(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2005-502705

(P2005-502705A)

(43)公表日　平成17年1月27日(2005.1.27)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 211/22	C07D 211/22	4C054
A61K 31/445	A61K 31/445	4C063
A61K 31/496	A61K 31/496	4C086
A61P 5/26	A61P 5/26	
A61P 13/08	A61P 13/08	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 561 頁）　最終頁に続く

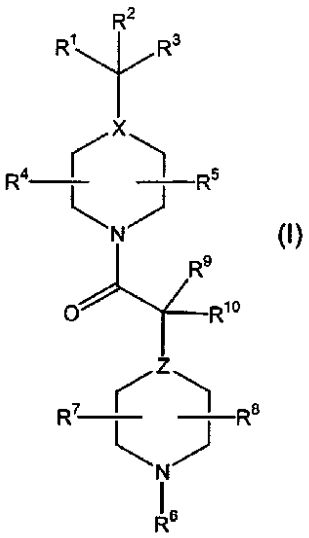
(21)出願番号　特願2003-526910(P2003-526910)
(86)(22)出願日　平成14年9月5日(2002.9.5)
(85)翻訳文提出日　平成16年3月5日(2004.3.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/028181
(87)国際公開番号　WO2003/022835
(87)国際公開日　平成15年3月20日(2003.3.20)
(31)優先権主張番号　60/317,715
(32)優先日　平成13年9月6日(2001.9.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　596129215
シェーリング　コーポレイション
Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７０３３－０５３０，　ケニルワース，　ギャロッピング　ヒル　ロード　２０００，　パテント　デパートメント　－　ケイ－６－１　１９９０
２０００　Ｇａｌｌｏｐｉｎｇ　Ｈｉｌｌ　Ｒｏａｄ，　Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，　Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０３３－０５３０，　Ｕ．Ｓ．Ａ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

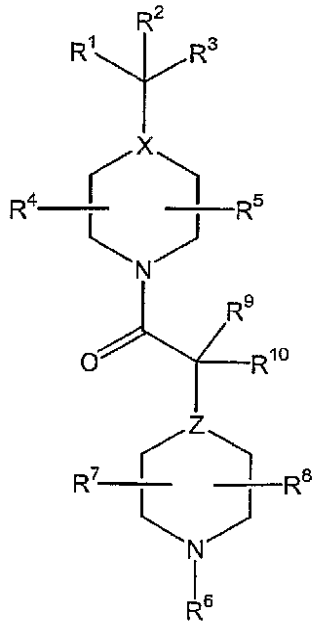
(54)【発明の名称】アンドロゲン依存性疾患の処置のための１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ３型インヒビター

(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物、そのプロドラッグ、またはこの化合物またはプロドラッグの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物が開示され、これらは、３型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼのインヒビターとして有用である。本発明はまた、この化合物を含有する薬学的組成物、およびアンドロゲン依存性疾患を処置または予防するためのこの化合物の使用に関する。本発明が関連するアンドロゲン依存性疾患としては、前立腺癌、良性前立腺肥大、挫瘡、脂漏、多毛、アンドロゲン性脱毛、性的早熟、副腎機能低下、および多嚢胞性卵巣症候群が挙げられるがこれらに限定されない。



(I)

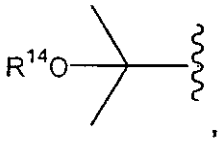
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、またはそのプロドラッグ、または該化合物または該プロドラッグの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：
［化１］

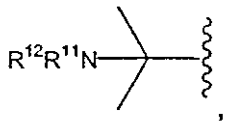


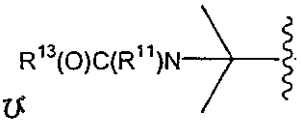
(I)

ここで、
R^1 および R^2 は、同一または異なり、別個に、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各々は、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）ハロゲン；
ｂ）－ＯＣＦ$_3$ または－ＯＣＨＦ$_2$ ；
ｃ）－ＣＦ$_3$ ；
ｄ）－ＣＮ；
ｅ）アルキルまたはR^{18}－アルキル；
ｆ）ヘテロアルキルまたはR^{18}－ヘテロアルキル；
ｇ）アリールまたはR^{18}－アリール；
ｈ）ヘテロアリールまたはR^{18}－ヘテロアリール；
ｉ）アリールアルキルまたはR^{18}－アリールアルキル；
ｊ）ヘテロアリールアルキルまたはR^{18}－ヘテロアリールアルキル；
ｋ）ヒドロキシ；
ｌ）アルコキシ；
ｍ）アリールオキシ；
ｎ）－ＳＯ$_2$－アルキル；
ｏ）－ＮR^{11} R^{12} ；
ｐ）－Ｎ（R^{11}）Ｃ（Ｏ）R^{13}
ｑ）メチレンジオキシ；
ｒ）ジフルオロメチレンジオキシ；
ｓ）トリフルオロアルコキシ；
ｔ）－ＳＣＨ$_3$ または－ＳＣＦ$_3$ ；および
ｕ）－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$ または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$ ；
R^3 は、Ｈ、－ＯＨ、アルコキシまたはアルキルであるが、但し、ＸがＮのとき、R^3 は

、－ＯＨでもアルコキシでもない；
Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、同一または異なり、別個に、Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ[14]、－ＮＲ[11]Ｒ[12]、－Ｎ（Ｒ[11]）Ｃ（Ｏ）Ｒ[13]、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、
［化２］

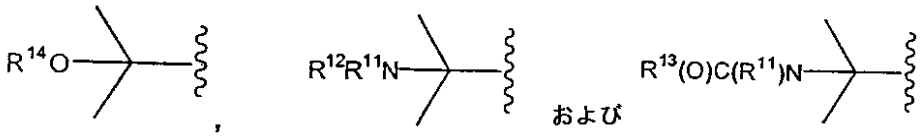


，


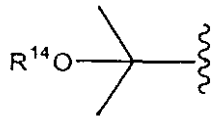
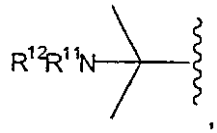
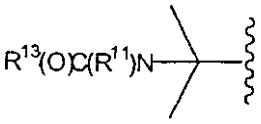
，および


からなる群から選択されるが、但し、Ｚおよび／またはＸがＮのとき、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、それぞれ、－ＯＨ、－ＯＲ[14]、－ＮＲ[11]Ｒ[12]または－Ｎ（Ｒ[11]）Ｃ（Ｏ）Ｒ[13]ではない；
Ｒ[6]は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[15]および－ＳＯ$_2$Ｒ[15]からなる群から選択される；
Ｒ[9]およびＲ[10]は、同一または異なり、別個に、Ｈ、Ｆ、－ＣＦ$_3$、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、－ＮＲ[11]Ｒ[12]および－Ｎ（Ｒ[11]）Ｃ（Ｏ）Ｒ[13]からなる群から選択されるが、但し、ＺがＮであるとき、Ｒ[9]およびＲ[10]は、それぞれ、Ｆでも、ヒドロキシでも、アルコキシでも、アリールオキシでも、－ＮＲ[11]Ｒ[12]でも－Ｎ（Ｒ[11]）Ｃ（Ｏ）Ｒ[13]でもない；
Ｒ[11]は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される；
Ｒ[12]は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される；
Ｒ[13]は、アルキル、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から選択される；
Ｒ[14]は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される；
Ｒ[15]は、－ＮＲ[16]Ｒ[17]、－ＯＲ[16]、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各々は、必要に応じて、Ｒ[18]で置換されている；
Ｒ[16]およびＲ[17]は、同一または異なり、別個に、Ｈ、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々は、必要に応じて、Ｒ[18]で置換されている；
Ｒ[18]は、低級アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルホニル、スルホンアミド、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される１個～４個の置換基である；そして
ＸおよびＺは、同一または異なり、別個に、ＣおよびＮからなる群から選択される、
化合物。
【請求項２】
以下である、請求項１に記載の化合物：
Ｒ[1]およびＲ[2]は、同一または異なり、別個に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々は、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）ハロゲン；
ｂ）－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）－ＣＦ$_3$；
ｄ）－ＣＮ；
ｅ）（Ｃ１～Ｃ２０）アルキルまたはＲ[18]－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキル；
ｆ）ヘテロアルキルまたはＲ[18]－ヘテロアルキル；
ｇ）アリールまたはＲ[18]－アリール；

ｈ）ヘテロアリールまたはR^{18}－ヘテロアリール；
ｉ）アリールアルキルまたはR^{18}－アリールアルキル；
ｊ）ヘテロアリールアルキルまたはR^{18}－ヘテロアリールアルキル；
ｋ）ヒドロキシ；
ｌ）アルコキシ；
ｍ）アリールオキシ；
ｎ）－SO_2－アルキル；
ｏ）－$NR^{11}R^{12}$；
ｐ）－N（R^{11}）C（O）R^{13}
ｑ）メチレンジオキシ；
ｒ）ジフルオロメチレンジオキシ；
ｓ）トリフルオロアルコキシ；
ｔ）－SCH_3；および
ｕ）－SO_2CF_3；
R^4、R^5、R^7およびR^8は、同一または異なり、別個に、Ｈ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、－OR^{14}、－$NR^{11}R^{12}$、
［化３］



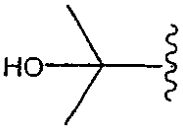
からなる群から選択されるが、但し、Ｚおよび／またはＸがＮのとき、R^4、R^5、R^7およびR^8は、それぞれ、－OR^{14}でも－$NR^{11}R^{12}$でもない；
R^{11}は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択される、
化合物。
【請求項３】
以下である、請求項１に記載の化合物：
R^1およびR^2は、同一または異なり、別個に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々は、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）ハロゲン；
ｂ）－OCF_3；
ｃ）－CF_3；
ｄ）トリフルオロアルコキシ；
ｅ）（Ｃ１～Ｃ６）アルキルまたはR^{18}－（Ｃ１～Ｃ６）アルキル；
ｆ）ヘテロアルキルまたはR^{18}－ヘテロアルキル；
ｇ）アリールまたはR^{18}－アリール；
ｈ）アリールアルキルまたはR^{18}－アリールアルキル；
ｉ）ヘテロアリールアルキルまたはR^{18}－ヘテロアリールアルキル；
ｊ）アルコキシ；
ｋ）－SO_2－アルキル；および
ｌ）－SO_2CF_3；
R^4、R^5、R^7およびR^8は、同一または異なり、別個に、Ｈ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、－OR^{14}、－$NR^{11}R^{12}$、
［化４］



および


からなる群から選択されるが、但し、Ｚおよび／またはＸがＮのとき、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、－ＯＲ[14]でも－ＮＲ[11]Ｒ[12]でもない；
Ｒ[11]は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択される；そして
Ｚは、Ｃである、
化合物。

【請求項４】

以下である、請求項１に記載の化合物：
Ｒ[1]およびＲ[2]は、同一または異なり、別個に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）ハロゲン；
ｂ）－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）－ＣＦ$_3$；
ｄ）アルコキシ；
ｅ）トリフルオロアルコキシ；
ｆ）（Ｃ１～Ｃ６）アルキル；
ｇ）－ＳＯ$_2$－アルキル；および
ｈ）－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；
Ｒ[3]は、Ｈまたは－ＯＨであるが、但し、ＸがＮのとき、Ｒ[3]は、－ＯＨではない；
Ｒ[4]およびＲ[5]は、同一または異なり、別個に、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、ヘテロアルキルおよび
［化５－１］



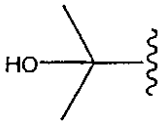
からなる群から選択される；
Ｒ[7]は、Ｈ、アルキル、－ＯＲ[14]および－ＮＲ[11]Ｒ[12]からなる群から選択されるが、但し、ＸがＮのとき、Ｒ[7]は、－ＯＲ[14]でも－ＮＲ[11]Ｒ[12]でもない；
Ｒ[8]は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される；
Ｒ[11]は、Ｈおよびアルキルからなる群から選択される；そして
Ｚは、Ｃである、
化合物。

【請求項５】

以下である、請求項１に記載の化合物：
Ｒ[1]およびＲ[2]は、同一または異なり、別個に、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）ハロゲン；
ｂ）－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）アルコキシ；
ｄ）トリフルオロアルコキシ
ｅ）－ＣＦ$_3$；
ｆ）－ＳＯ$_2$－アルキル；および
ｇ）－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；
Ｒ[3]は、Ｈである；

R^4およびR^5は、同一または異なり、別個に、H、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、ヘテロアルキルおよび

［化５－２］



からなる群から選択される；
R^6は、－Ｃ（Ｏ）R^{15}および－SO_2R^{15}からなる群から選択される；
R^7は、H、アルキル、－OR^{14}および－$NR^{11}R^{12}$からなる群から選択されるが、但し、ＸがＮのとき、R^7は、－OR^{14}でも－$NR^{11}R^{12}$でもない；
R^8は、H、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される；
R^{11}は、Hまたはアルキルである；そして
Ｚは、Ｃである、
化合物。

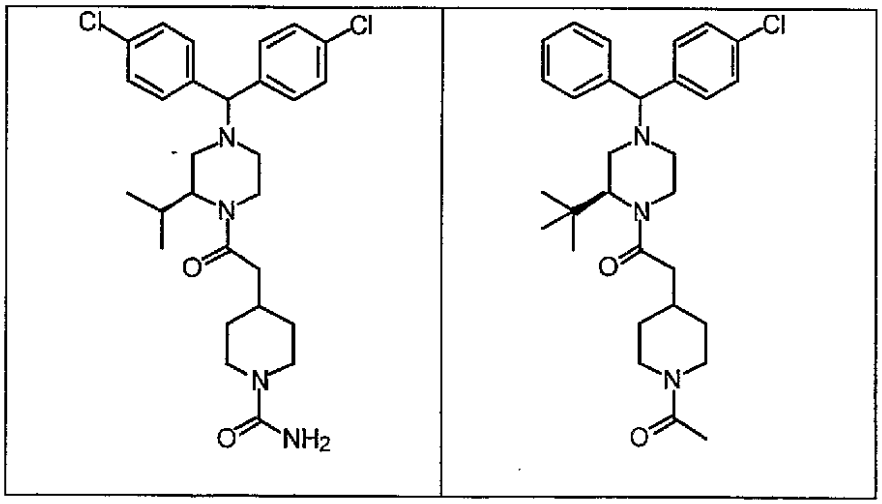
【請求項６】

以下である、請求項１に記載の化合物：
R^1およびR^2は、同一または異なり、別個に、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され；必要に応じて、以下からなる群から選択される１個～６個の基で置換されている：
ａ）Ｂｒ、ＦまたはＣｌ；
ｂ）－OCF_3；
ｃ）－CF_3；
ｄ）メトキシ；
ｅ）エトキシ；
ｆ）シクロプロピルメトキシ
ｇ）－OCH_2CF_3；
ｈ）－SO_2－アルキル；および
ｉ）－SO_2CF_3；
R^3は、Hである；
R^4およびR^5は、同一または異なり、別個に、H、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチルおよびヘテロアルキルからなる群から選択される；
R^7は、H、OR^{11}およびアルキルからなる群から選択される；
R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{14}は、それぞれ別個に、Hおよびアルキルからなる群から選択される；
R^{13}は、アルキルである；
R^{15}は、－$NR^{16}R^{17}$、－OR^{16}およびアルキルからなる群から選択される；
R^{16}およびR^{17}は、同一または異なり、別個に、Hおよびアルキルからなる群から選択されるが、但し、R^{15}が－OR^{16}のとき、R^{16}は、Hではない；そして
Ｚは、Ｃである、
化合物。

