente restringida, y la cantidad de una droga es, en el caso de administración oral por ejemplo, normalmente desde aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferentemente, desde aproximadamente 0,01 a 500 mg, adicionalmente preferentemente desde aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de peso de un mamífero, y esto normalmente se administra de una vez a 4 veces en la división de un día.

En la administración de una medicina de la presente

invención, el compuesto de la presente invención puede ser administrado después de administrar la droga de combinación o la combinación de drogas puede ser administrada después de la administración del compuesto de la presente invención, aunque los mismos pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente efectivo, forma de droga y método de administración, y por ejemplo, cuando la droga de combinación se administra primero, un método en donde el compuesto de la presente invención se administra dentro del rango de tiempo desde 1 minuto a 3 días, preferentemente desde 10 minutos a 1 día, más preferentemente se ejemplifica desde 15 minutos a 1 hora después de la administración de la droga de combinación. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, un método en el cual la droga de combinación se administra dentro del rango de tiempo desde 1 minuto a 1 día, preferentemente desde 10 minutos a 6 horas, más preferentemente se ejemplifica desde 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferible, por ejemplo, la combinación de drogas que se ha formado en una preparación de administración oral se administra oralmente en una dosis diaria desde aproximadamente 0,001 hasta 200 mg/kg, y 15 minutos después, el compuesto de la presente invención que se ha formado en una preparación de administración oral es administrado

oralmente en una dosis diaria desde aproximadamente 0,005 a 100 mg/kg.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención y el agente de combinación de la presente invención puede combinarse con una terapia sin droga tal como (1) la cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva usando angi tensina II etc., (3) terapia de genes, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización del láser, (7) radioterapia, etc.

Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención y el agente de combinación de la presente invención inhibe una expresión de resistencia, extiende la supervivencia libre de enfermedad, suprime metástasis de cáncer su repetición, prolonga la sobrevivencia y provee otros beneficios cuando es usado antes o después de la cirugía, etc., o un tratamiento de combinación que comprende 2 ó 3 de estas terapias.

También, el tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención y el agente de combinación de la presente invención pueden combinarse con las terapias de soporte (por ejemplo, (i) administración de antibióticos (por ejemplo, α -lactamas tales como pansporina, macrólidos tales como clariteromicina) a una expresión combinada de varias enfermedades infecciosas, (ii) nutrición parenteral total, la administración de preparaciones de aminoácido, y preparaciones de vitamina generales para la mejora de la desnutrición, (iii)

la administración de morfina para mitigar el dolor, (iv) administración de drogas que mitigan reacciones adversas tales como náusea, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC y fiebre], (v) administración de drogas para la inhibición de resistencia de droga múltiple en el cáncer].

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administra oralmente (inclusive las preparaciones de liberación prolongada), intravenosamente (inclusive los bolos, infusiones y clatratos), hipodérmicamente e intramuscularmente (inclusive bolos, infusiones y las preparaciones de liberación prolongada), transdérmicamente, intratumoralmente o proximalmente antes o después que el tratamiento descrito precedentemente sea realizado.

Como período para administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, etc. por ejemplo, puede administrarse 1 vez aproximadamente 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, etc., o en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De esta manera, la cirugía, etc. puede realizarse fácilmente porque, por ejemplo, un tejido de cáncer se reduciría por administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación

de la presente invención antes de la cirugía, etc. Como un período para administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, etc., por ejemplo, puede administrarse repetidamente por unas pocas semanas a 3 meses, aproximadamente desde 30 minutos hasta 24 horas después de la cirugía, etc. De esta manera, se realiza un efecto de cirugía, etc. aumentando la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, etc.,

Mejor modalidad para realizar la invención

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

En los Ejemplos de referencia y Ejemplos, la 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 detección usados eran un detector de UV. La gel de sílice para la cromatografía en columna también era "Merck Kieselgel 60F254" (70 - 230 malla). Los espectros RMN son ilustrados por el NMR de protón con tetrametilsilano como la norma interna, usando "VARIAN

Gemini-200" (espectrómetro de tipo de 200 MHz); los valores de δ se expresan en ppm.

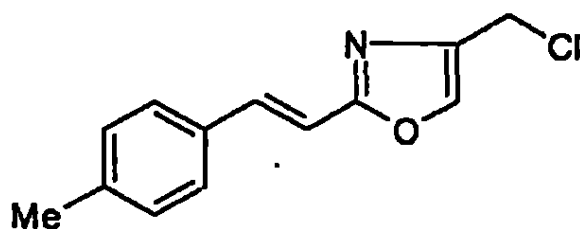
Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de referencia y los Ejemplos se definen de la manera siguiente:

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 de trabajo

Ejemplo de referencia 1

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



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

Se agregó DMF (5 gotas) 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

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

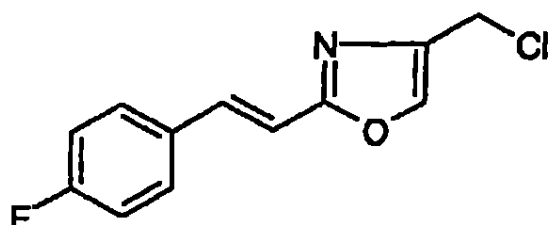
se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - hexano = 1:4) para producir el compuesto del título (8,44 g) como un polvo cristalino blanco.

^1H -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-oxaz 1



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 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.

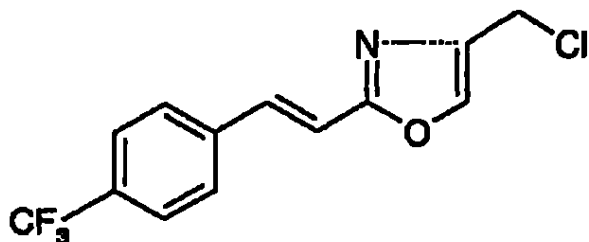
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,54 (2H; s); 6,84 (1H; d; J = 16,0Hz); 7,09 (2H; t; J = 8,8Hz); 7,47 - 7,55 (3H; m); 7,63 (1H; s).

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

86



(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 fue 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

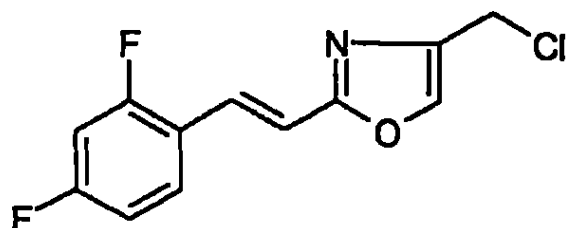
Una solución de (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-2-

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 (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, 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



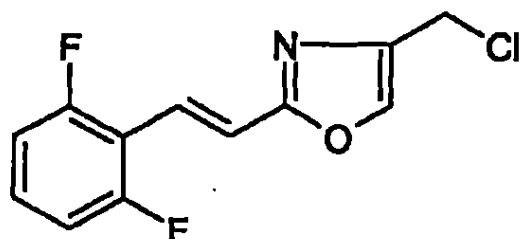
Usando (E)-3-(2,4-difluorofenil)-2-propenamida (9,16 g) y 1,3-dicloroacetona (7,62 g), la misma reacción como la de

Ejemplo de referencia 1-(ii) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (6,31 g) como cristales incoloros.

^1H -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

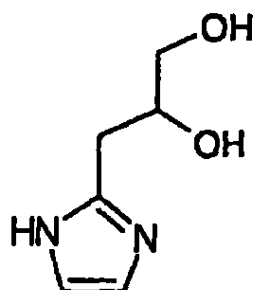


Usando (E)-2-(2,6-difluorofenil)-2-propenamida (9,0 g) y 1,3-dicloroacetona (7,49 g), la misma reacción del Ejemplo de referencia 1-(ii) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (7,18 g) como un sólido amarillo claro.

^1H -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-dihidroxibutironitrilo (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.

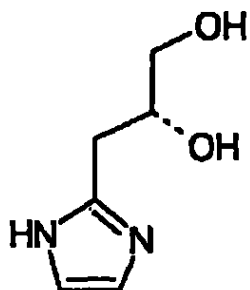
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,60 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 14,8 Hz); 2,80 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 14,8 Hz); 3,28 (1H, dd, $J = 5,6$ Hz, 10,2 Hz);

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-butilitio (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).

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

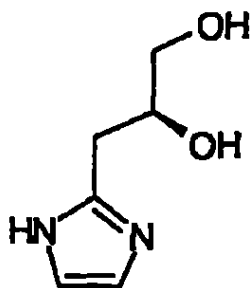
A una solución de (2R)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propanol (424 mg) en el metanol (10 ml), 10% de paladi carbón (50% hidratado, 85 mg) se agregó, seguido por agitación a 50 - 60°C en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. El catalizador se eliminó por filtración; el filtrado se concentró 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).

$[\alpha]_D^{25} = +2,5^\circ$ (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 (CDCl₃) 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]tironitril (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 (DMSO-d₆) 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).

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-propan 1

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, $J = 7,8$ Hz, $15,4$ Hz); 2,97 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $15,4$ Hz); 3,41 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz, $9,4$ Hz); 3,51 (1H, dd, $J = 4,4$ Hz, $9,4$ 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} .

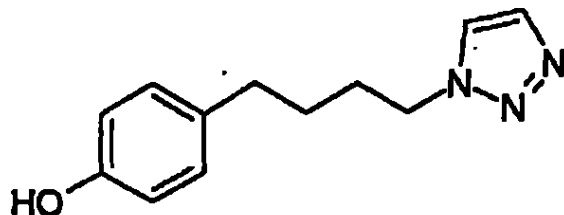
$[\alpha]_D^{25} = -2.3^\circ$ ($C = 1,04$, metanol)

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

(2S)-1-(benziloxi)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propan 1 (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).