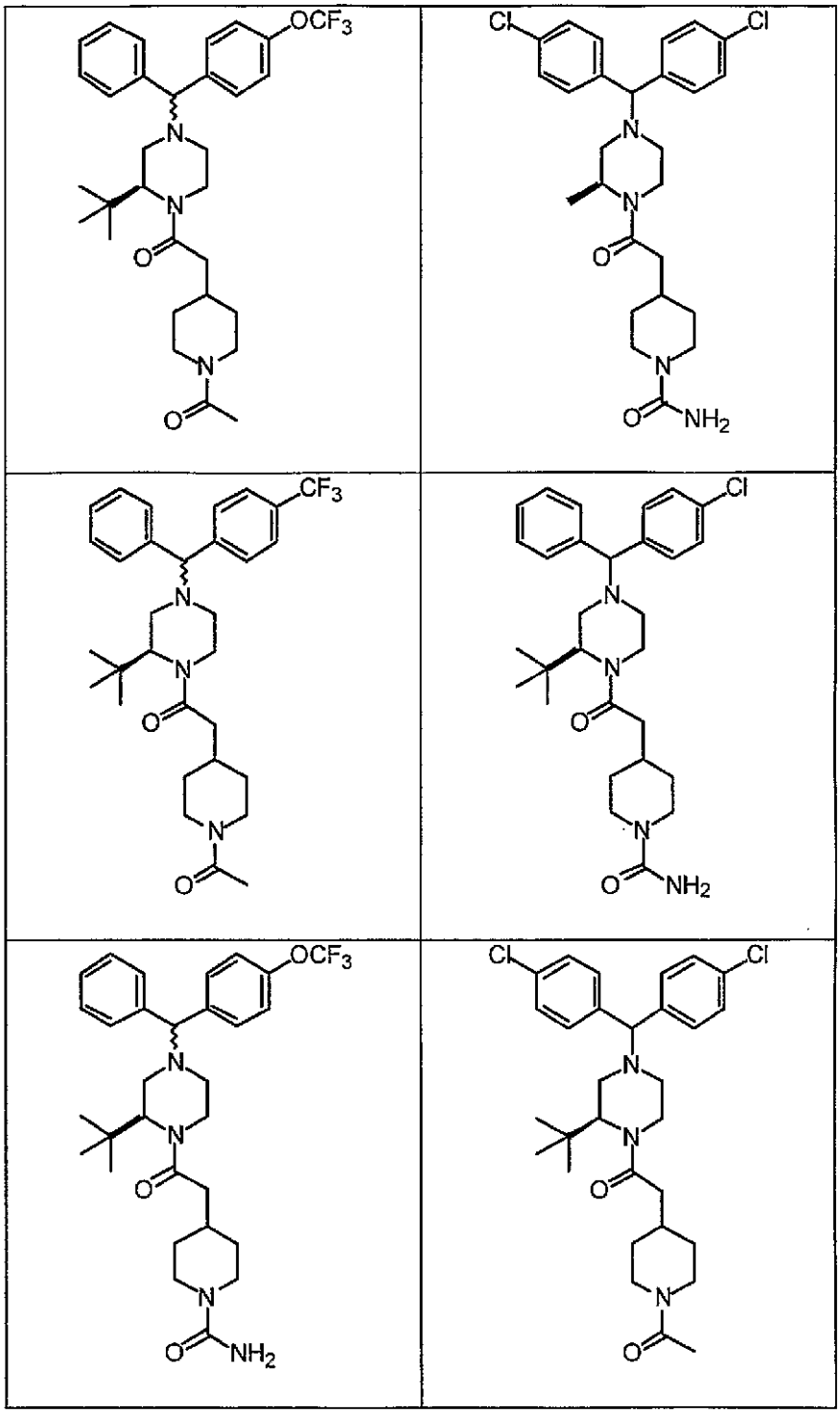
【請求項７】

以下からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、そのプロドラッグ、または該化合物もしくは該プロドラッグの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：

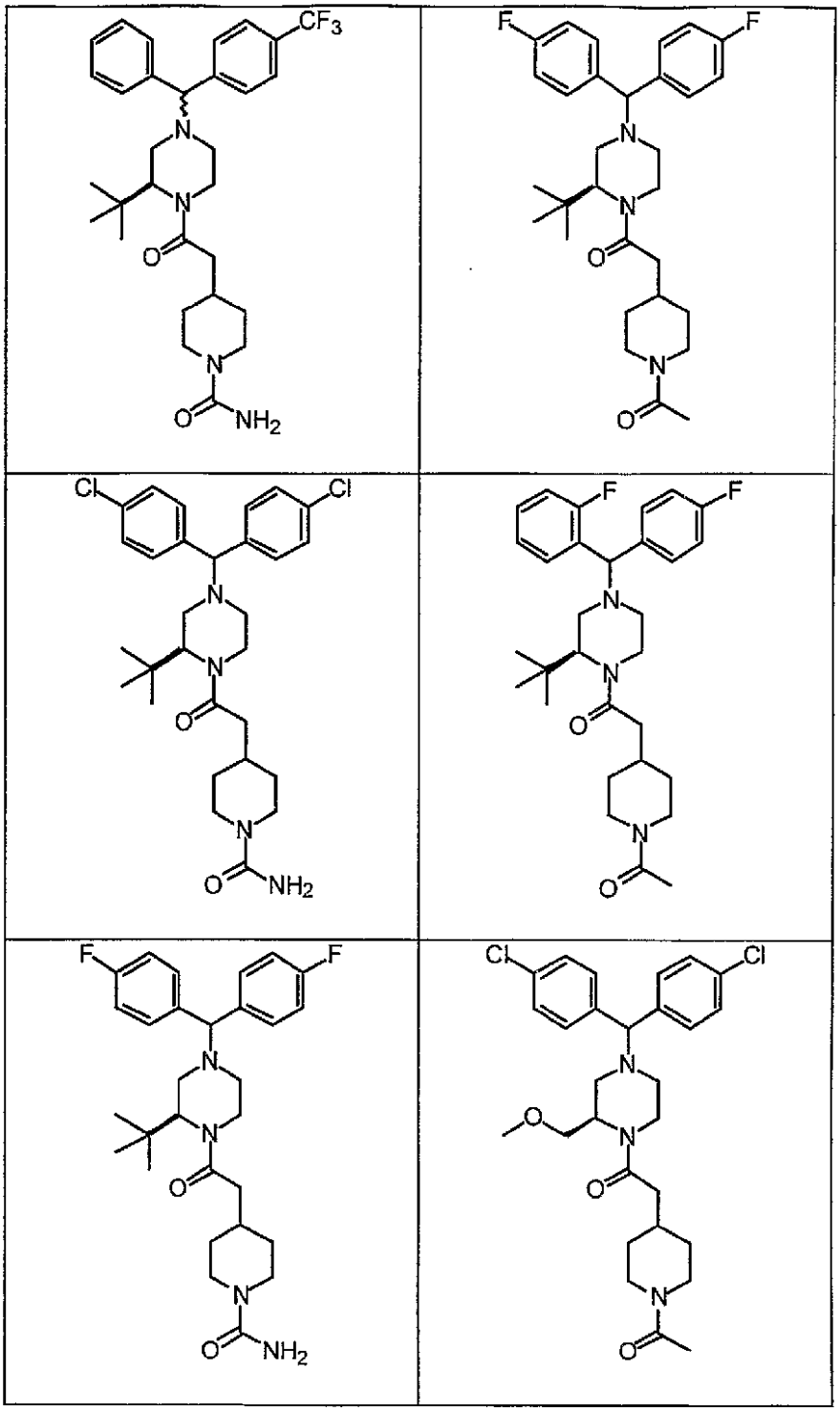
［化６－１］



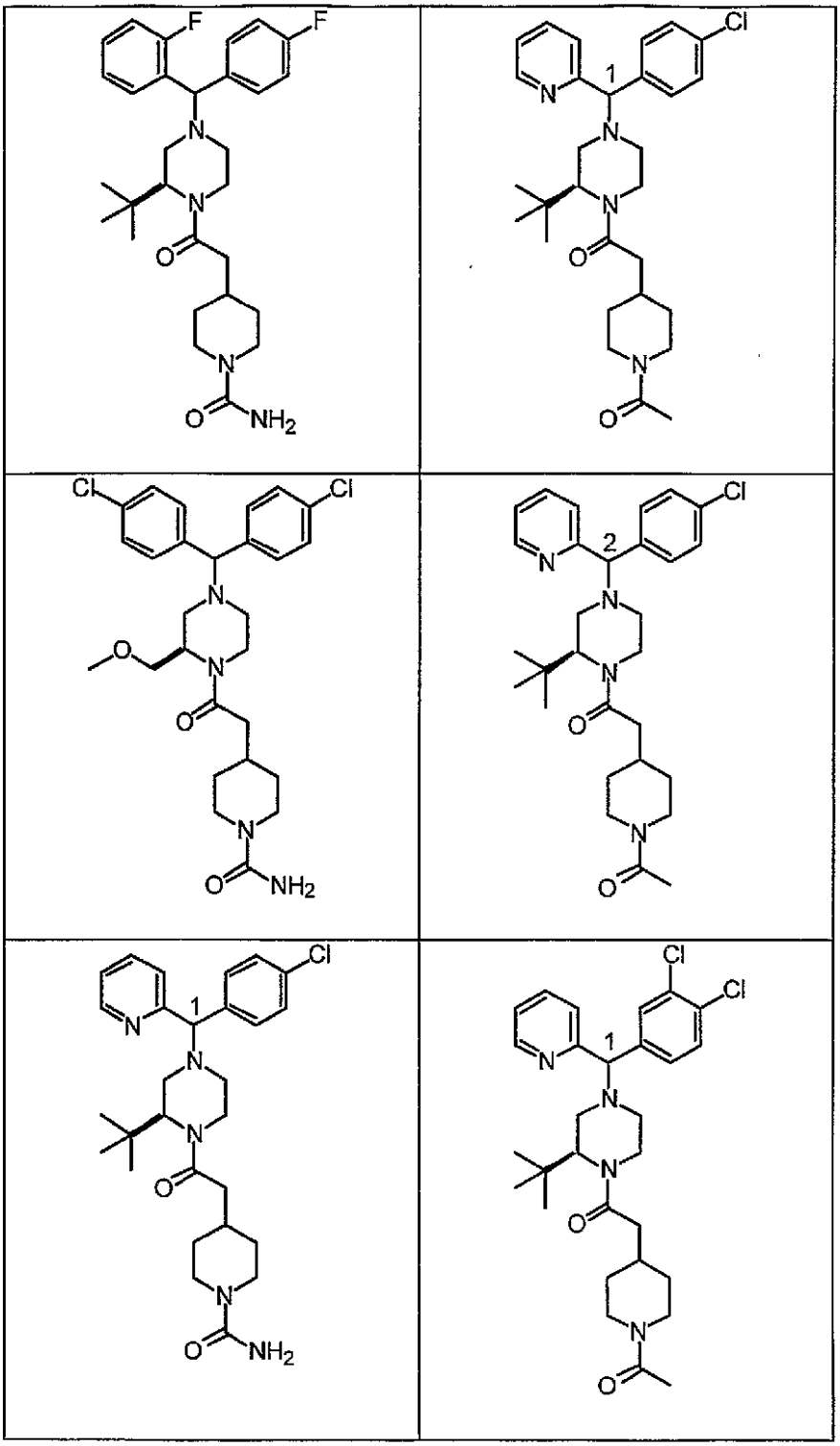
[化６－２]



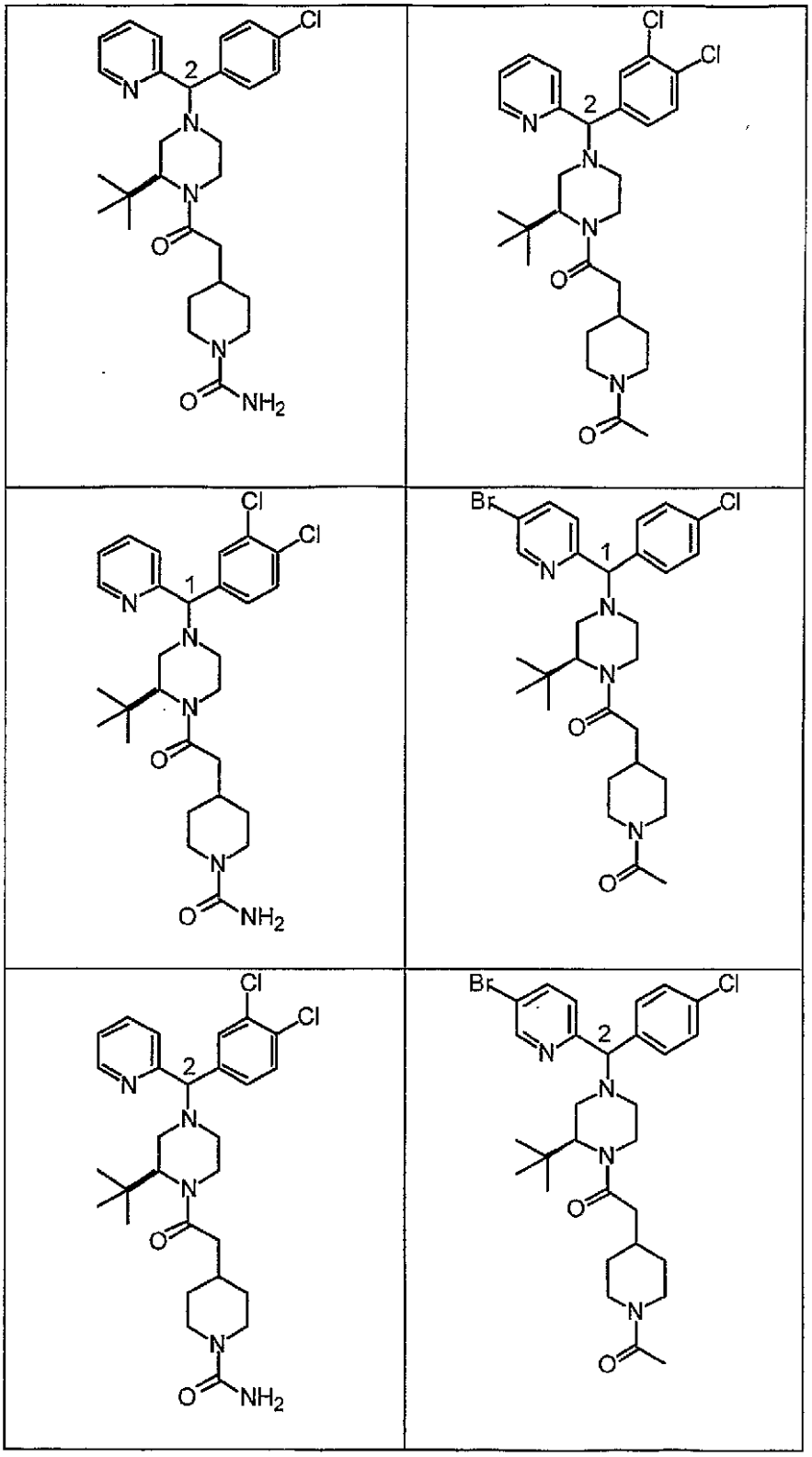
［化６－３］



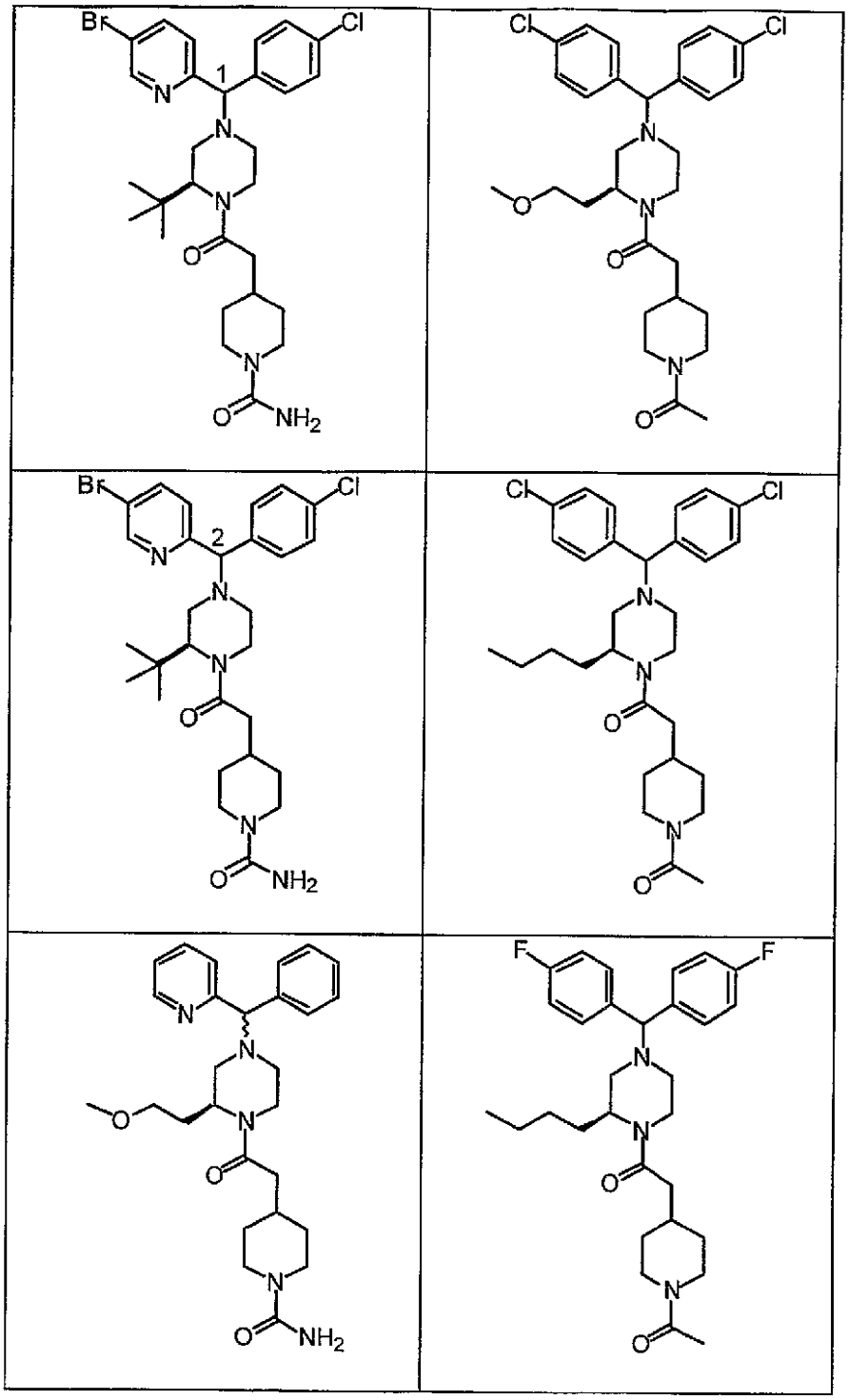
［化６－４］



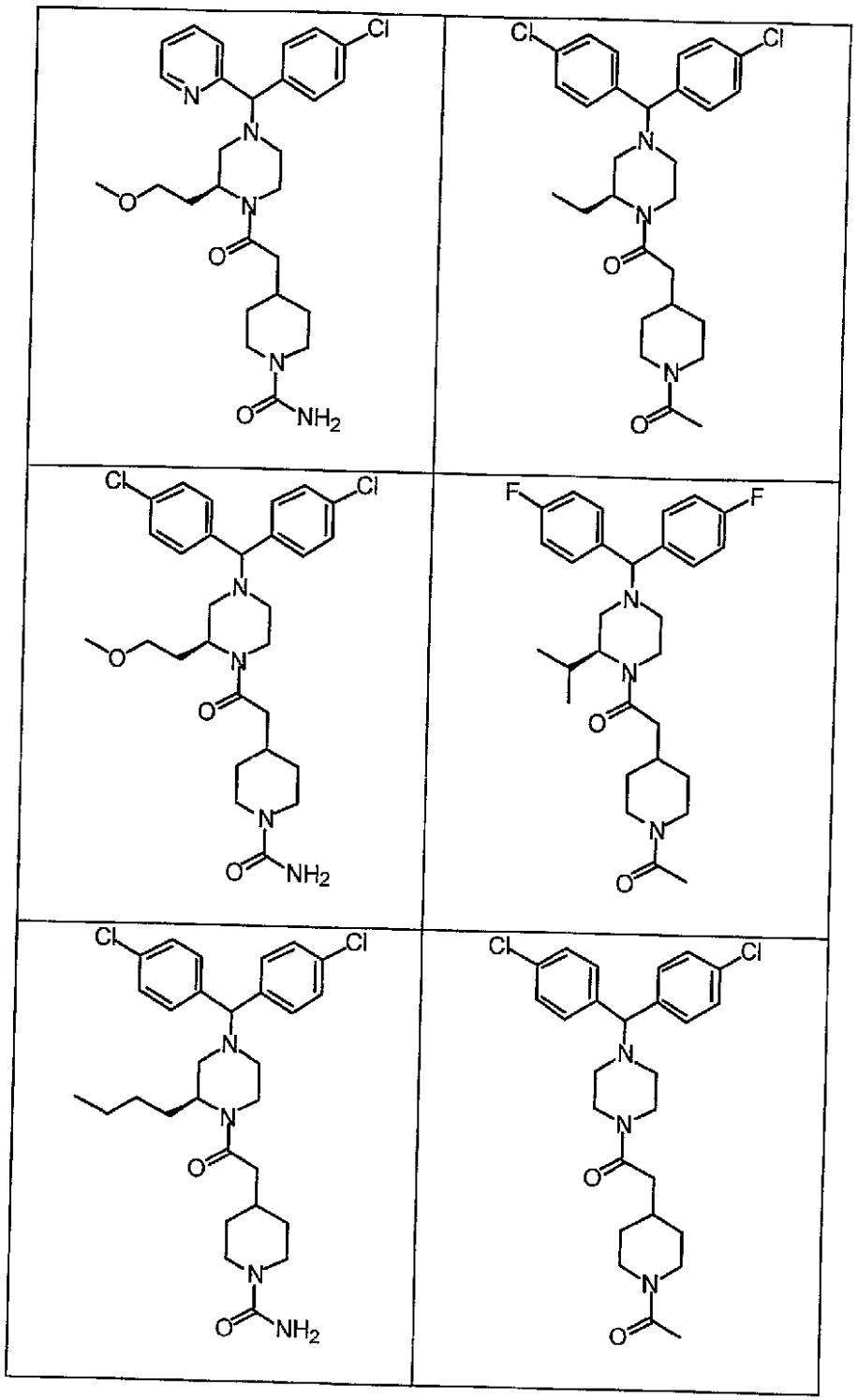
［化６－５］



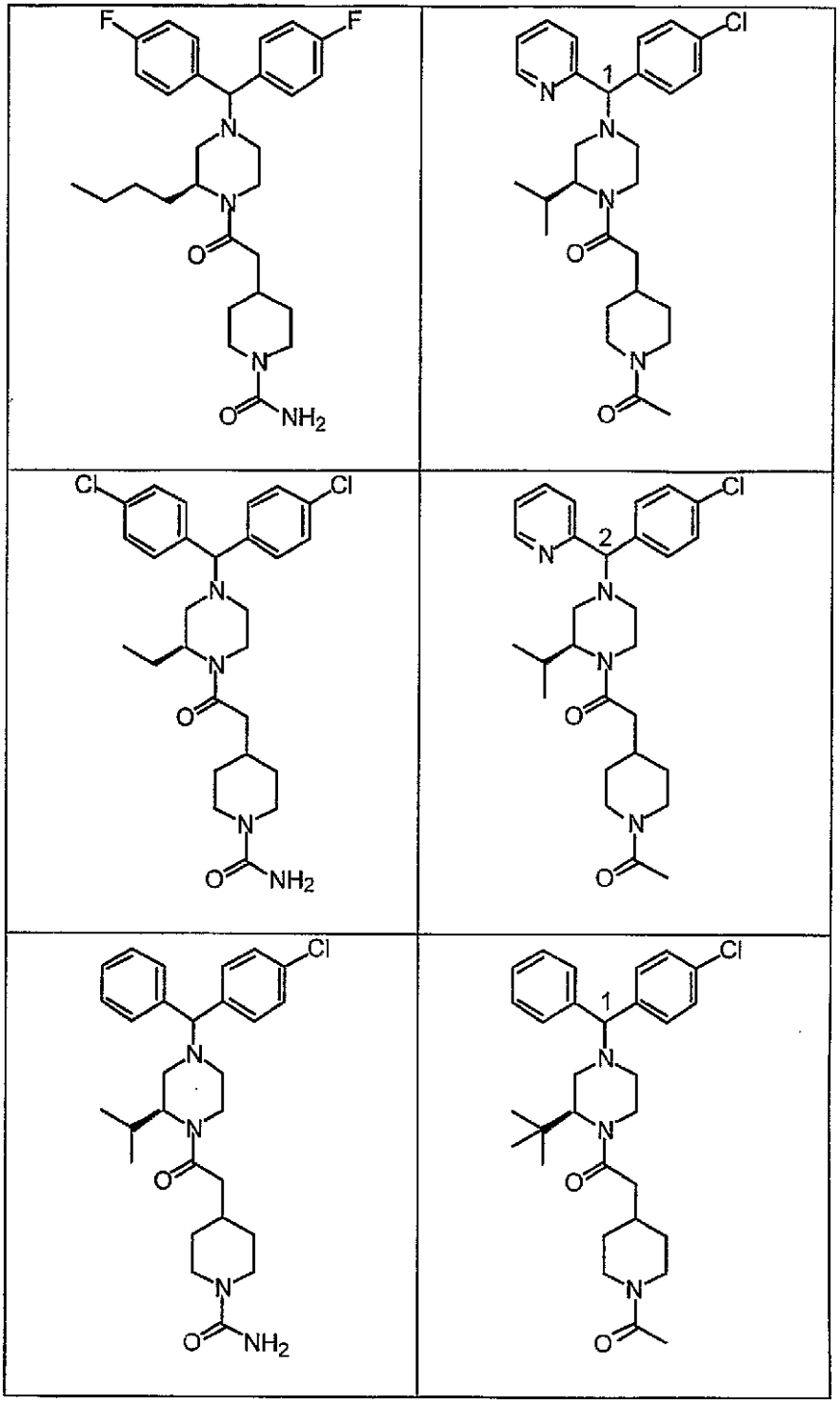
[化６－６]