Los datos espectrales (^1H -RMN, IR) de este producto concuerdan con los del compuesto de referencia del Ejempl 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-benziloxibenzaldehíd (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, $J = 11,6$ 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 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 product se usó para el próximo proceso sin purificación.

^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) en DMF (7,5 ml), seguido de agitación a 70°C durante 26,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extraj 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 eliminad 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.

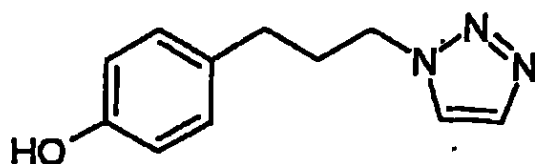
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,60 (2H; quintete; J = 7,0 Hz); 1,93 (2H; quintete; J = 7,4 Hz); 2,57 (2H; t; J = 7,5 Hz); 4,40 (2H; t;

$J = 7,0 \text{ Hz}$); 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} .

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: acetato de etil - hexan = 4:1 - 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} .

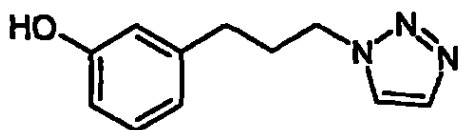
1-[3-(4-benciloxifenil)propil]-1H-1,2,3-triazol (850 mg) se disolvió en metanol (29 ml); 10% paladio carbono (0,1 g) se agregó, seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno durante 13 horas. El catalizador fue eliminado por filtración; el filtrado se concentra a la sequedad bajo presión reducida producir el compuesto del título (600 mg) como un polvo cristalino.

^1H -RMN (CDCl_3) 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

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.

^1H -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

103

(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]propil

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 (CDCl_3) 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]propil (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 (CDCl_3) 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

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-(1H-1,2,3-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

producir el compuesto del título (0,593 g) como los cristales incoloros.

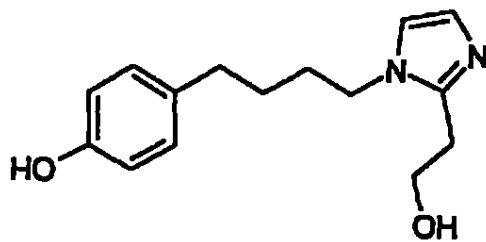
p.f. 85 - 86°C.

^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).

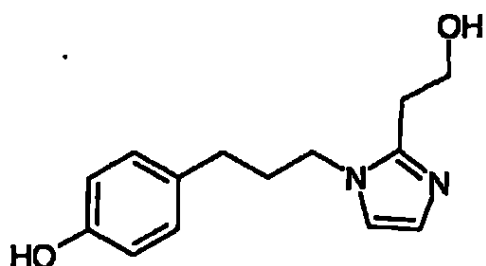
p.f. 118 - 119°C.

^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).

107

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-(benciloxi)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

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.

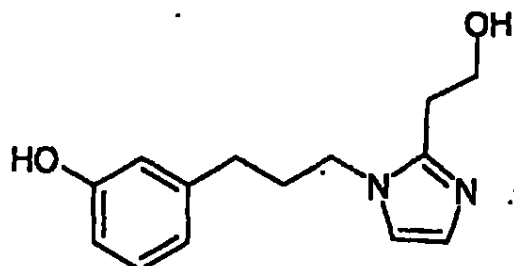
p.f. 116 - 117°C.

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

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 del palladium (0,24 g), la misma reacción como del Ejemplo de referencia 11-(v) se llevó a cabo para producir el compuesto del título (1,69 g) como cristales incoloros.

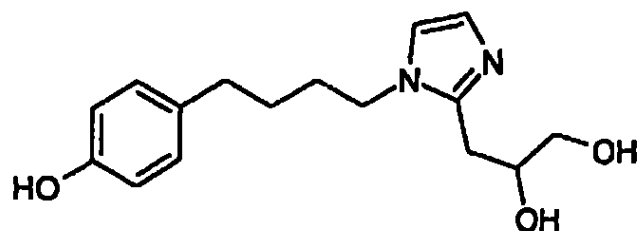
p.f. 111 - 113°C.

^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.

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

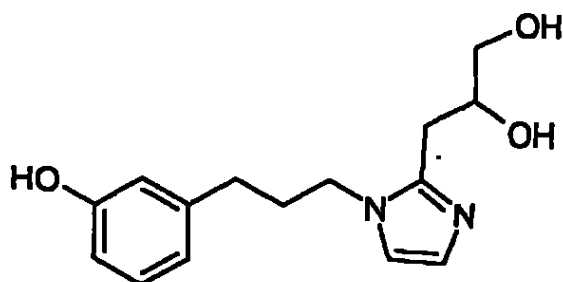
Usando 3-{1-[4-(4-benciloxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il}-1,2-propandiol (1,22 g) y 10% carbono del palladium (0,18 g), la misma reacción como del Ejemplo de

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);

112

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 (CDCl₃+CD₃OD) 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).

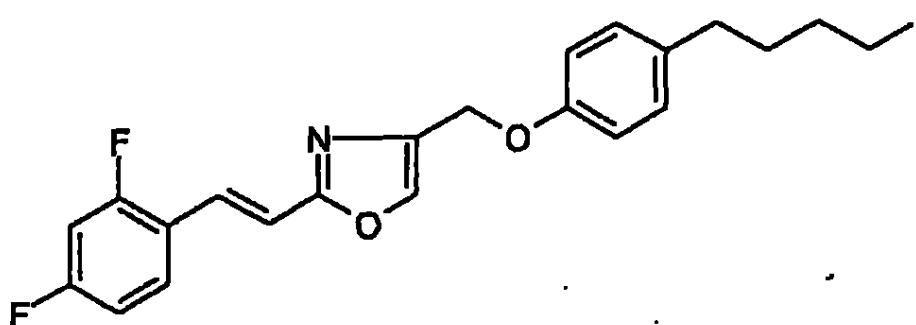
IR (neto): 3500 - 3100, 3040, 2942, 2863, 1599, 1588, 1530, 1483, 1456, 1360, 1279, 1254, 1155, 1125, 1088, 1030 cm⁻¹.

Ejemplo de la referencia 17

2-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)etenil]-4-[[4-(4-iodobutil)fenoxil]metil]-1,3-oxazol

46
114

113



(i) 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

= 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 éterhexano para producir el compuesto del título (3,55 g) como un polvo amarillo pálido.

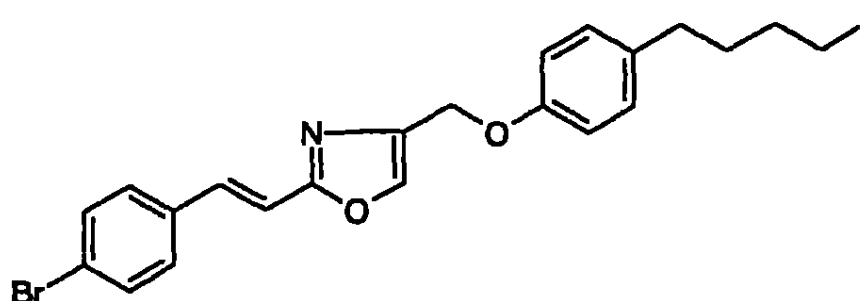
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,6 - 1,9 (4H; m); 2,5 - 2,7 (2H; m); 3,1 - 3,3

115

(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

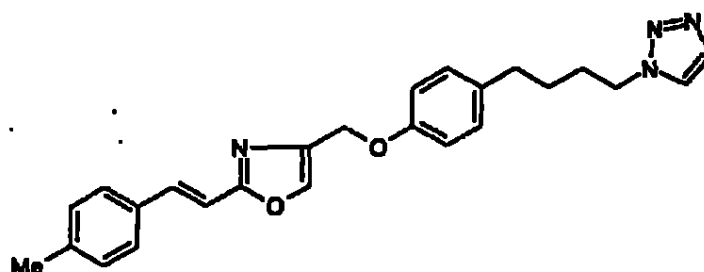


Usando 4-(4-hidroxifenil)-1-butanol (4,99 g) y
(E)-4-clorometil-2-[2-(4-bromofenil)etenil]oxazol (7,43 g), la
misma reacción como del Ejemplo de referencia 17-(i) se llevó
a cabo para producir 4-[4-[2-(E)-[2-(4-bromofenil)etenil]-
1,3-oxazol-4-il]metoxifenil]-1-butanol (9,70 g). Usando el
compuesto obtenido (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).

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]fen 1 (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 recrystalizado del acetato de etilo - hexano para producir el compuesto del título (281 mg) como cristales incoloros.

p.f. 154 - 155°C.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,7 (2H; m); 1,85 - 2,05 (2H; m); 2,38 (3H; s); 2,60 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,0$ 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).

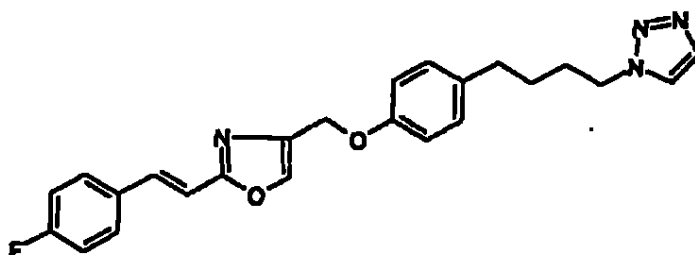
IR (KBr): 1640, 1607, 1530, 1514, 1464, 1339, 1256, 1211, 1053, 974, 810 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 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 recrystalizado del acetato etilo para producir el compuesto del título (368 mg) como cristales incoloros.

p.f. 124 - 125°C.