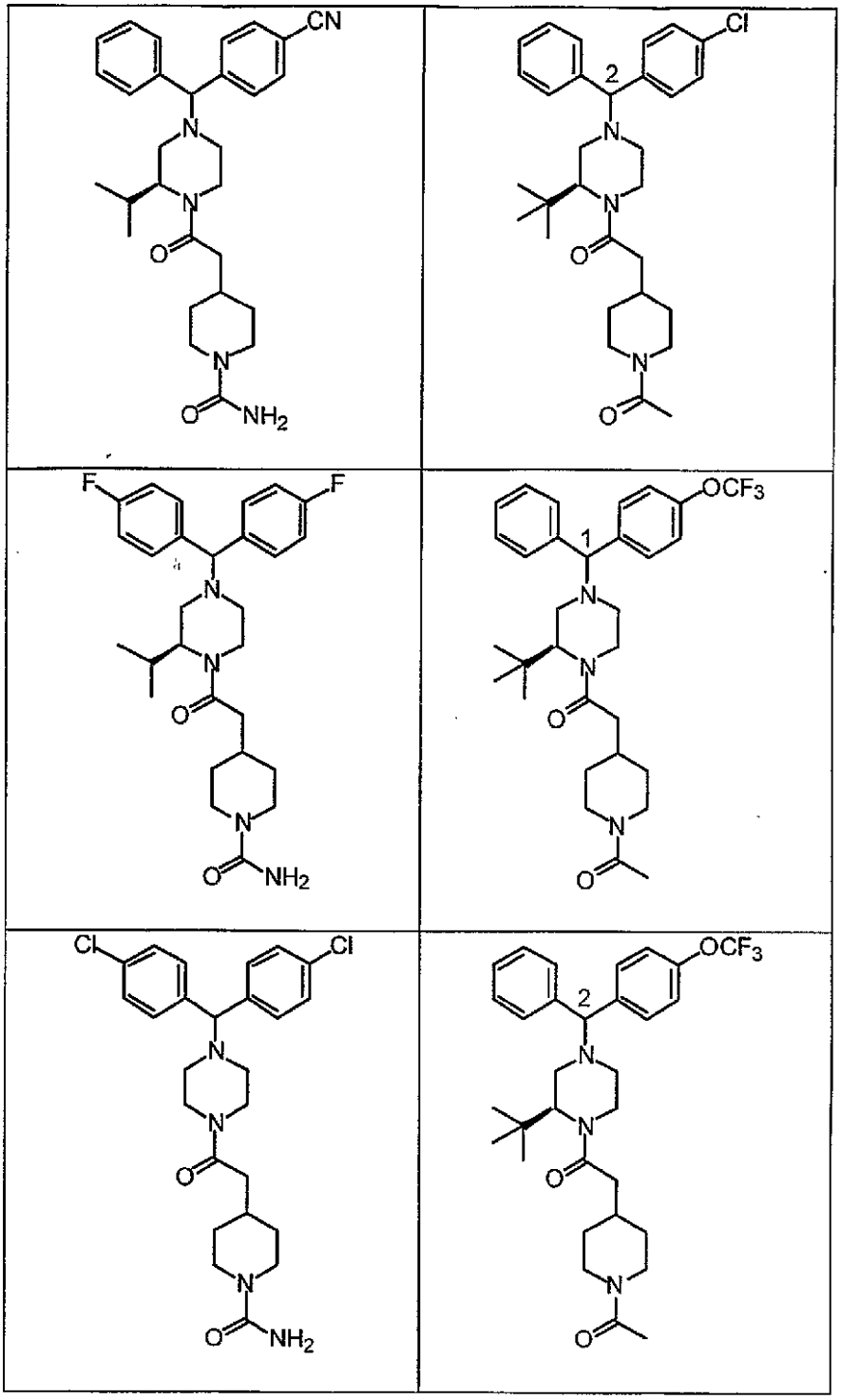
［化６－７］



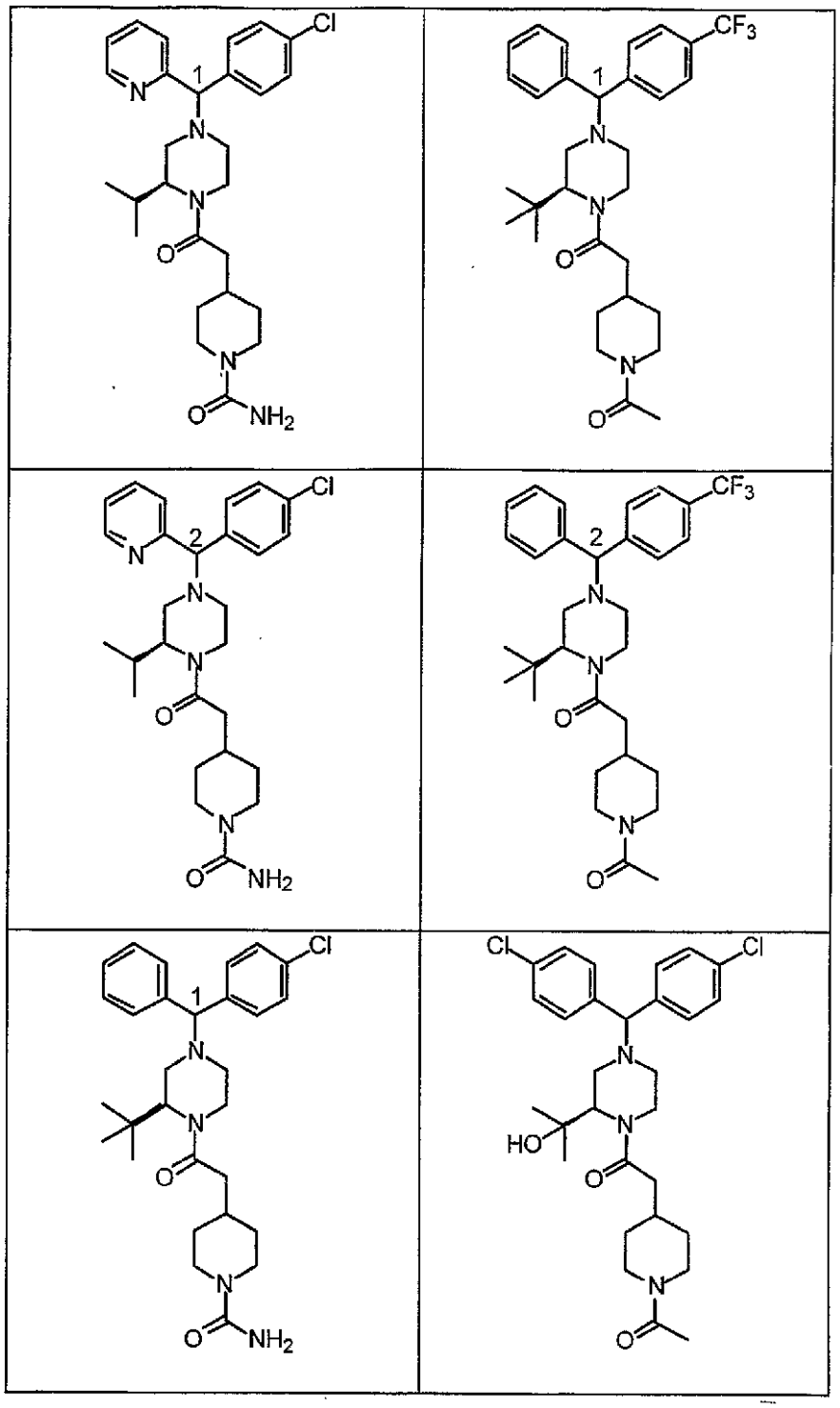
［化６－８］



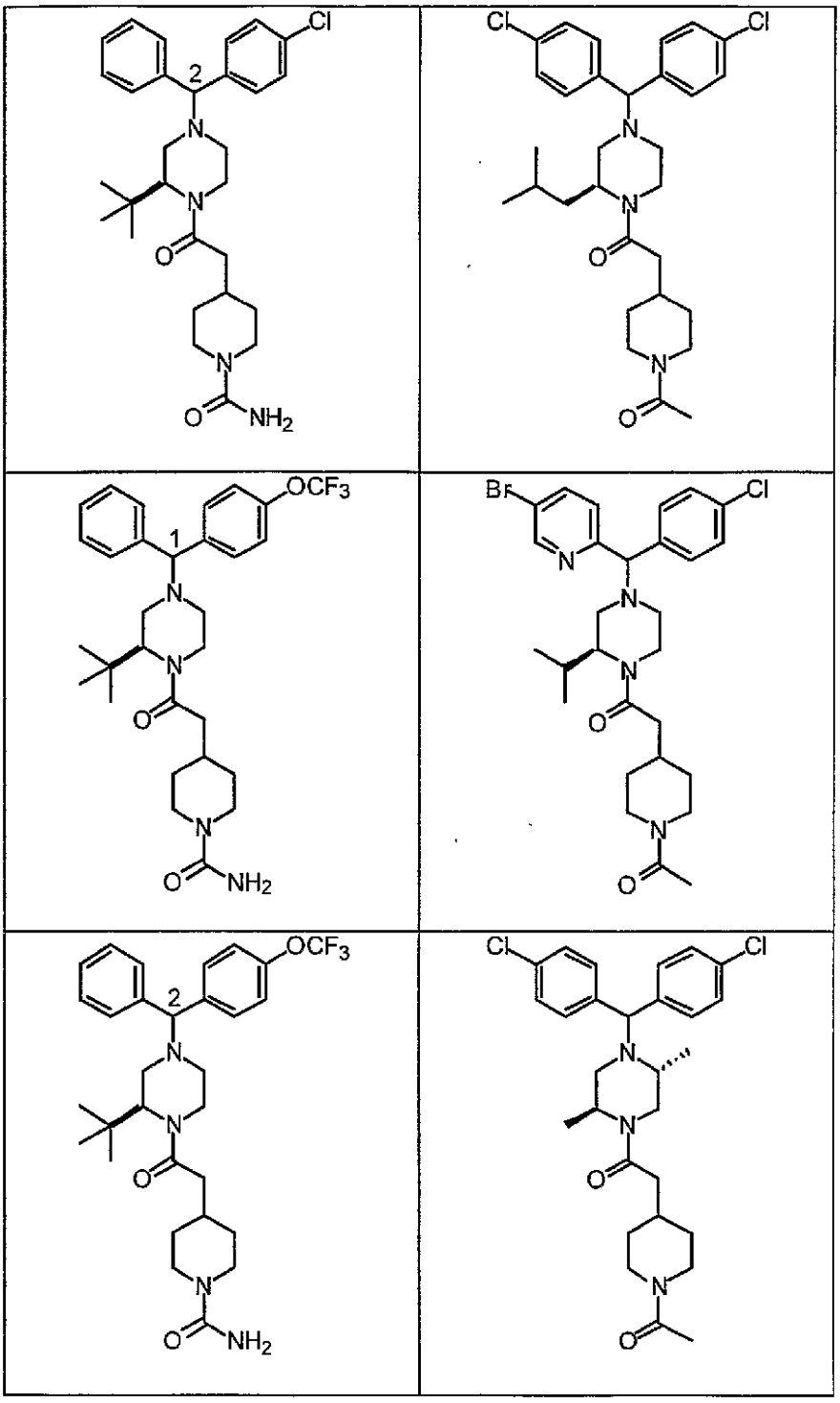
［化６－９］



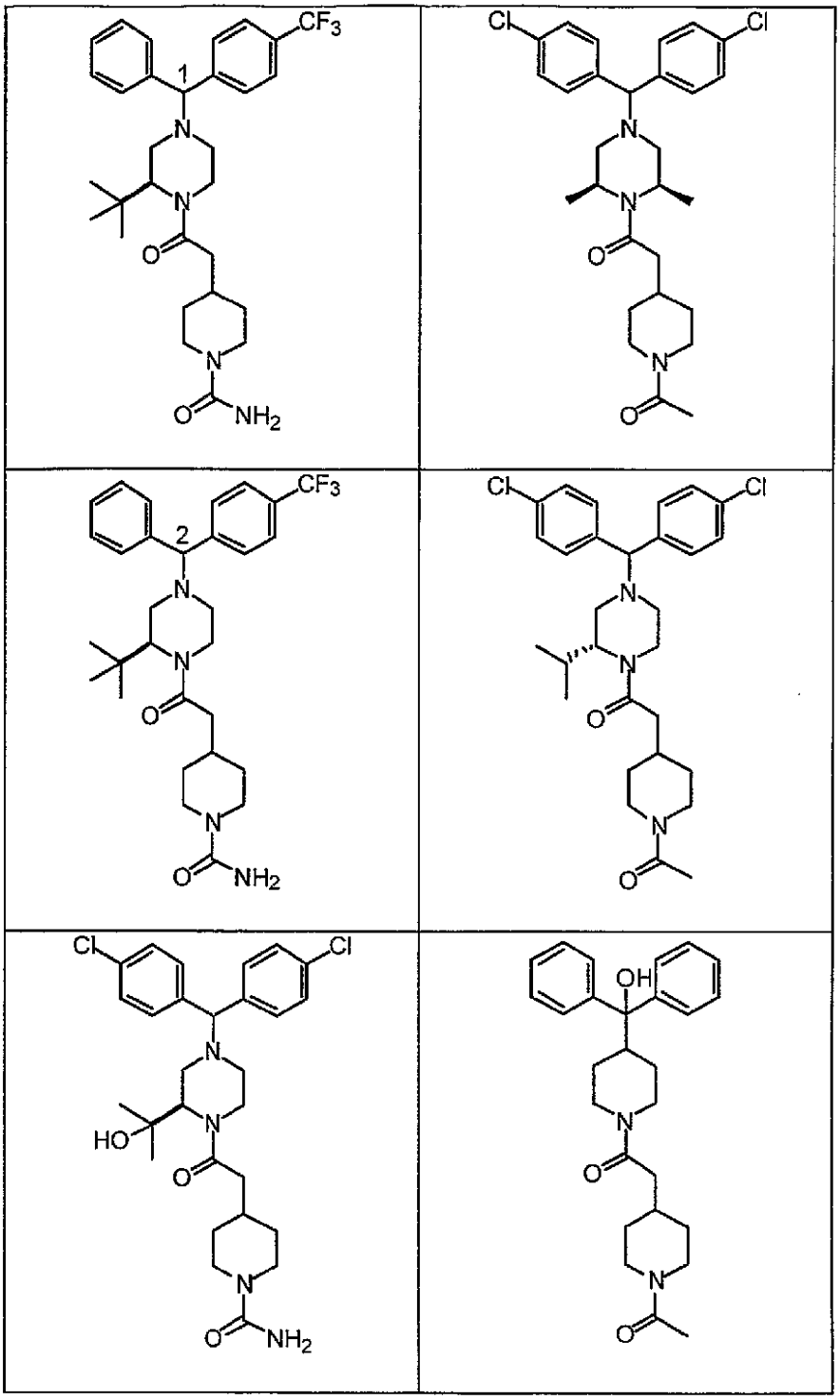
［化６－１０］



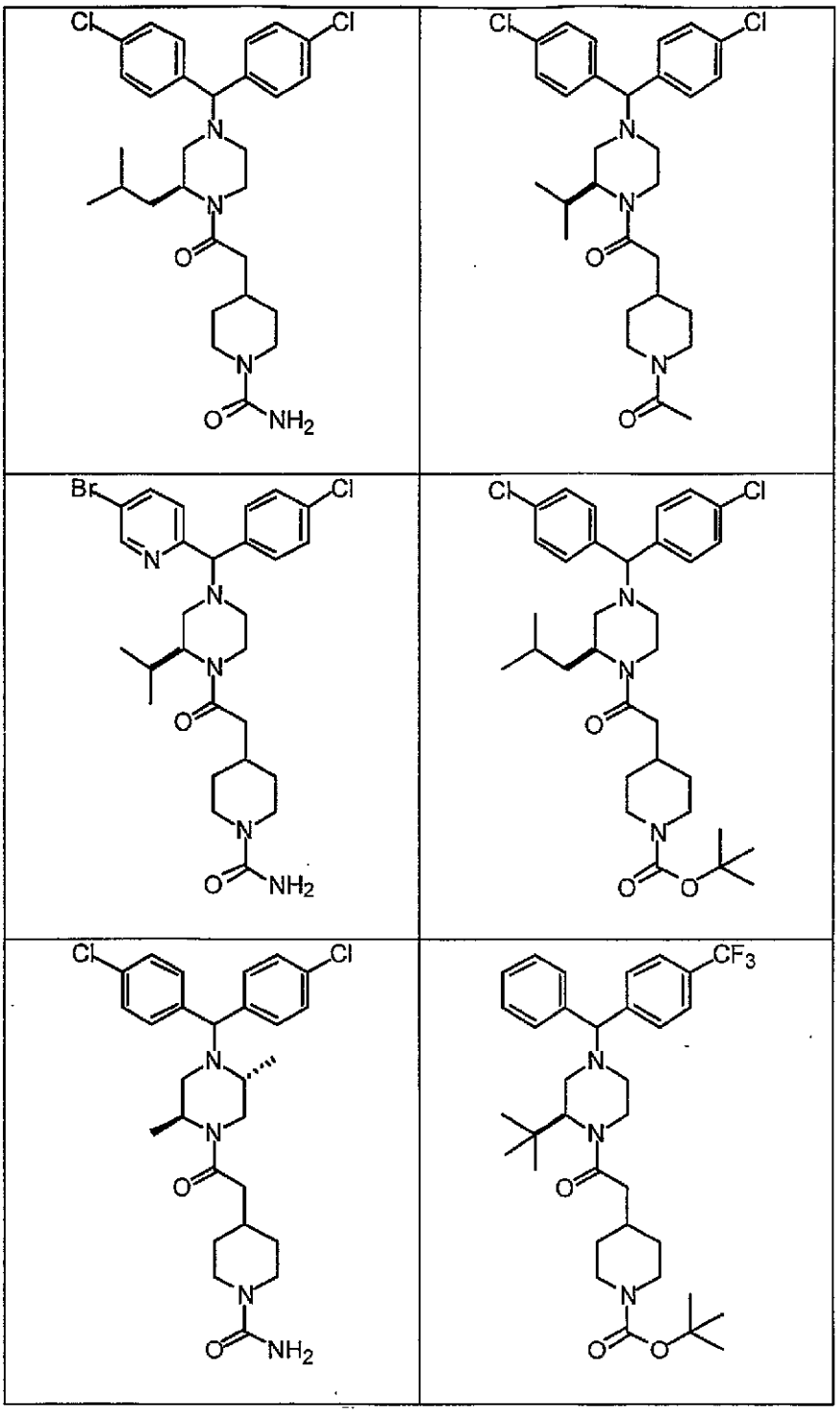
［化６－１１］



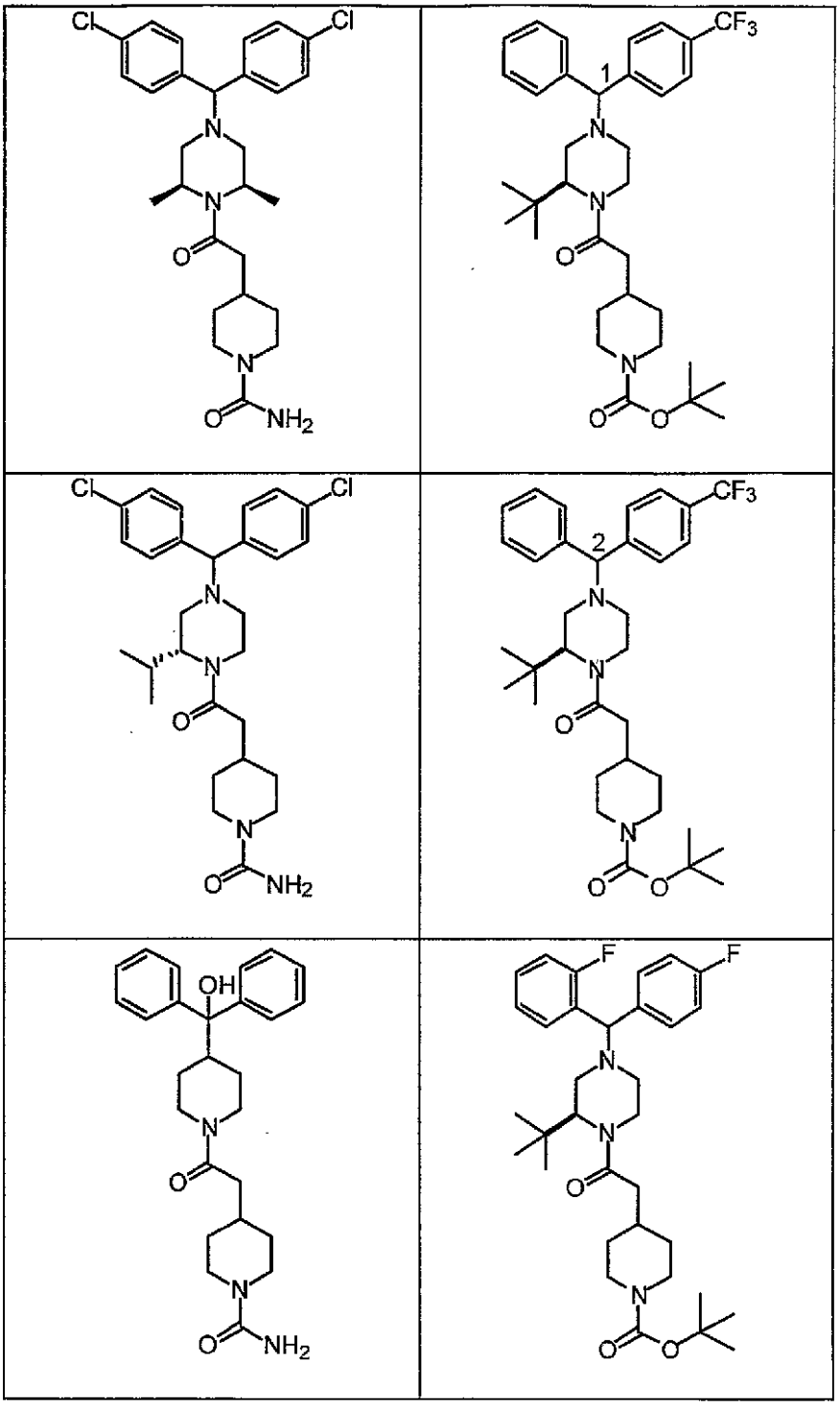
［化６－１２］



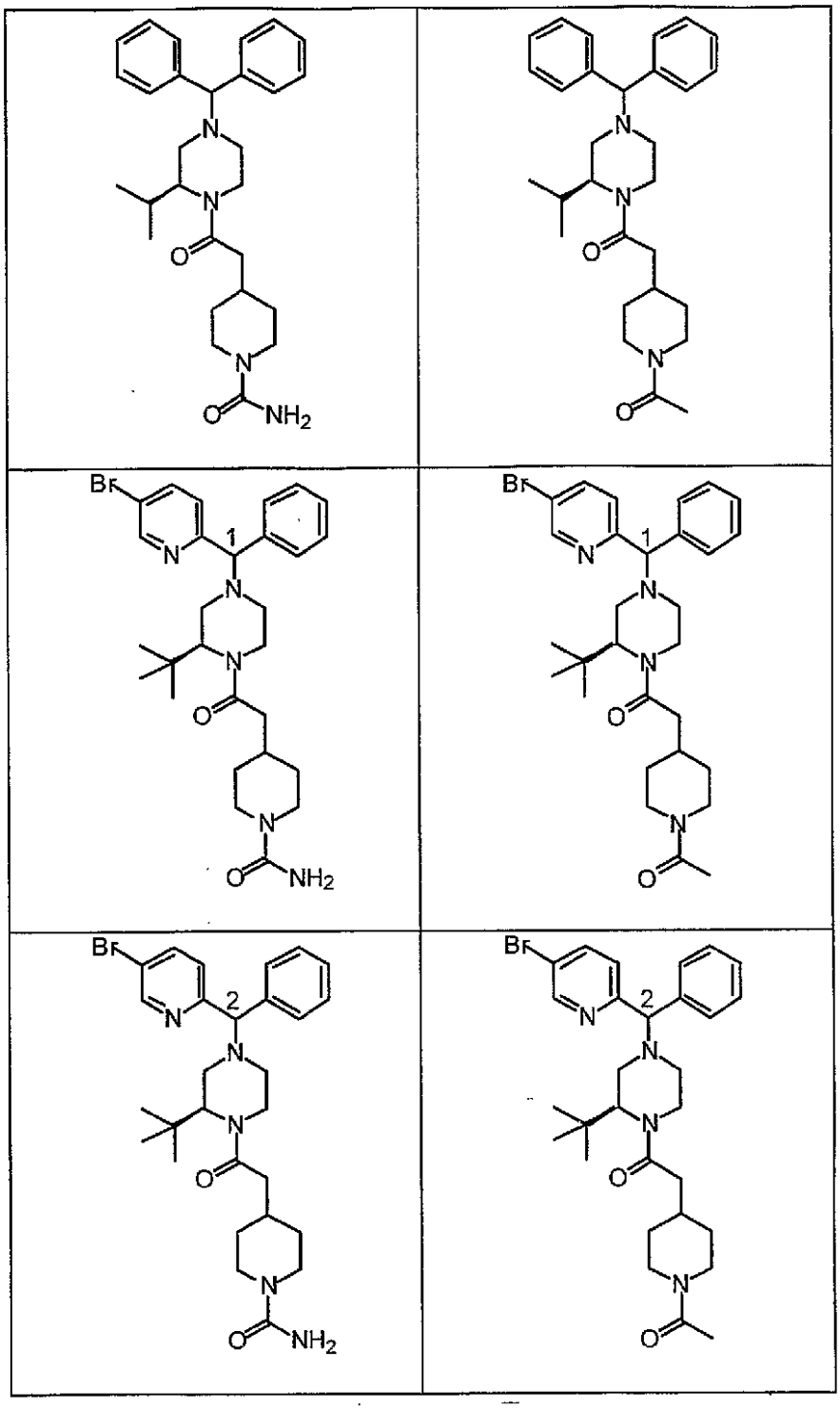
［化６－１３］



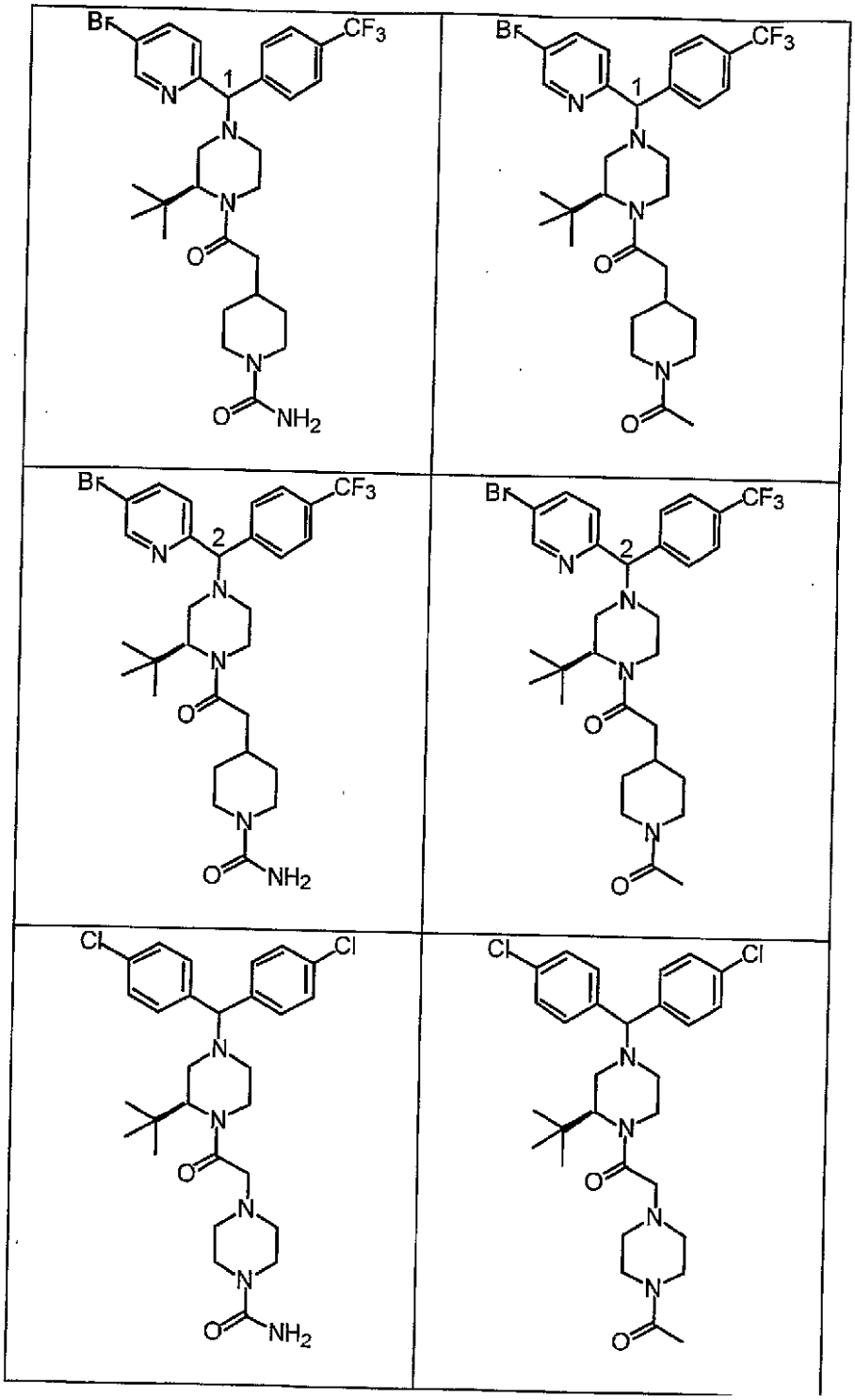
[化６－１４]


Cl
Cl
N
N
O
N
O
NH2
CF3
1
N
N
O
N
O
O
Cl
Cl
N
N
O
N
O
NH2
CF3
2
N
N
O
N
O
O
OH
N
O
N
O
NH2
F
F
N
N
O
N
O
O

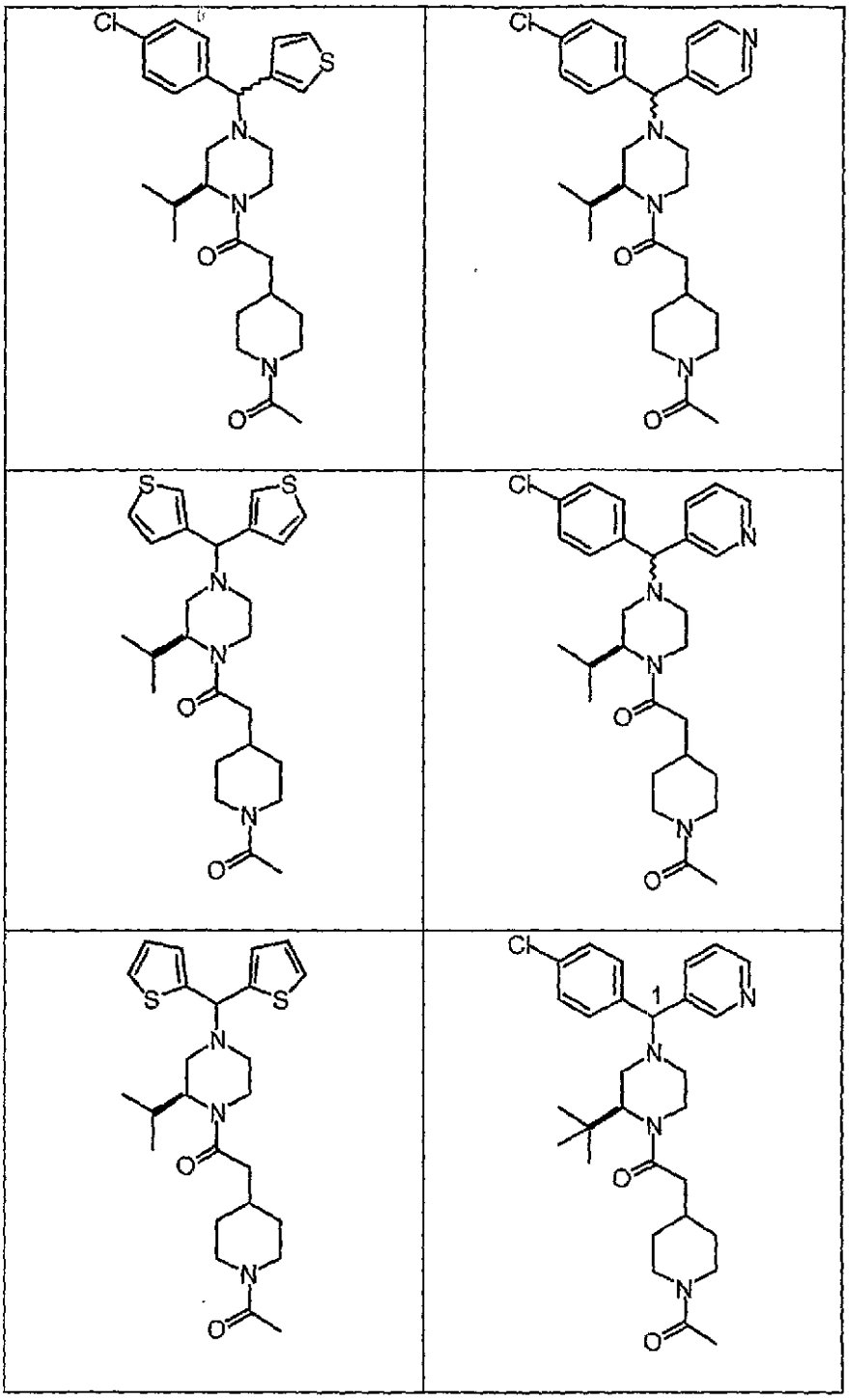
[化６－１５]