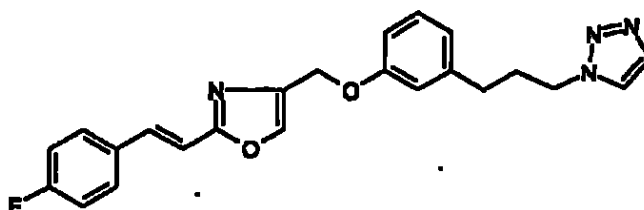
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,62 (2H; quintete; $J = 7,0$ Hz); 1,94 (2H; quintete; $J = 7,5$ Hz); 2,61 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 4,40 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 5,01 (2H; s); 6,86 (1H; d; $J = 16,0$ Hz); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,08 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,09 (2H; t; $J = 8,7$ Hz); 7,46 - 7,57 (4H; m); 7,66 (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 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$: 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.

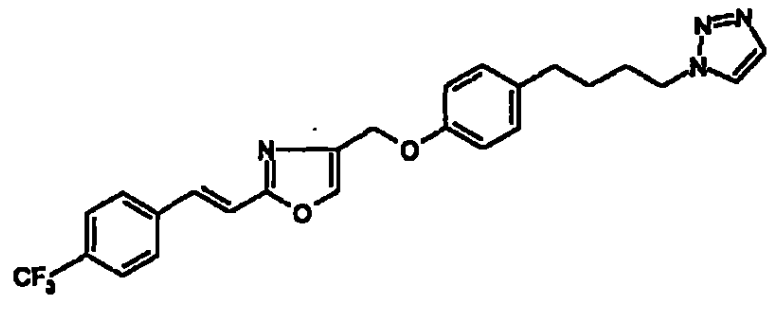
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,26 (2H; quintete; J = 7,2 Hz); 2,64, (2H; t; J = 7,5 Hz); 4,39 (2H; t; J = 7,0 Hz); 5,03 (2H; s); 6,78 6,89 (3H; m); 6,86 (1H; d; J = 16,2 Hz); 7,09 (2H; t; J = 8,6 Hz); 7,25 (1H; t; J = 7.8 Hz); 7,51 (1H; d; J = 16,2 Hz); 7,47 - 7,54 (3H; m); 7,68 (1H; s); 7,72 (1H; s).

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 C₂₃H₂₁N₄O₂F: 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).

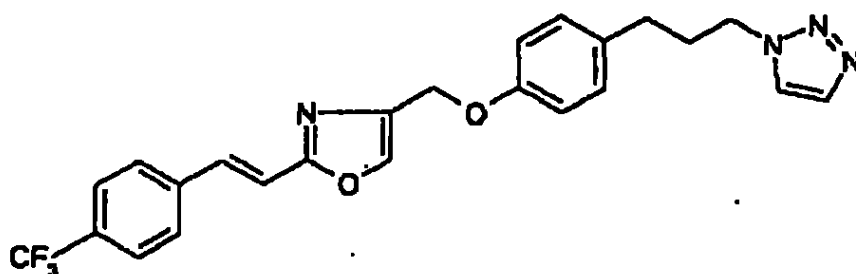
p.f. 160 - 161°C.

^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 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$: 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]metoxi]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.

121

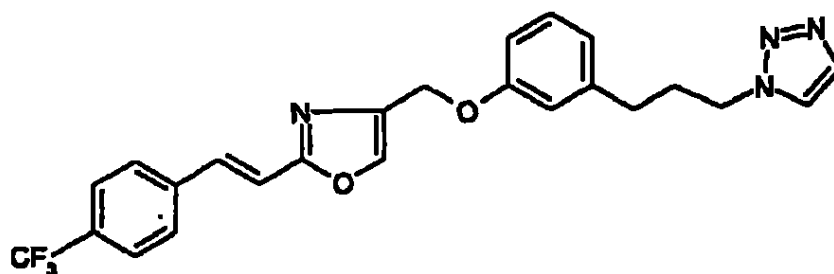
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,24 (2H; quintete; $J = 7,2$ Hz); 2,61 (2H; t; $J = 7,3$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 5,03 (2H; s); 6,94 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,02 (1H; d; $J = 16,4$ Hz); 7,11 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,52 (1H; s); 7,56 (1H; d; $J = 16,4$ Hz); 7,64 (4H; s); 7,69 (1H; s); 7,72 (1H; s).

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; $J = 7,2$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 5,04 (2H; s); 6,77 -

122

6,91 (3H; m); 7,01 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 7,25 (1H; t; $J = 8,4$ Hz); 7,52 (1H; s); 7,56 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 7,64 (4H; s); 7,71 (2H; s).

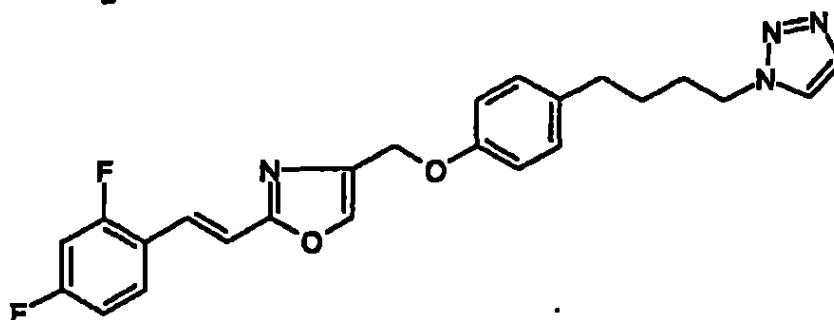
IR (KBr): 3140, 3050, 2940, 2860, 1610, 1599, 1586, 1487, 1451, 1415, 1327, 1262, 1169, 1125, 1113, 1069, 1017 cm^{-1} .

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-1-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; $J = 7,2$ Hz); 1,94 (2H; quintete; $J = 7,5$ Hz); 2,60 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,1$ Hz); 5,01 (2H; s); 6,81 - 6,98 (2H; m); 6,91 (2H; d;

123

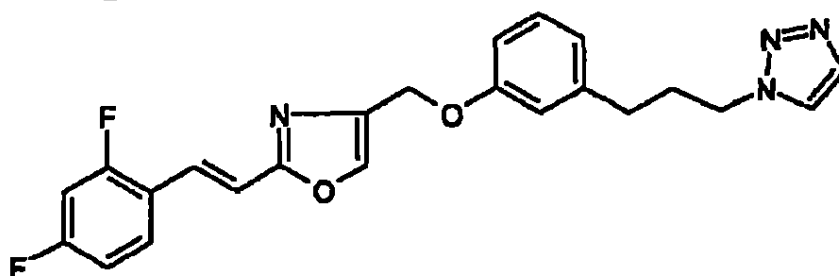
$J = 8,6 \text{ Hz}$); 6,98 (1H; d; $J = 16,2 \text{ Hz}$); 7,07 (2H; d; $J = 8,6 \text{ Hz}$); 7,47 -7,53 (1H; m); 7,50 (1H; s); 7,59 (1H; d; $J = 16,2 \text{ Hz}$); 7,67 (1H; s); 7,70 (1H; s).

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 6,98 (5H; m); 6,98 (1H; d; $J = 16,8 \text{ Hz}$); 7,24 (1H; t; $J = 7,6$

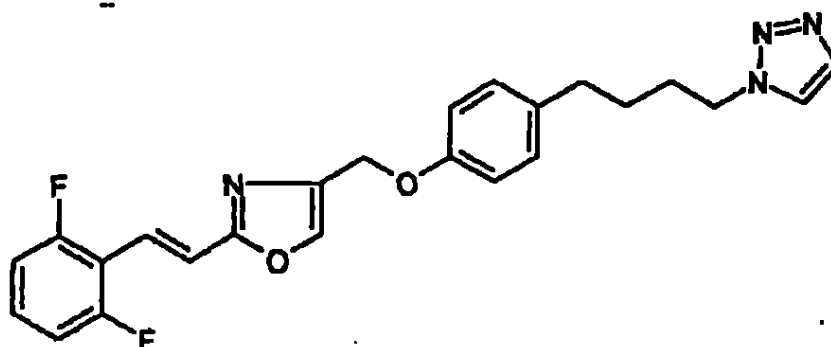
Hz); 7,47 - 7,60 (1H; m); 7,52 (1H; s); 7,59 (1H; d; $J = 16,8$ Hz); 7,68 (1H; s); 7,71 (1H; s).

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]fen 1 (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 recrystalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuest del título (348 mg) como cristales incoloros.

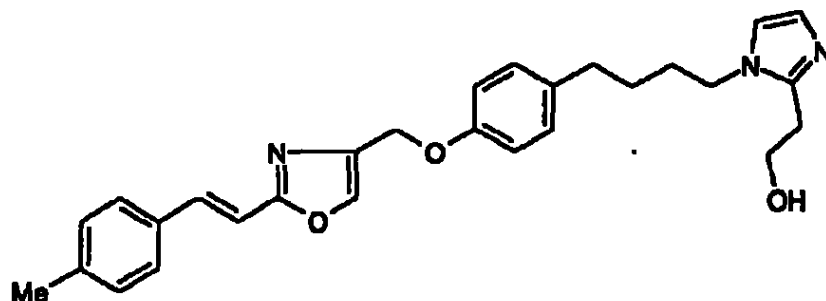
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,7 (2H; m); 1,85 - 2,05 (2H; m); 2,60 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,39 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 5,02 (2H; s); 6,92 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 6,94-(1H; d; $J = 17,4$ Hz); 6,85 7,35 (3H; m); 7,07 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,61 (1H; d; $J = 17,4$ Hz); 7,45 - 7,7 (3H; m).

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

Anal. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$: 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.

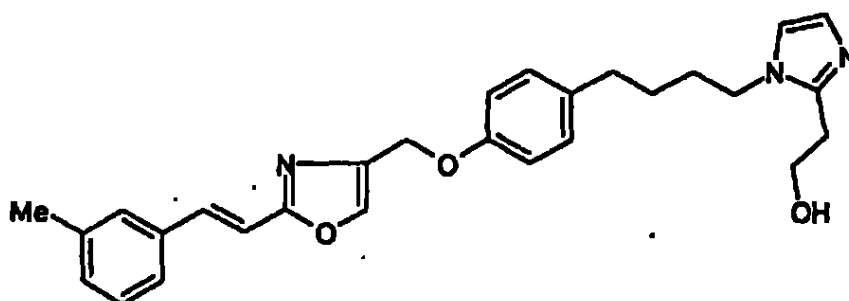
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,38 (3H; s); 2,58 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,79 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 6,8$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 6,85 (2H; m); 6,89 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,19 (2H; d; $J = 7,8$ 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 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 (290 mg) como cristales incoloros.

p.f. 109 - 111°C.

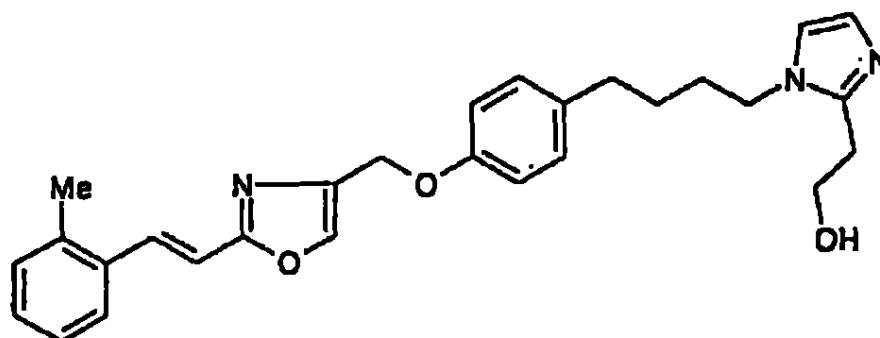
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,55 - 1,8 (4H; m); 2,38 (3H; s); 2,58 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,78 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 5,01 (2H; s); 6,80 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 6,92 (1H; d; $J = 16,6$ Hz); 6,92 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 6,93 (1H; d; $J = 1,4$ Hz); 7,07 (2H; 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: 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.

p.f. 91 - 93°C (acetato etilo-hexano).

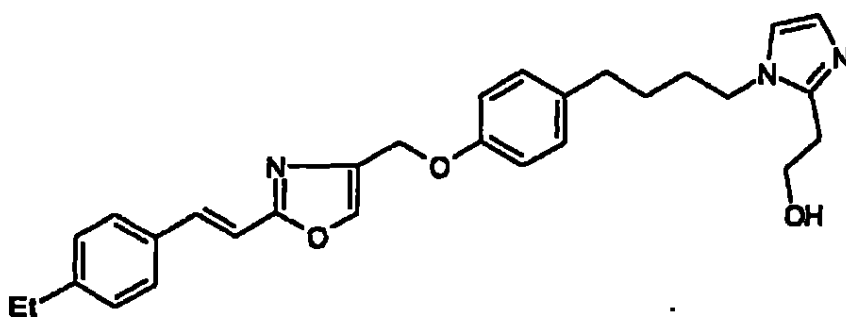
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,46 (3H; s); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,79 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,6$ Hz); 5,02 (2H; s); 6,8 - 6,9 (3 H; m); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,2 - 7,3 (3H; m); 7,55 - 7,65 (1H; m); 7,66 (1H; s); 7,79 (1H; d; $J = 16,2$ Hz).

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

Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: 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 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 recrystalizado del acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título (297 mg) como cristales incoloros.

p.f. 94 95°C.

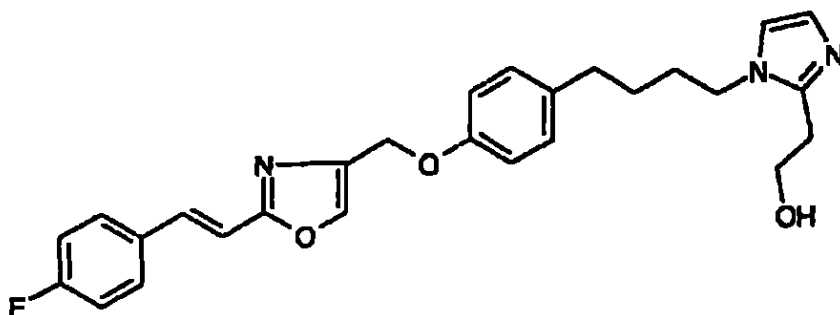
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25; (3H; t; $J = 7,4$ Hz); 1,5 - 1,85 (4H; m); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,67 (2H; g; $J = 7,4$ Hz); 2,79 (2H; t; $J = 5,4$ Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,04 (2H; t; $J = 5,4$); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (3H; m); 6,92 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,2 - 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 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.

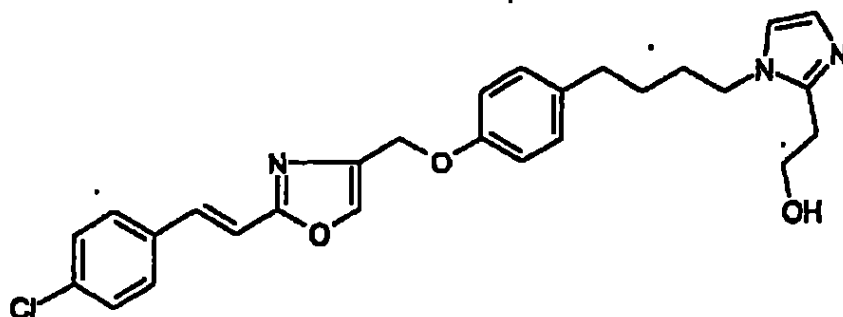
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,56 - 1,84 (4H; m); 2,10 - 2,90 (1H; br); 2,58 (2H; t; J = 7,1 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,5 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,1 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,5 Hz); 5,01 (2H; s); 6,80 - 6,94 (5H; m); 7,04 - 7,13 (4H; m); 7,46 - 7,55 (3H; m); 7,65 (1H; s). IR (KBr): 3150, 3113, 3048, 2936, 2861, 1642, 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 C₂₇H₂₆N₂O₃F: 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-

il]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.

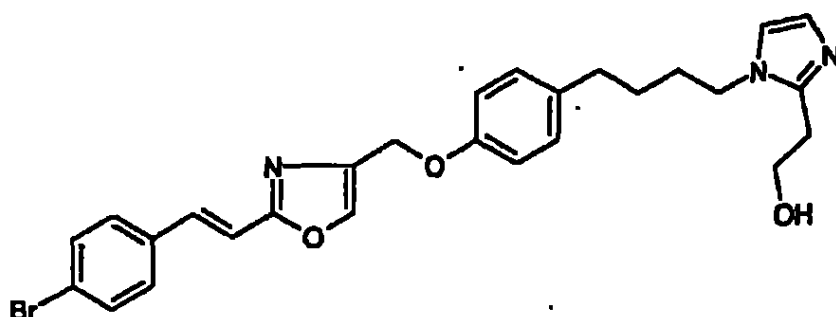
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,4 Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (5H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,35 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,46 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,4 - 7,55 (1H; m); 7,66 (1H; s).

IR (KBr): 1514, 1474, 1341, 1264, 1246, 1076, 966, 814 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₇H₂₁Cl₂NO₂: 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



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-iodobutil)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 recristalizado 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 (CDCl_3) 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

(2H; d; J = 8,6 Hz); 7,66 (1H; s).

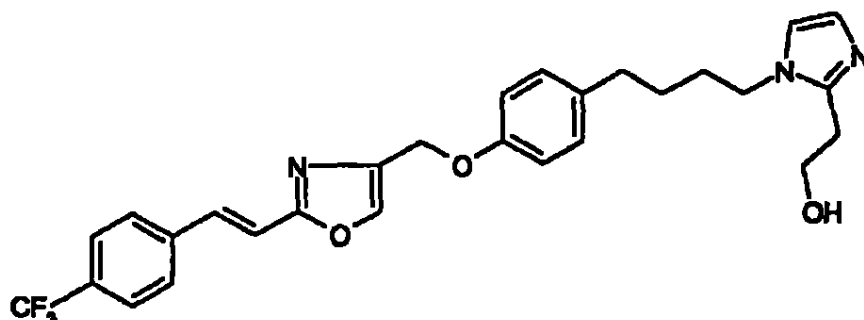
IR (KBr): 1514, 1487, 1254, 1055, 972, 826, 814 cm^{-1} .

Anal. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_3$: 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 con agua e isopropil éter después que fue recristalizado de acetona-hexano para producir el compuesto del título (393 mg) como agujas amarillas pálidas.