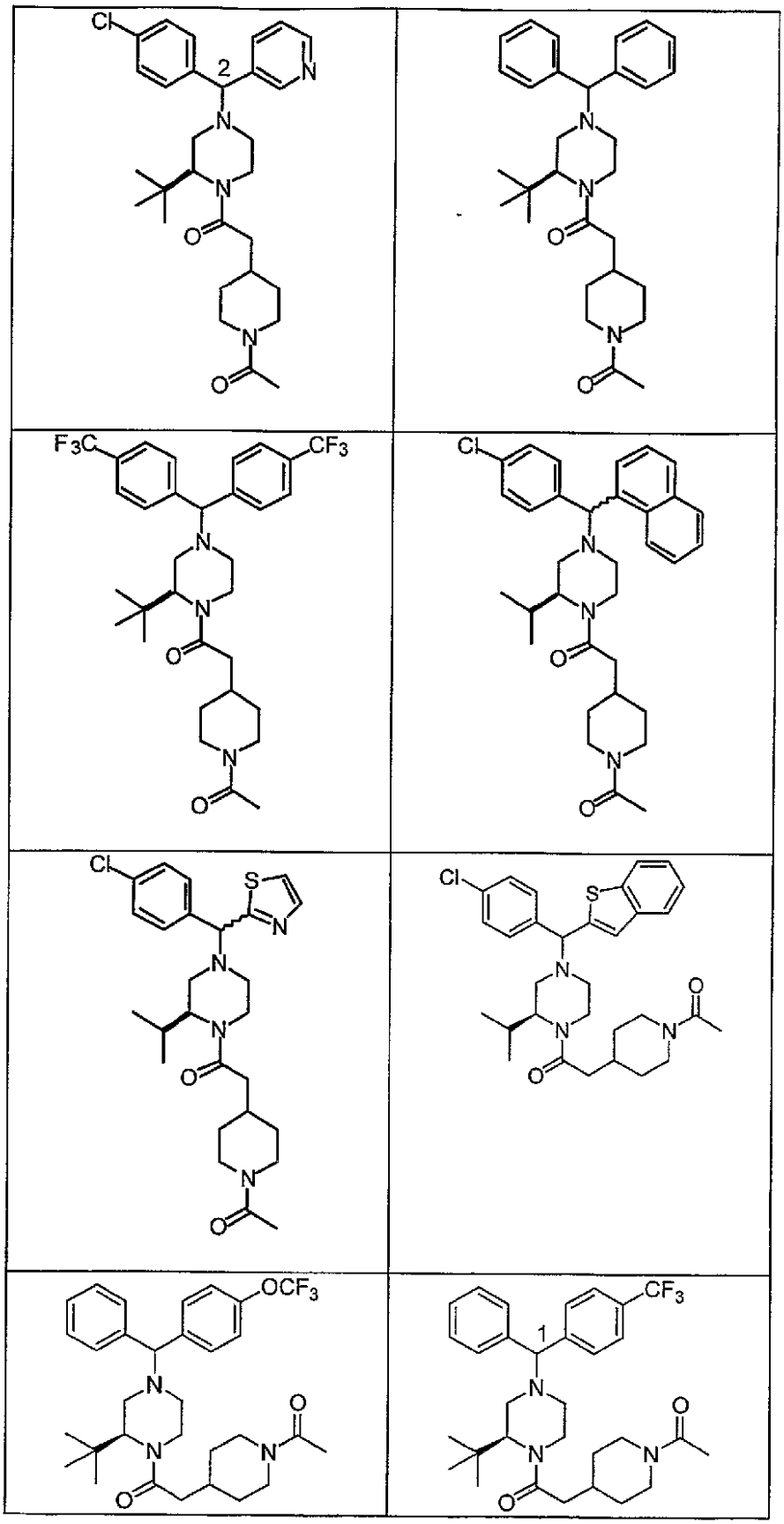
［化６－１６］



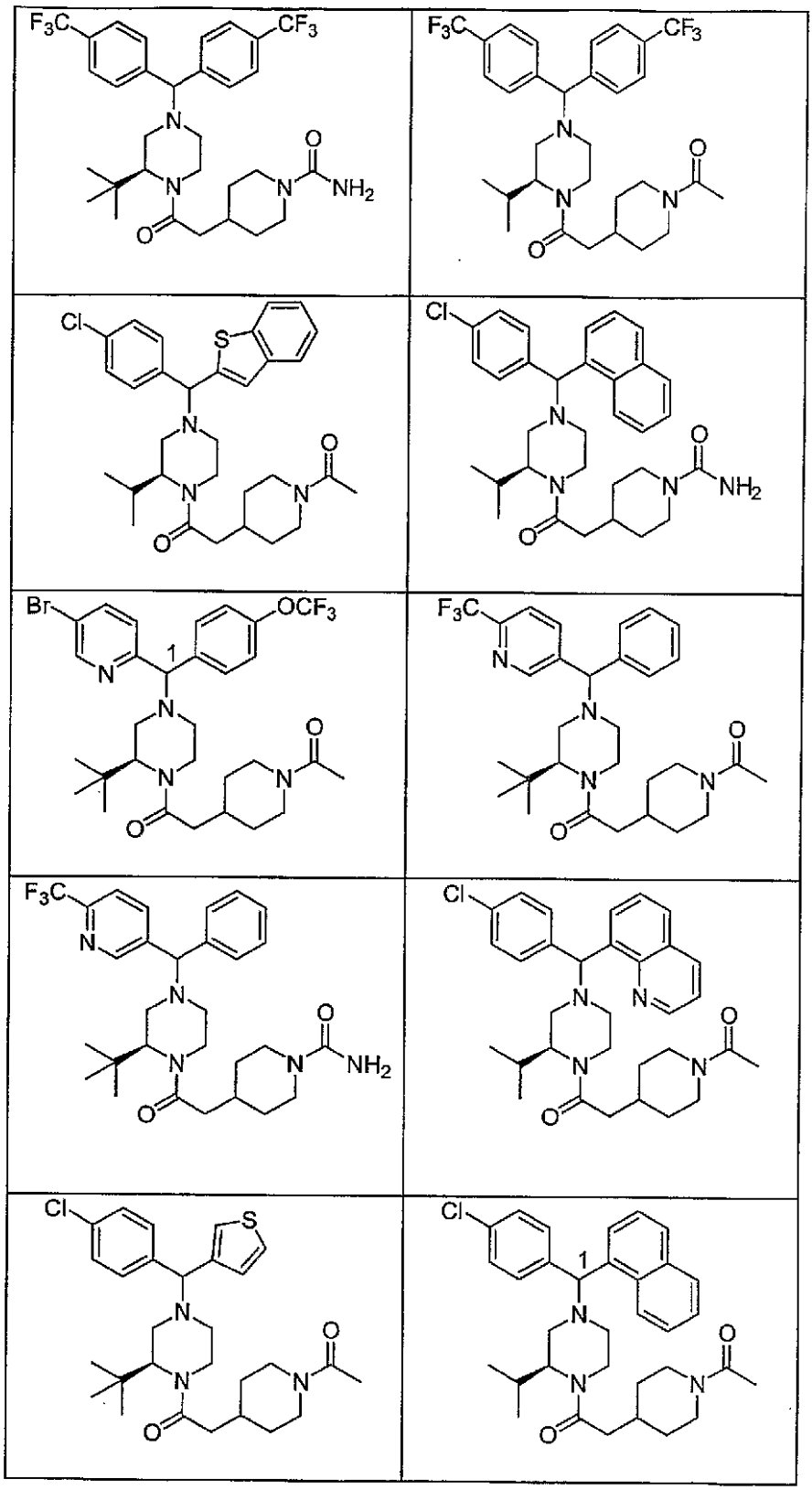
［化６－１７］



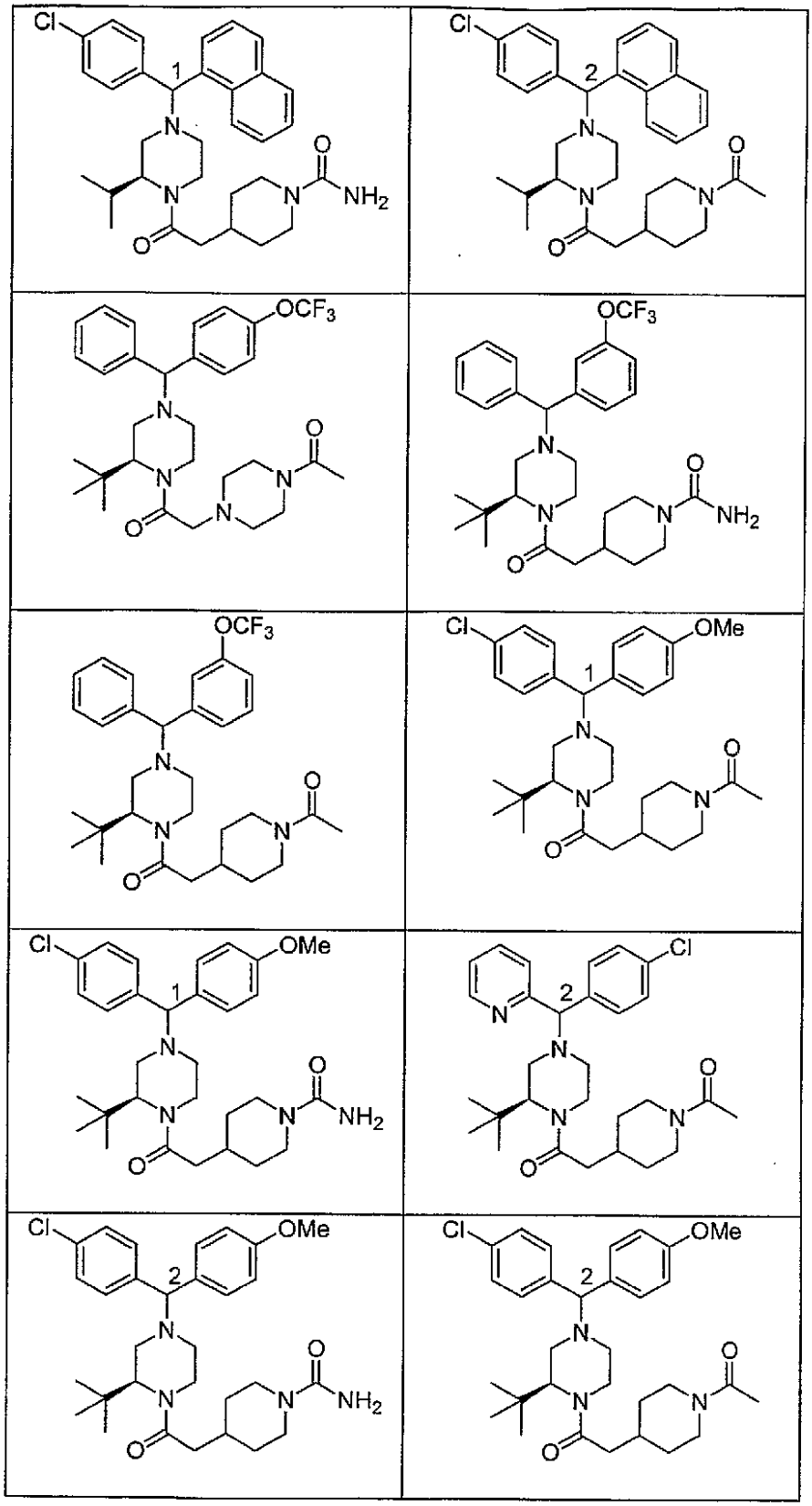
［化６－１８］



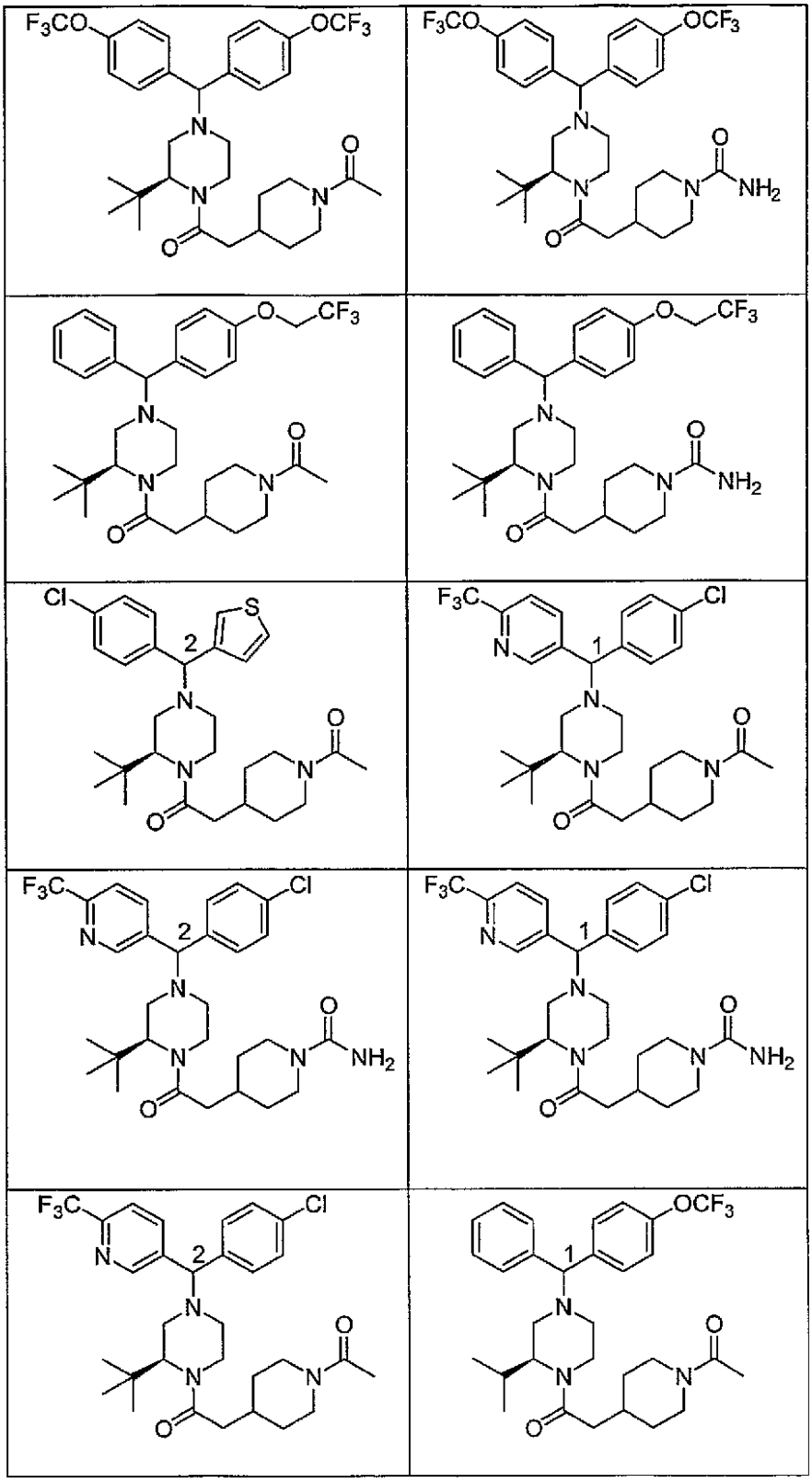
[化６－１９]



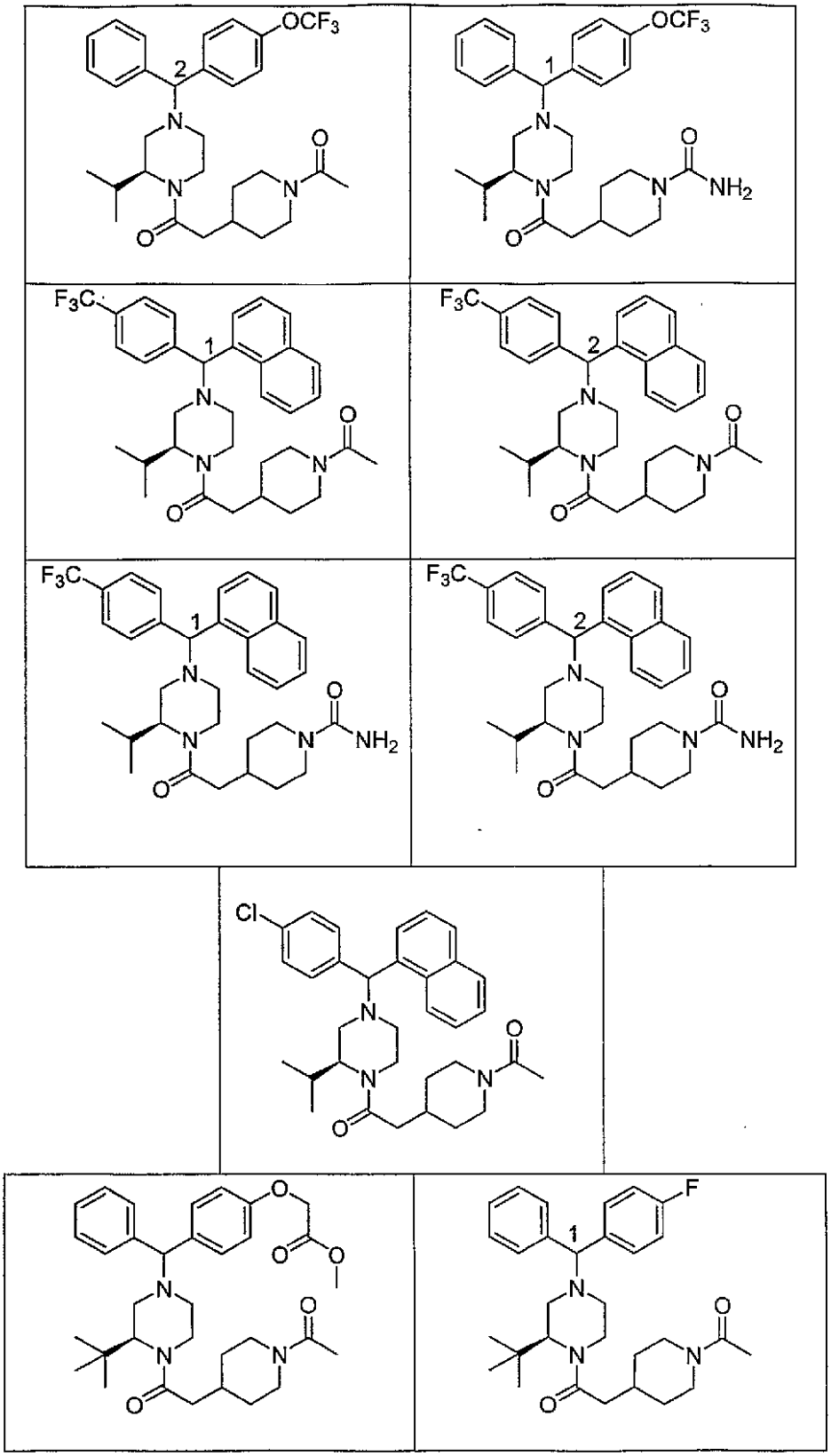
［化６－２０］



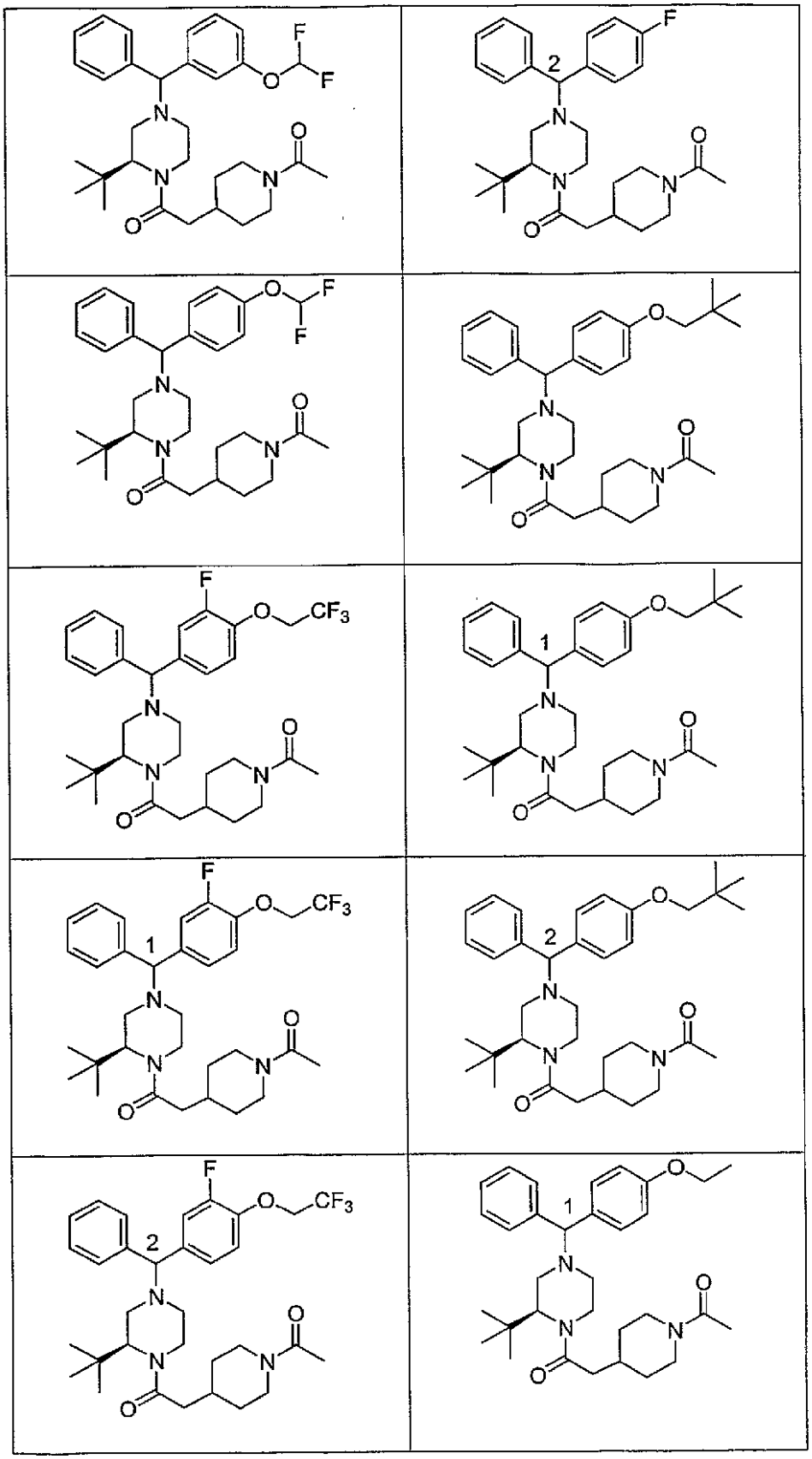
[化６－２１]



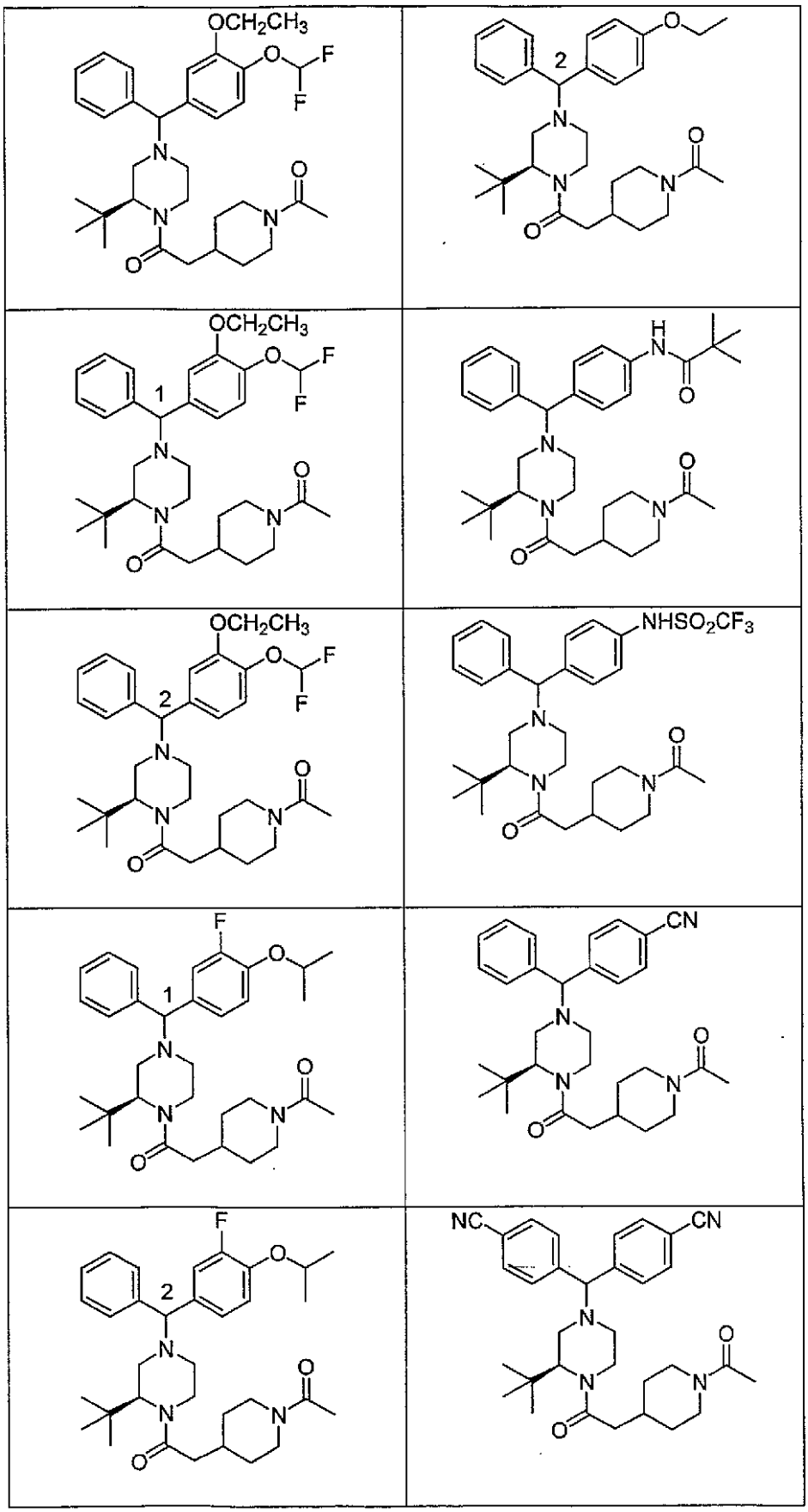
[化６－２２]