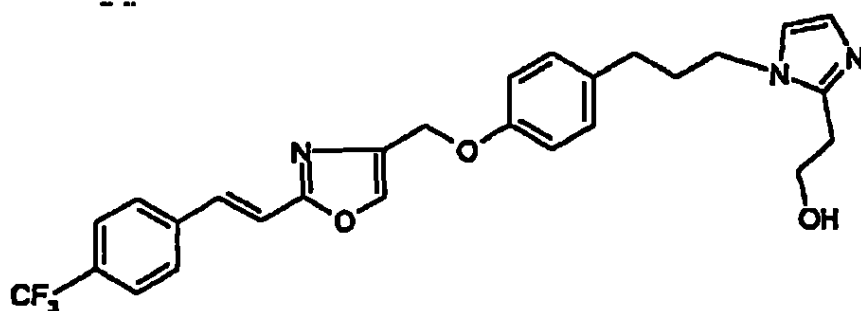
134

^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]oxaz 1-4-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 Ejempl 17 se llevó a cabo para producir el compuesto del título (330 mg) como agujas incoloras.

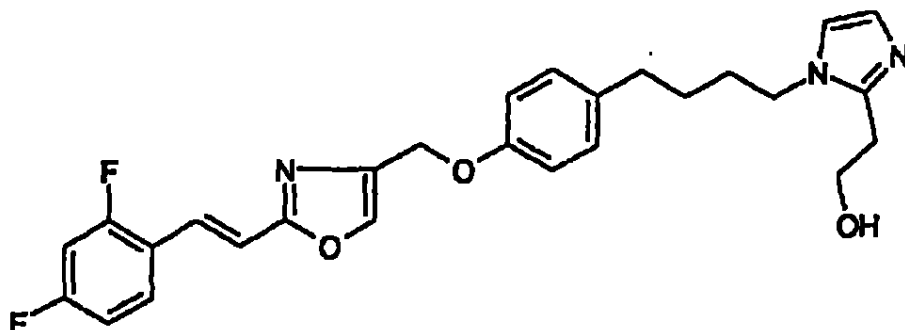
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,01 - 2,08 (2H; m); 2,60 (2H; t; $J = 7,8$ Hz); 2,74 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 3,83 (2H; t; $J = 7,4$ Hz); 4,03 (2H; t; $J = 5,8$ Hz); 5,03 (2H; s); 6,84 (1H; d; $J = 1,2$ Hz); 6,96 - 7,12 (6H; m); 7,52 - 7,70 (6H; m).

135

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 Hz);

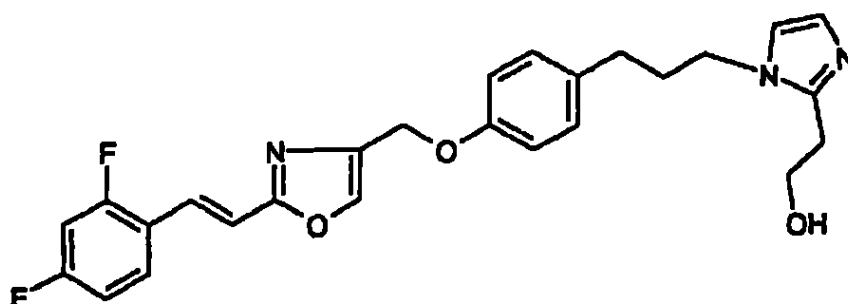
2,78 (2H; t; J = 5,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,4 Hz); 5,01 (2H; s); 6,8 - 7,0 (6H; m); 6,98 (1H; d; J = 16,3 Hz); 7,07 (2H; d; J = 8,8 Hz); 7,5 - 7,6 (1H; m); 7,59 (1H; d; J = 16,3 Hz); 7,67 (1H; s).

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

Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ o $0,1\text{H}_2\text{O}$: 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

137

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 recrystalizado del acetato de etilo-dietil éter-hexano para producir el compuesto del título (272 mg) como cristales incoloros.

p.f. 94 - 96°C.

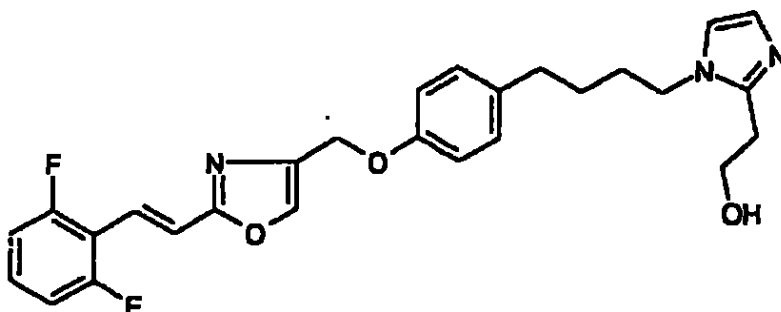
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,95 - 2,15 (2H; m); 2,5 - 2,65 (2H; m); 2,65 - 2,8 (2H; m); 3,75 - 3,9 (2H; m); 3,95 - 4,1 (2H; m); 5,02 (2H; s); 6,8 - 7,15 (9H; m); 7,45 - 7,7 (3H; m).

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

Anal. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ o $0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 60,6; 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-

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.

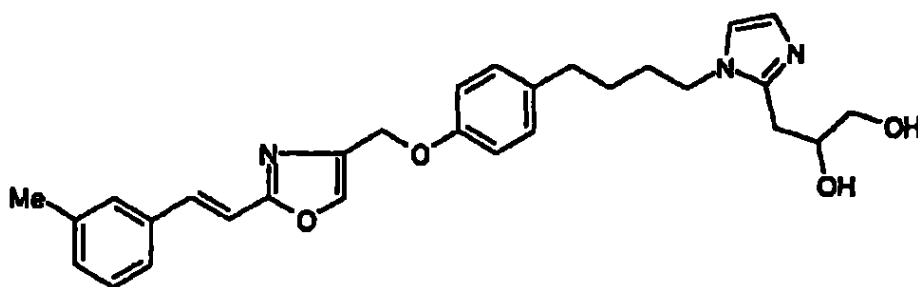
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 7,0 Hz); 2,78 (2H; t; J = 5,6 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,03 (2H; t; J = 5,6 Hz); 5,02 (2H; s); 6,8 - 7,0 (6H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,4 Hz); 7,2 - 7,35 (2H; m); 7,61 (1H; d; J = 16,8 Hz); 7,68 (1H; s).

IR (KBr): 1618, 1516, 1472, 1456, 1246, 1065, 1001, 974, 789 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₇H₂₇F₂N₃O₂: 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-propandi 1



Usando 3-{1-[4-(4-hidroxifenil)butil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandi 1 (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

cabo para producir el compuesto del título (156 mg).

p.f. 102 - 104°C.

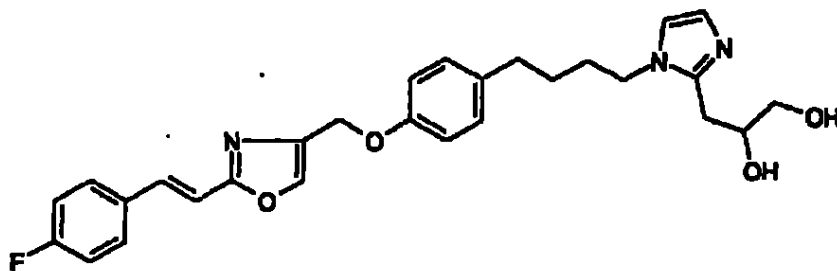
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,52 1,82 (4H; m); 2,39 (3H; s); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 2,77 (1H; d; $J = 5,0$ Hz); 2,78 (1H; d; $J = 6,8$ Hz); 3,64 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,2 Hz); 3,76 (1H; dd; $J = 4,2$ Hz; 11,2 Hz); 3,82 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,12 - 4,24 (1H; m); 5,02 (2H; s); 6,80 (1H; d; $J = 1,4$ 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-((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

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).

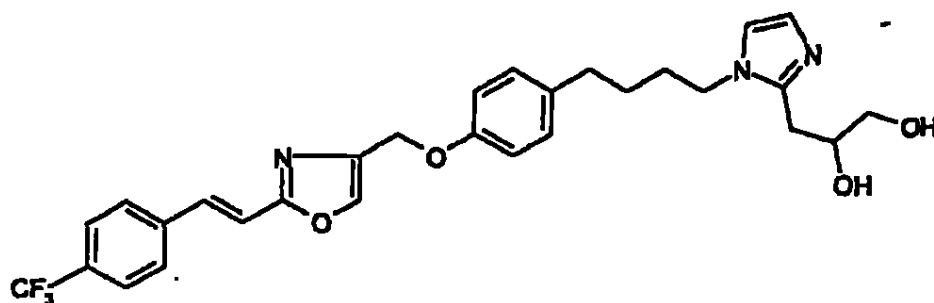
p.f. 114 - 116°C.

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 C₂₈H₂₆N₂O₄F: 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



Usando 3 - {1 - [4 - (4 - hidroxifenil) butil] - 1H-imidazol-2-il} - 1,2-propandiol (204 mg), 65% de hidruro de sodi 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.

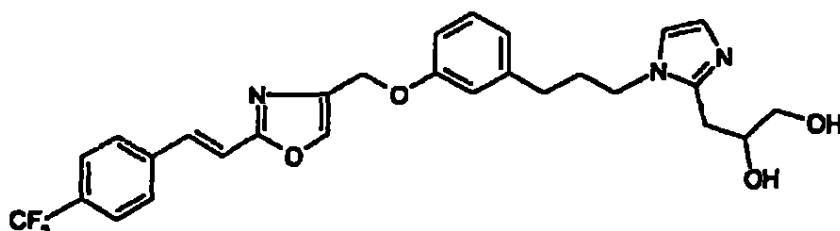
Análisis calc. para C₂₈H₂₆N₂O₄F₃: C, 64,32; H, 5,58; N, 7,76,

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

142



Usando 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandiol (194 mg), 65% de hidruro de sodi 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 compuest del título (255 mg).

p.f. 102 - 104°C.