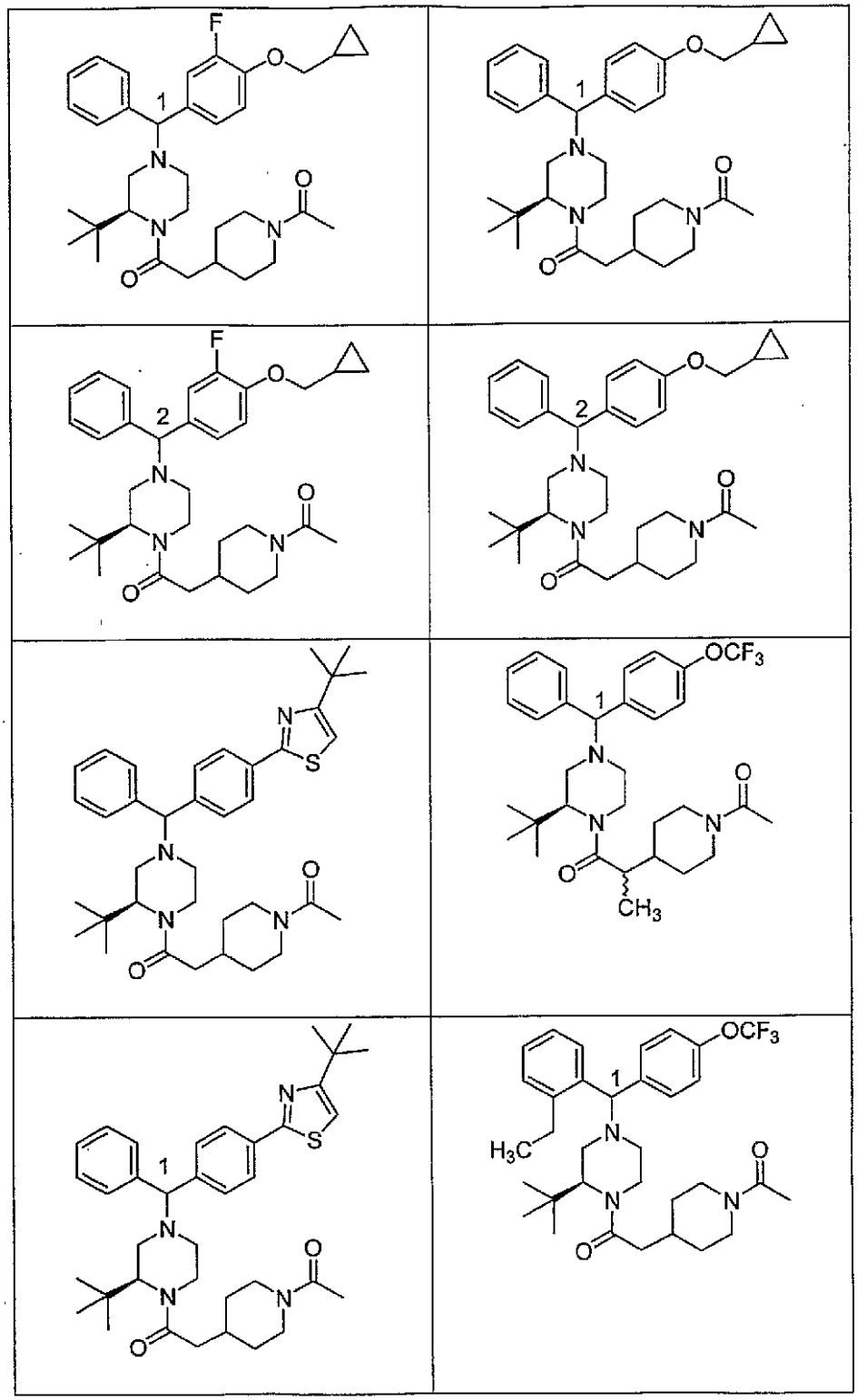
[化６－２３]



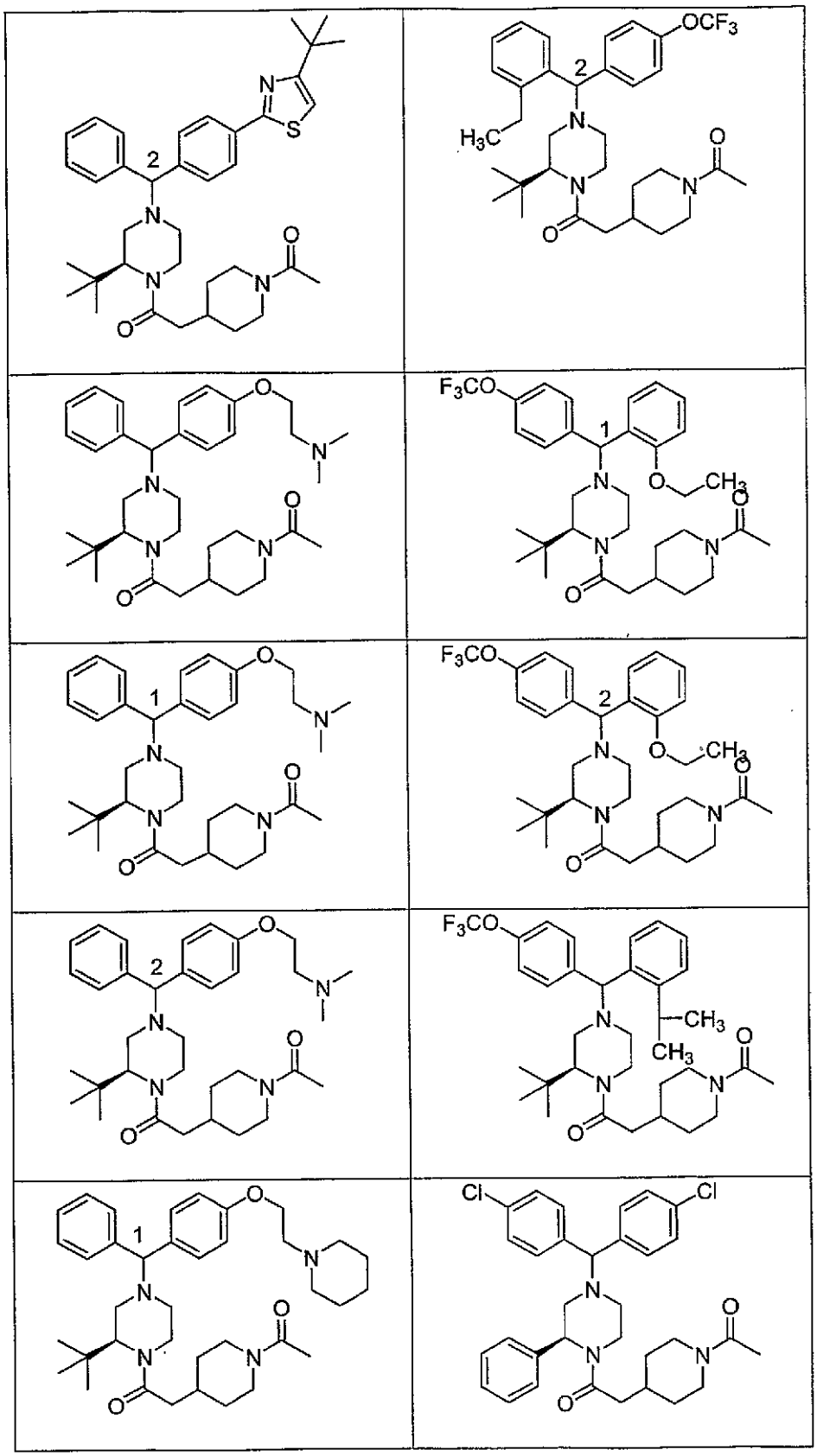
[化６－２４]



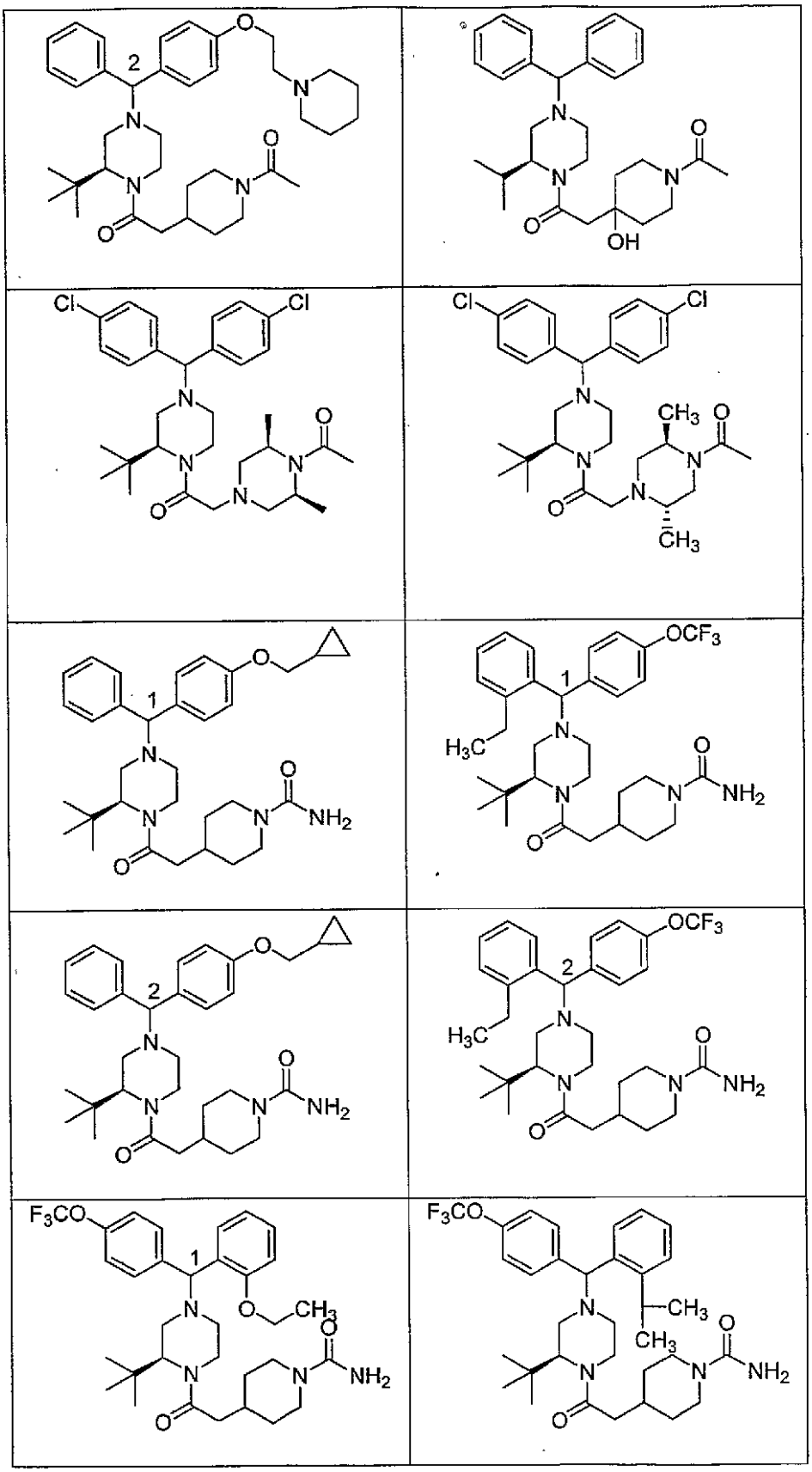
[化６－２５]



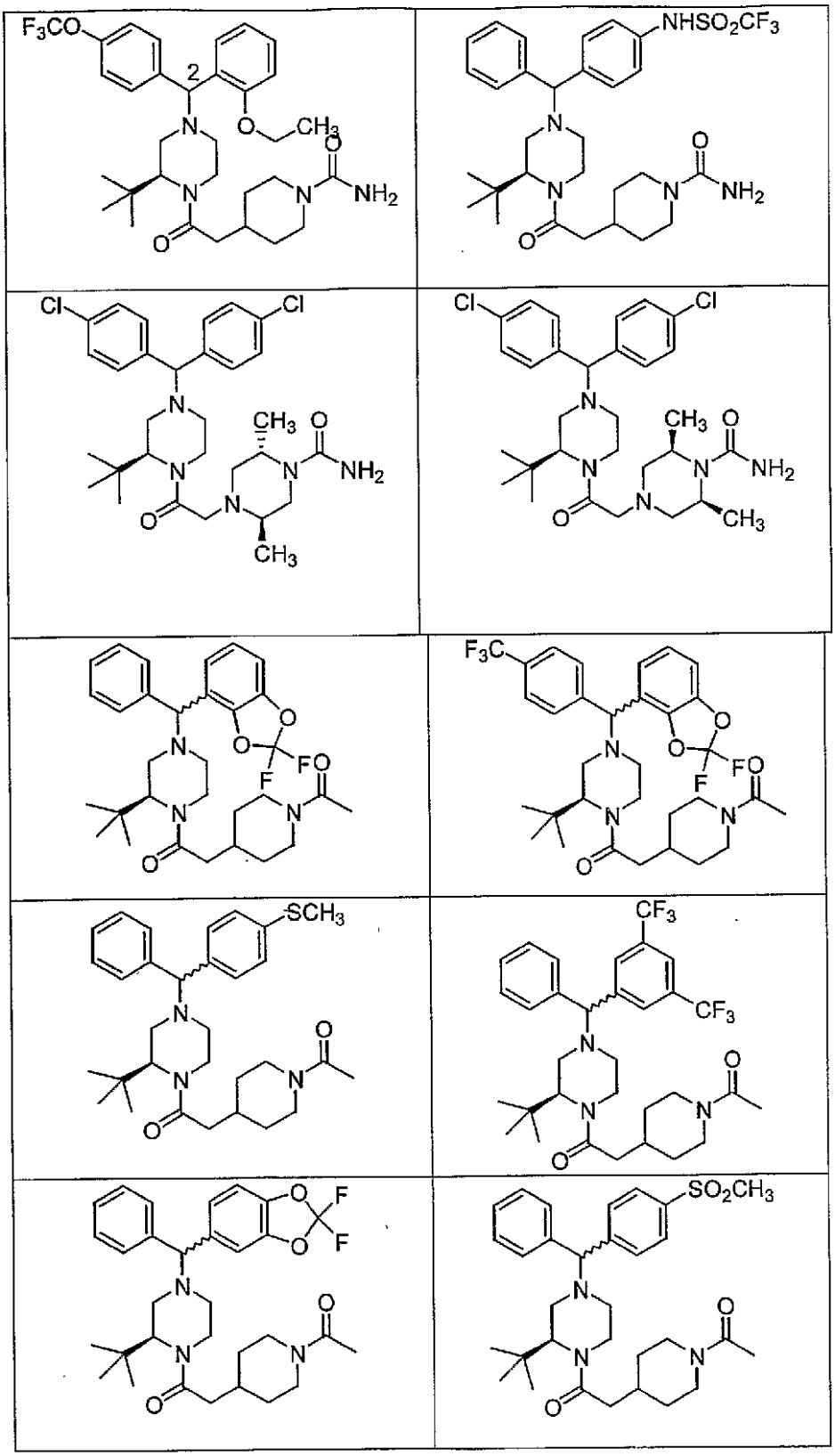
[化６－２６]



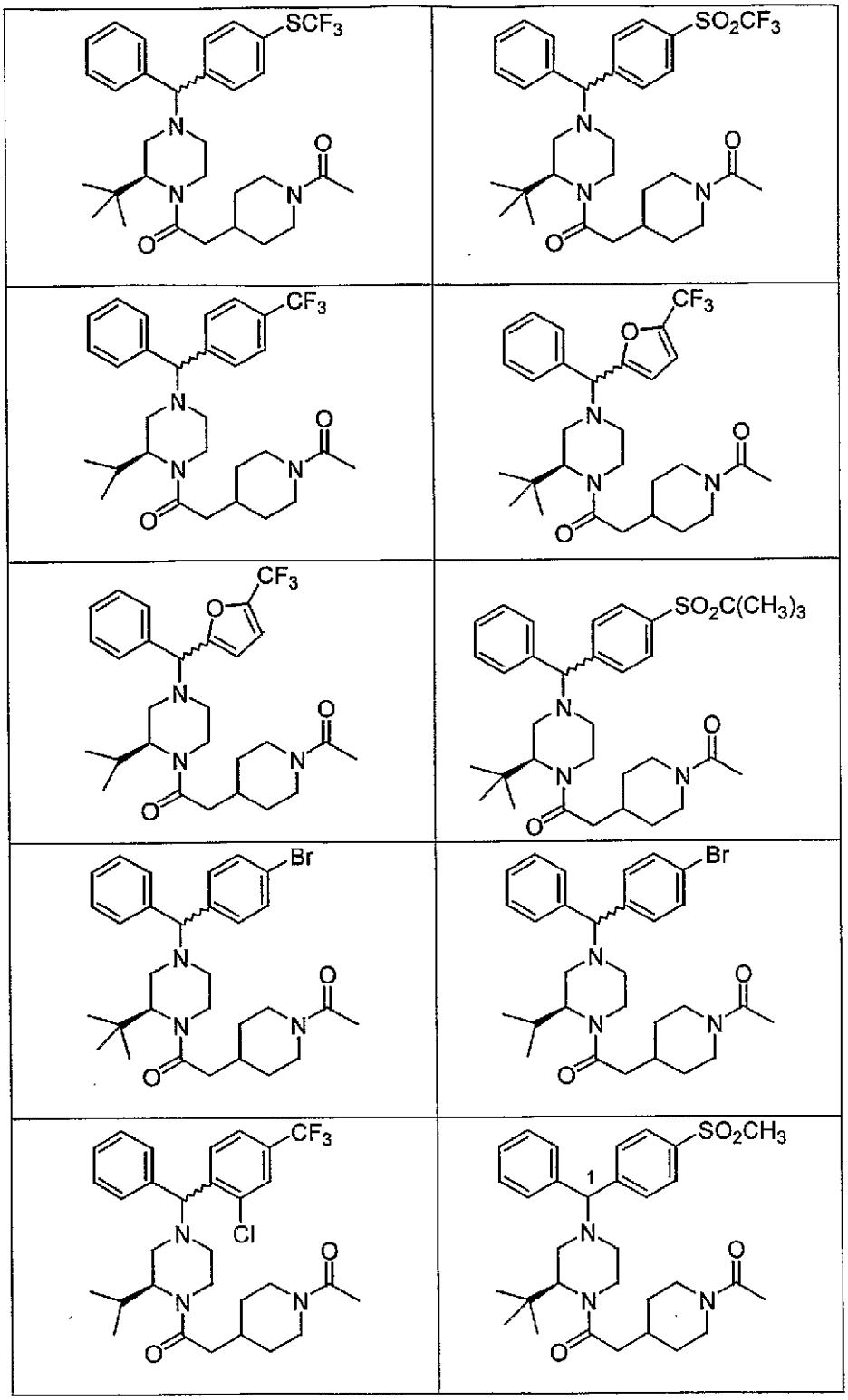
[化６－２７]