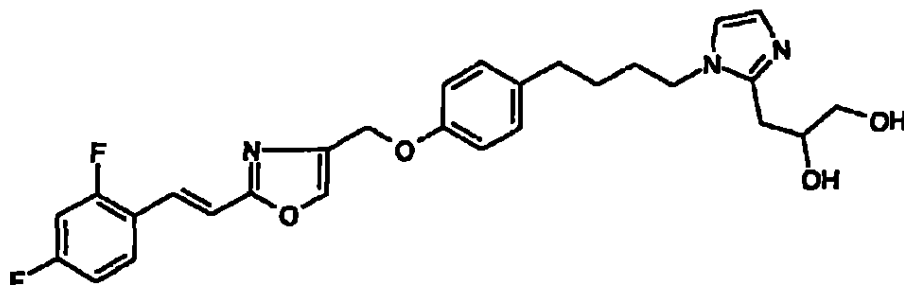
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,08 (2H; quintete; $J = 7,0$ Hz); 2,62 (2H; el t; $J = 7,4$ Hz); 2,72 (1H; d; $J = 4,8$ Hz); 2,73 (1H; d; $J = 7,6$ Hz); 3,63 (1H; dd; $J = 4,8$ Hz; 11,4 Hz); 3,74 (1H; dd; $J = 4,2$ Hz; 11,4 Hz); 3,83 (2H; t; $J = 7,2$ Hz); 4,13 - 4,24 (1H; m); 5,03 (2H; s); 6,77 - 6,91 (3 H; 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$: 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 acetoso (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.

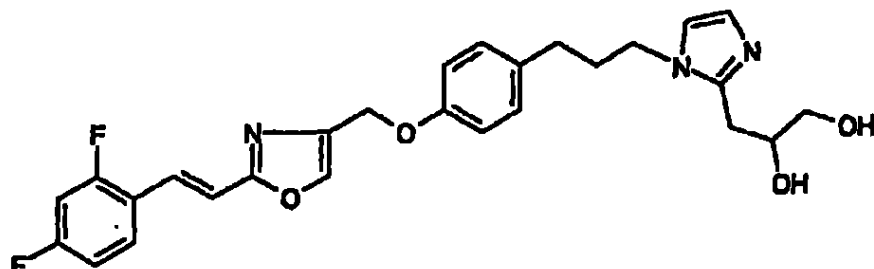
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,52-1,81 (4H; m); 2,58 (2H; t; J = 6,9 Hz); 2,77 (2H; d; J = 5,4 Hz); 3,63 (1H; dd; J = 4,8 Hz; 11,4 Hz); 3,75 (1H; dd; J = 4,2 Hz; 11,4 Hz); 3,82 (2H; t; J = 7,0 Hz); 4,10 - 4,24 (1H; m); 5,01 (2H; s); 6,76 - 7,02 (7H; m); 7,07 (2H; d; J = 8,6 Hz); 7,48 - 7,51 (1H; m); 7,59 (1H; d; 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 C₂₈H₂₈N₃O₄F₂: 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-propandi 1



Usando 3-{1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il)-1,2-propandi 1 (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,

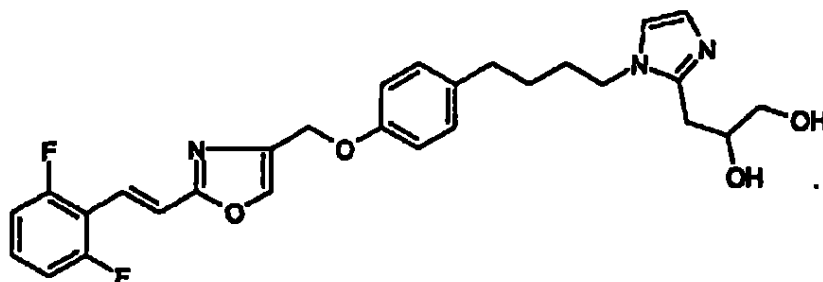
1123, 1090, 1028 cm^{-1} .

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-propandi 1



Usando 3-[1-[3-(3-hidroxifenil)propil]-1H-imidazol-2-il]-1,2-propandi ol (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.

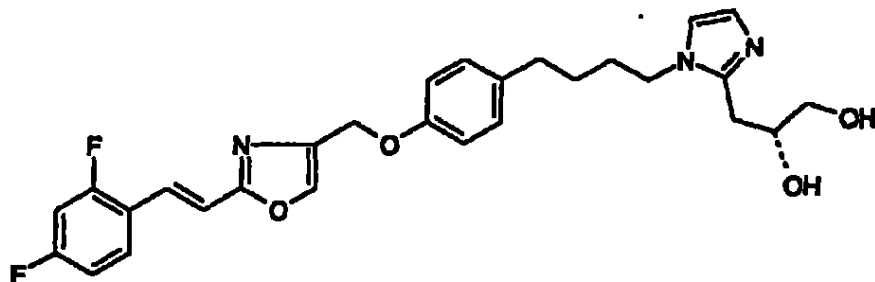
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,8 (4H; m); 2,59 (2H; t; $J = 7,0$); 2,7 - 2,8 (2H; m); 3,6 - 3,75 (2H; m); 3,83 (2H; t; $J = 7,0$ Hz); 4,1 - 4,25 (1H; m); 5,03 (2H; s); 6,8 7,0 (4H; m); 6,92 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,07 (2H; d; $J = 8,6$ Hz); 7,2 - 7,3 (1H; m); 7,29 (1H; el d; $J = 16,8$ Hz); 7,61 (1H; d; $J = 16,8$ Hz); 7,69 (1H; s).

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

Anal. calc. para $C_{28}H_{22}F_2N_2O_4$: 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.

p.f. 104-106°C.

¹H-RMN (CDCl₃) 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).

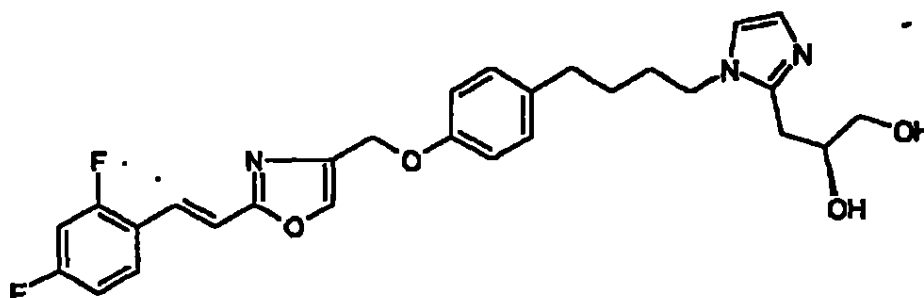
IR (KBr): 1507; 1472; 1273; 1235; 1140; 1092; 966; 858 cm⁻¹.

Anal. calc. para C₂₈H₂₉F₂N₃O₄: C, 66,00; H, 5,74; N, 8,25, Encontrado: C, 65,69; H, 5,82; N, 8,06.

[α]_D²² = +4,2° (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.

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 C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 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

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 receptor de fosforilación de tirosina en las células de cáncer de pecho humano

Las células de cáncer de pecho humano de línea celular se suspendieron en MCF-7 a 300.000 células/0,5 mL, se sembraron

en una placa de 24 hendiduras, y se cultivaron a 37°C en la presencia de 5% de anhídrido carbónico. En el siguiente día, 250 µl de una solución de prueba se agregó a los compuestos. Después de 2 horas, 250 µl de una solución de heregulina, preparada a una concentración final de 0,8 µg/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 IC₅₀) fue calculado. Los resultados se ilustran en la Tabla 1. Este hallazgo demostró

que el compuesto de la presente invención inhibe de manera potente la reacción de fosforilación del residuo de tirosina del la proteína receptora causada por la activación de receptor quinasa tirosina debido al estímulo de factor de crecimiento por medio del estímulo de células de cáncer de pecho humanas por el factor de crecimiento de heregulina.

Tabla 1

Número del ejemplo (número de compuesto)	Inhibición de HER2 intracelular fosforilación 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 en la proliferación de cáncer de pecho (in vitro)

Las células de cáncer de pecho humano de la línea celular BT-474 (1.000 cells/100 μl) fueron embradas en una placa de 96 microhendiduras y se cultivaron a 37°C en la presencia de 5% de

anhídrido carbónico. En el siguiente día, 100 μ l de una solución de cada compuesto de prueba, previamente diluido 2 veces con una solución de heregulina preparada en una concentración final de 0,04 μ g/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% de ácido tricloroacético después que una solución 0,4% (p/v) de SRB (disuelta en 1% ácido acético) fue agregada 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 se elimina y la placa se lavó con una solución de 1% ácido acético, 100 μ l de un extractante (10 mM de la solución Tris) fueron agregados 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 el volumen de proteína. Tomando como 100% de absorción para el grupo de control, el cual no recibió ninguna solución de compuesto de prueba, la proporción de absorción para cada grupo de tratamiento fue determinada, y la concentración de compuesto requerida para lograr el 50% de supresión de contenido celular residual respecto al control (valor IC₅₀) fue calculada. Los resultados se ilustran en Tabla 2.

El compuesto de la presente invención fue ilustrado para de esta manera por suprimir de manera potente la proliferación de células de cáncer de pecho humano de la línea celular BT-474.

Tabla 2

Número de ejemplo (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

Acción inhibitoria en la proliferación celular de cáncer de pecho (en ser vivo)

Una línea celular de 5.000.000 células de cáncer de pecho humano BT-474 se suspendieron en una solución de Matrigel y se trasplantó hipodérmicamente a una hembra del ratón desnudo BALB/c (6 semanas de edad) (Freedman y col., "Proceedings of the 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 (solución de 5 mg/mL) se administró intramuscularmente en una pata posterior. A 14 días después del trasplante, el diámetro

del tumor fue medido, y 5 ratones por grupo, se uniformó con respecto al tamaño del tumor, se usaron para el experiment . El compuesto de la presente invención (4, 6, 14, 17, 19, 20, 23, 24, 26) en una suspensión de goma árabe al 5% (salina fisiológica) se administró oralmente a una dosis de 30 mg/kg dos veces diariamente durante 10 días. En el día de inicio de administración y el día después de la realización de administración, el diámetro del tumor fue medido, y el volumen del tumor fue calculado usando la ecuación ilustrada a continuación.

Volumen del tumor = diámetro máximo x diámetro mínimo x diámetro mínimo x (1/2)

La proporción del valor obtenido por resta del volumen del tumor en el día de iniciación de administración respecto del volumen del tumor en el día después de la realización de administración en el grupo de control que recibió una solución de goma árabe y un valor obtenido restando el volumen del tumor al día de iniciación de administración respecto del volumen del tumor al día de realización de administración en cada grupo de administración de droga se obtuvo como la proporción de la proliferación. Los resultados se ilustran en la Tabla 3.

El compuesto de la presente invención suprimió el crecimiento de cáncer de pecho humano de las células

trasplantadas a los ratones desnudos. Se pesaron los ratones durante el período de prueba; no se se observó ninguna pérdida de peso del cuerpo fue debida a la administración del compuesto de la presente invención.

Tabla 3

Ejemplo No.	
(compuesto No.)	Proporción de proliferación
4	5
6	28
23	27
24	28
26	15

Aplicabilidad industrial

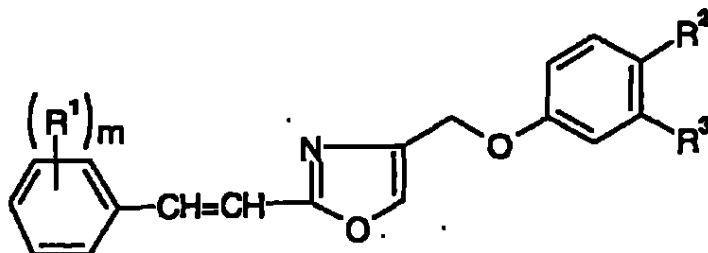
Debido a que el Compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo posee la actividad de inhibir quinasa tirosina y es de baja toxicidad, puede usarse para prevenir o tratar la enfermedad dependiente de quinasa tirosina en los mamíferos. Las enfermedades dependientes de quinasa tirosina incluyen 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 también por consiguiente es útil como un agente terapéutico para suprimir el crecimiento de cáncer que expresa HER2, como

156

agente preventivo para prevenir la transición del cáncer dependiente de hormona al cáncer independiente de hormona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por que está representado por la fórmula:



en donde n es de valor 1 ó 2;

R¹ es un átomo halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, opcionalmente halogenado;

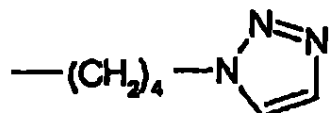
uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo representado por la fórmula:



en donde n es 3 ó 4; R⁴ es un grupo alquilo C₁₋₃, sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo, o una sal del mismo.

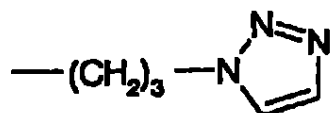
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R¹ es fluor o trifluorometilo, o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R¹ es un grupo representado por la fórmula:



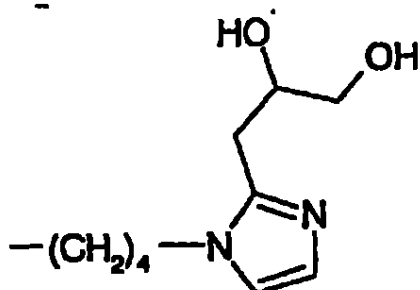
y R¹ es un átomo de hidrógeno; o

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



o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R² es un grupo representado por la fórmula:

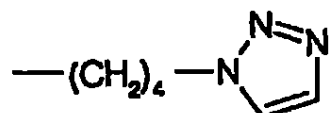


y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

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

R¹ es 4-trifluorometilo;

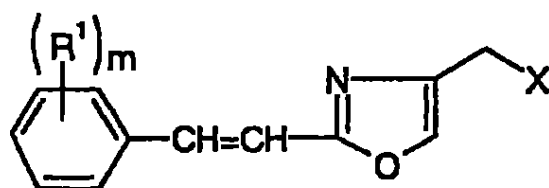
R² es un grupo representado por la fórmula:



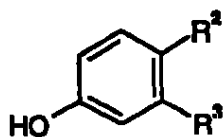
y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

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.

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 tienen los mismos significados como los definidos en la reivindicación 1, 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 prodroga caracterizada por que es de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

9. Una composición farmacéutica caracterizada por que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada por que es un inhibidor de quinasa tirosina.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que es un agente para prevenir o tratar el cáncer.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que el cancer es cancer de pecho o cancer de próstata.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que el cáncer es cáncer pulmonar.

14. Una composición farmacéutica caracterizada por que combina un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo o una prodroga del mismo y otros agentes anticáncer.

15. Una composición farmacéutica caracterizada por que combina un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un a

sal del mismo o una prodroga del mismo y agentes terapéuticos hormonales.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada por que el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada por que el modulador-demodulador de LH-RH, es antagonista de LH-RH.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada por que el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal del mismo.

19. Un método para inhibir quinasa tirosina caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo a los mamíferos.

20. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo a los mamíferos.

21. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende combinar (1) administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo o una prodroga del mismo a los mamíferos y (2) 1 a 3 seleccionados del grupo que consiste de (i) administrar una cantidad eficaz de otros agentes anticáncer a los mamíferos,

(ii) administrar una cantidad efectiva de agentes terapéuticos hormonales a los mamíferos y (iii) terapia sin droga.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 caracterizado por que la terapia sin droga es la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de gen, termoterapia, crioterapia, cauterización con láser y/o radioterapia.

23. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende administrar en combinación de una cantidad efectiva un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer a los mamíferos.

24. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende administrar en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de agentes terapéuticos hormonales a los mamíferos.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado por que el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado por que el modulador-demodulador de LH-RH es antagonista de LH-RH.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizado por que el antagonista de LHRH es leuprorelina o un sal de la misma.

28. Un método para prevenir o tratar cancer caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo a los mamíferos antes de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia.

29. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal una prodroga del mismo a los mamíferos después de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia.

30. Un método para prevenir o tratar cáncer caracterizado por que comprende administrar en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de otros agentes anticancer a los mamíferos antes de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia.

31. Un método para prevenir o tratar cancer caracterizado por que comprende administrar en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer a los mamíferos antes de la cirugía,

quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser, y/o radioterapia.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado por que el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH.

33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por que el modulador-demodulador de LHRH es antagonista de LH-RH.

34. Un método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado por que el antagonista de LH-RH es leuprorelina o una sal de la misma.

35. Un método para prevenir o tratar cancer caracterizado por que comprende administrar en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un sal del mismo o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer a los mamíferos después de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia, crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia.

36. Un método para prevenir o tratar cancer caracterizado por que comprende administrar en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo y una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer a los mamíferos después de la cirugía, quimioterapia hipertensiva, terapia de genes, termoterapia,

crioterapia, cauterización del láser y/o radioterapia.

37. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado por que el agente terapéutico hormonal es un modulador-demodulador de LH-RH.

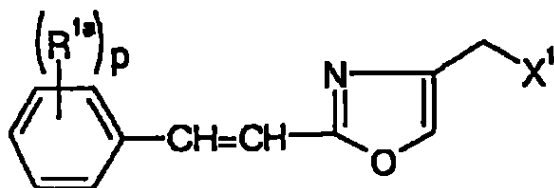
38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizado por que el modulador-demodulador de LH-RH es antagonista de LH-RH.

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado por que el antagonista de LH-RH es leupr relina o una sal de la misma.

40. Una utilización de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo caracterizada por que es para preparar un inhibidor de quinasa tirosina.

41. Una utilización de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o una prodroga del mismo caracterizada por que se utiliza para preparar un agente para prevenir o tratar el cancer.

42. Un compuesto caracterizado por que está representado por la fórmula:



en donde R^{1a} es fluor o trifluorometilo, X^1 es un grupo de

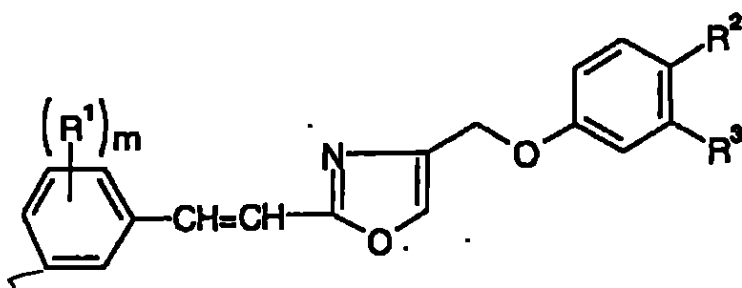
comienzo, y n posee valor 3 ó 4, o una sal del mismo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado por que X¹ es un átomo de halógeno.

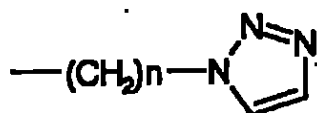
44. Una utilización de un compuesto de acuerdo c n la reivindicación 42 o una sal del mismo caracterizado por que se utiliza para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

RESUMEN

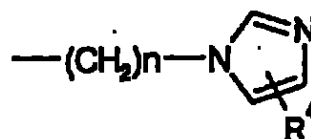
Un compuesto representado por la fórmula:



en donde m es 1 ó 2, R¹ es un halógeno o un alquilo C₁₋₂, opcionalmente halogenado; uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo representado por la fórmula:



ó



en donde n es 3 ó 4; R⁴ es un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo, o una sal del mismo el cual demuestra actividad inhibidora de quinasa tirosina.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO-JAPON

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

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

CERTIFICA

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

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

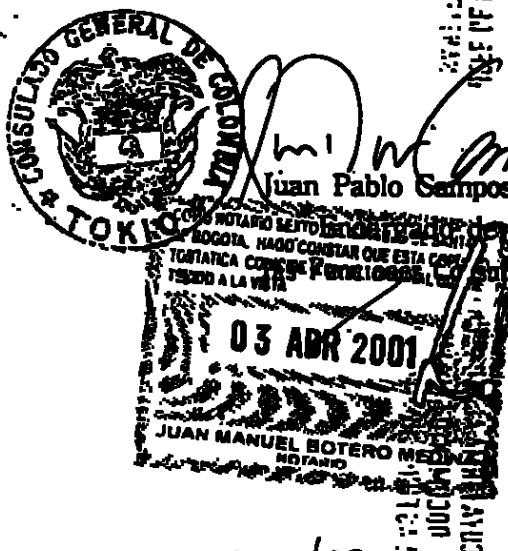
Que el señor **TAKASHI NAKAMURA**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

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

Tokio, 22 de Junio de 1.999

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

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE



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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Juan Pablo Campos
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE PENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 21 1999 9:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Juan Pablo Campos

07 JUL 20 11:23:35

DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

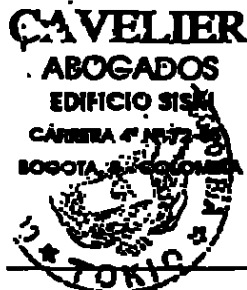
03 ABR 2001

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE PENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/ domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,
Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

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

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

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy _____
//th of June, 1999
in/en _____ Osaka, Japan

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

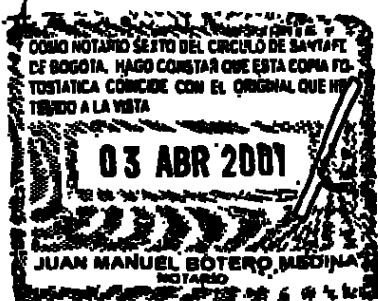
TRADUCCION No. 1407/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

LEGALIZATION

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

LEGALIZATION

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



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

大阪法務局所属 公証人役場

認証登録 平成11年第188号

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

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

平成11年6月17日

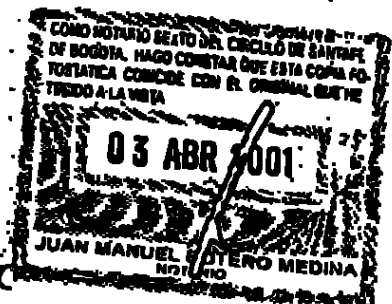
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 小 河 巖 役場において

大阪法務局所属

公証人

小河 巖





COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTIAGO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO
TOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE
VISTO A LA VISTA

03-ABR-2001

JUAN MANUEL BOTERO-MEDINA
NOTARIO

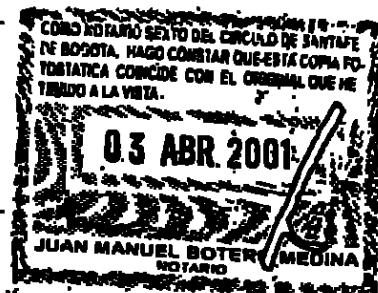
REGISTER NUMBER *108* /1999 (H.11)

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

certified copy of Company Register of May 7, 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

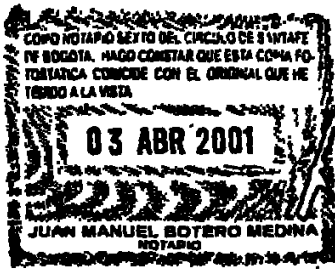
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan



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

Iwao Ogawa
Iwao Ogawa

Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau.





総第 1124 号



証 明

大阪法務局所属公証人 小 河 巖

平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

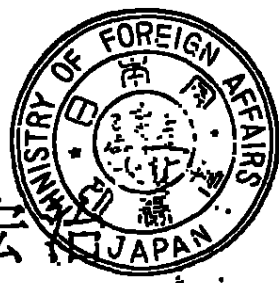
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the copy affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN 17 1999

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

平成 11 年 6 月 17 日
平成 年 月 日

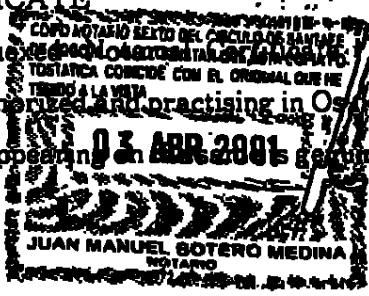
大阪法務局長 石井宏治



CERTIFICATE

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

Date '99. 6. 17



Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

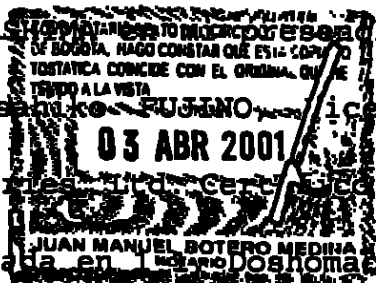
TRADUCCION No. P.0799
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

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

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

Registro No. 188/1999 (H.11)

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



Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

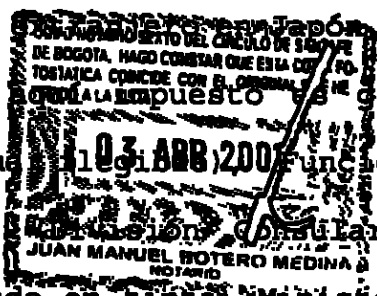
(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

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

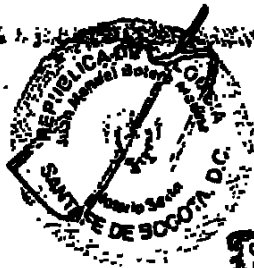
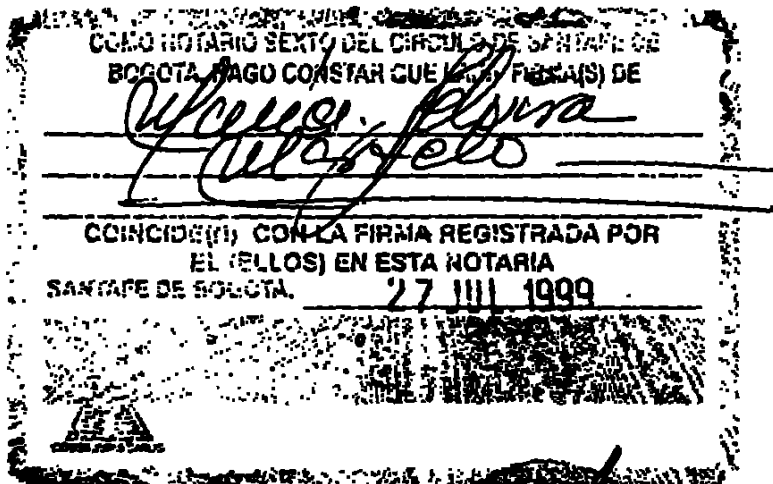
CERTIFICADO

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

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

No. 4736. Para legalización del consúl en Japón, por el presente se certifica que el sello  es genuino. Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma)  Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores, División Consular y de Políticas de Migración). (Sello redondo en tinta) Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón.

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



NOTA: Se retiran los
Folios 177 y 178
para publicación y una
copia del Arte final 12x12
(Folio 180).

Folios 177 y 178
tarjetas
AS

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

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

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

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

Jul.26/99

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 28 PM 12:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Maria Elvira Martelo
Cuya firma aparece fiel
DOCUMENTO RESOLUTIVO
LAS FUNCIONES LEGALES

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TUBIDO A LA VISTA
03 ABR 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



Expediente No		0107757	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *Atte Final*



128

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 80017609

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01027571 03C00023

Folios: 102

Fecha (REC): 2001-02-05 17:22:10

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,070
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749329	19/02/2001	33.846.830.00

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

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

610 01763-801-012-B

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador 382 0840

Fax 350 5220

e-mail info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D C, Colombia



179

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 01027571 00302300 Folios: 102
 Fecha (R2B): 2001-04-06 17:32:10
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 01 - 11 752
 FECHA FEBRERO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	2749341	26/02/2001	31 681 320 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100 000 00
		TOTAL :	100 000 00

SON CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

C610 01763-801-012-B

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá D C Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [/]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [/]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [/]
- Descripción de la invención [/]
- Dibujos de ser estos pertinentes [/]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [/]

COMPLETA [/]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____