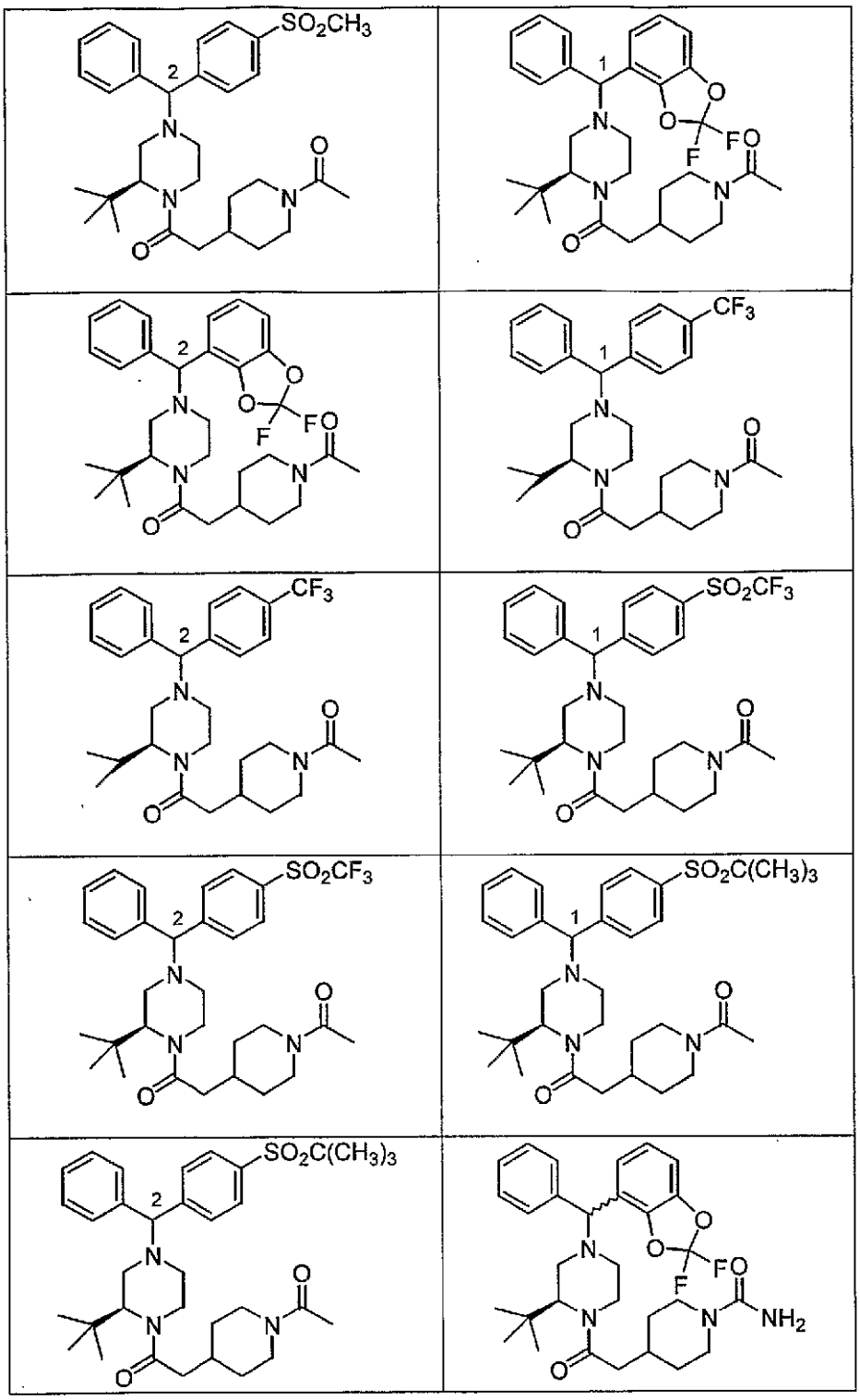
[化６－２８]



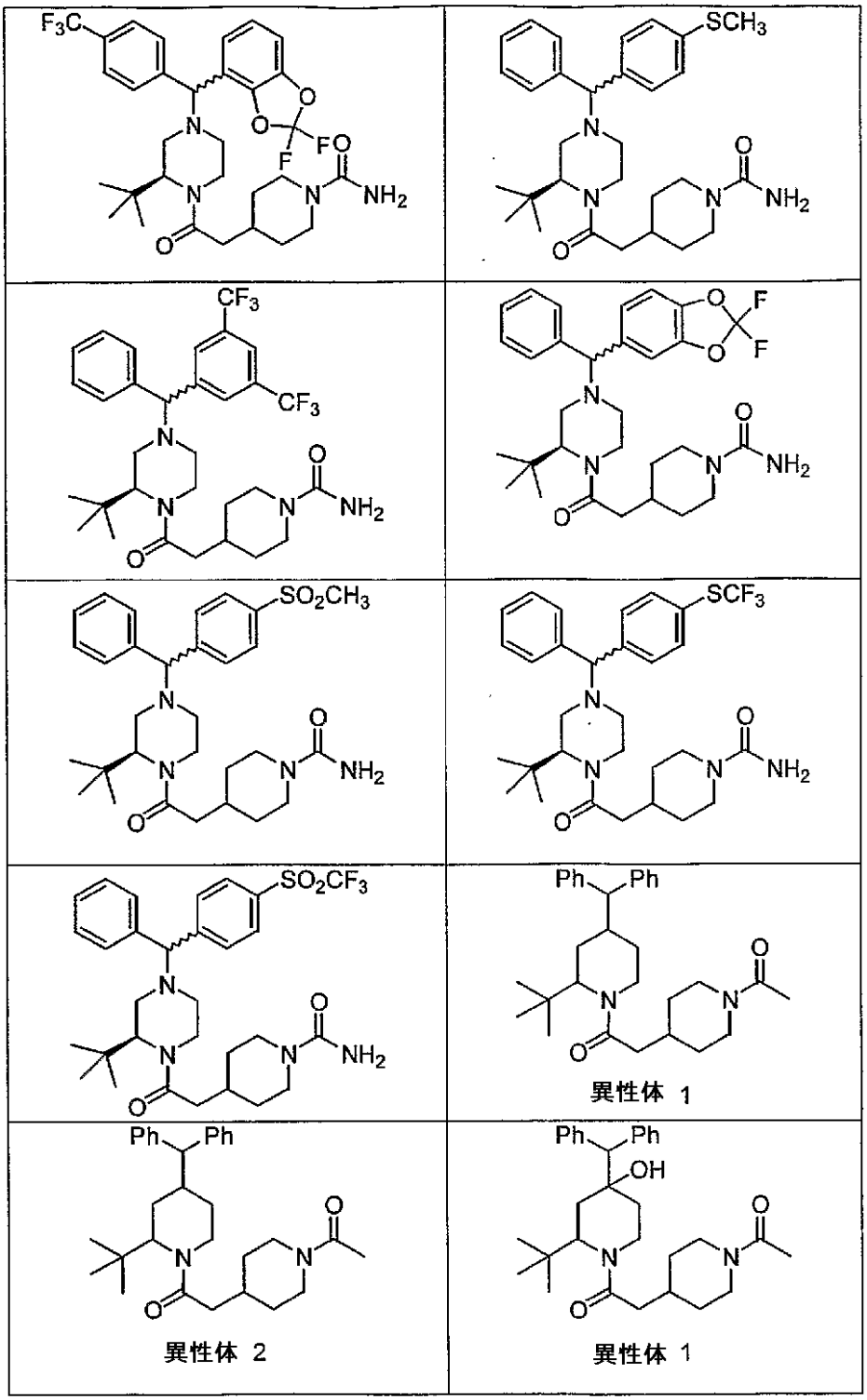
[化６－２９]



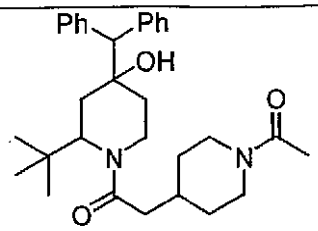
［化６－３０］



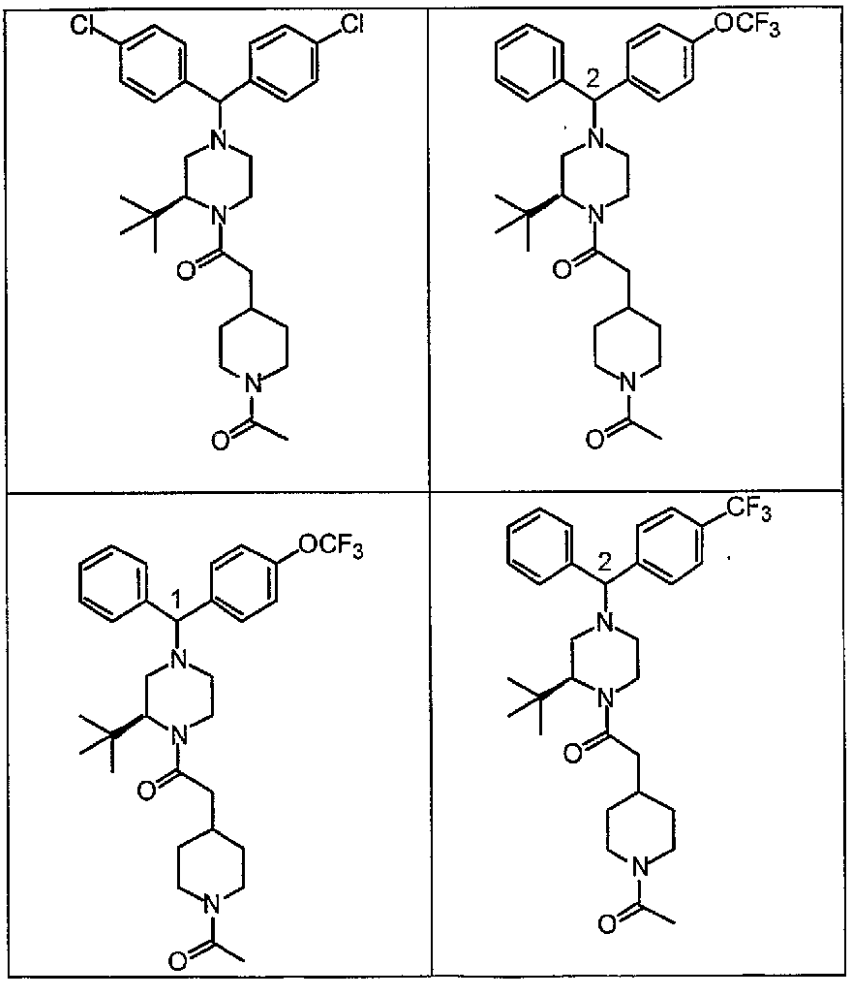
[化６－３１]



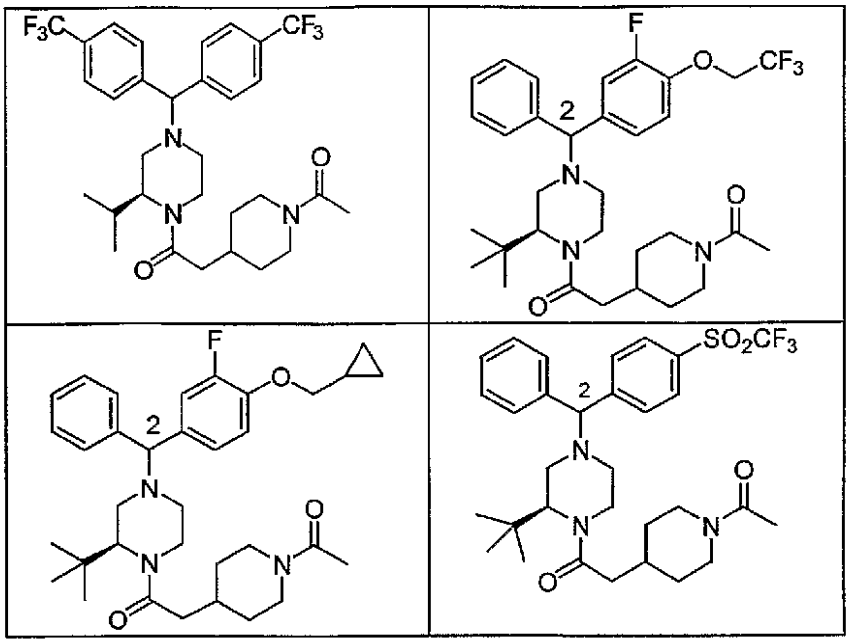
［化６－３２］

 異性体２	

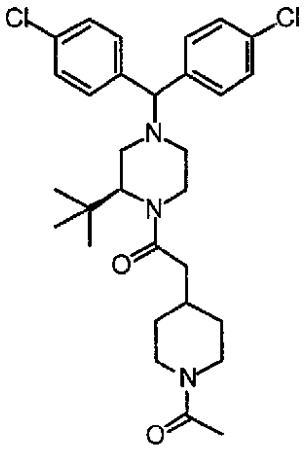
【請求項８】
以下からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、そのプロドラッグ、または該化合物もしくは該プロドラッグの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物：
［化７－１］



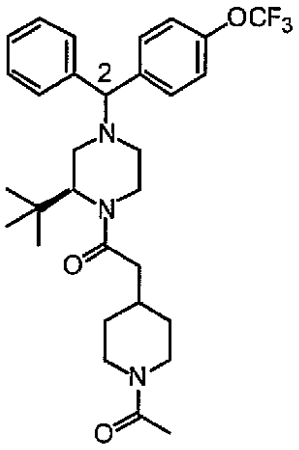
［化７－２］



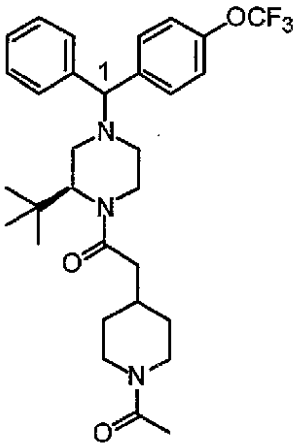
【請求項９】
以下：
［化８］



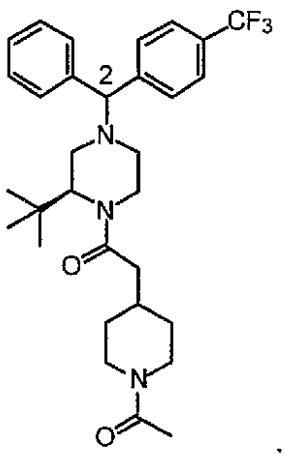
である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
以下：
［化９］



である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１１】
以下：
［化１０］

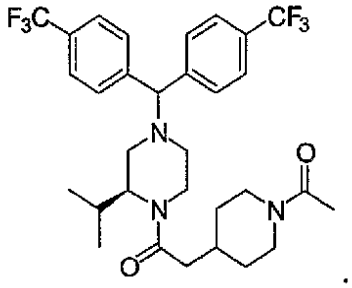


である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１２】
以下：
［化１１］



である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１３】
以下：

［化１２］

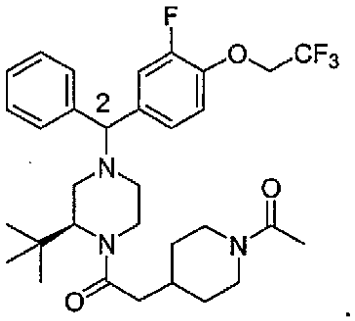


である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１４】

以下：

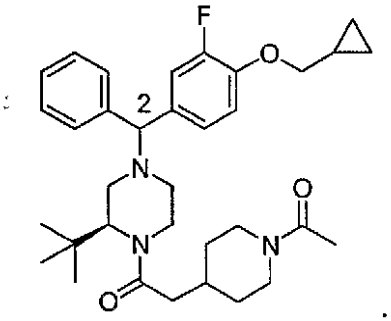
［化１３］



である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１５】

［化１４］

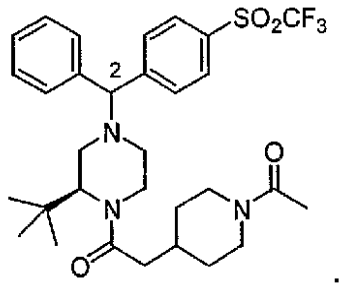


である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１６】

以下：

［化１５］



である、請求項８に記載の化合物。

【請求項１７】
請求項１に記載の化合物、およびそのための薬学的に受容可能な担体を含有する、薬学的組成物。
【請求項１８】
アンドロゲン依存性疾患を治療または予防する医薬を製造する際における、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。
【請求項１９】
前記アンドロゲン依存性疾患が、前立腺癌、良性前立腺肥大症、前立腺上皮内異常増殖、多毛、ざ瘡、アンドロゲン性脱毛症、多嚢胞性卵巣症候群およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項１８に記載の使用。
【請求項２０】
前記アンドロゲン依存性疾患が、前立腺癌、良性前立腺肥大症および前立腺上皮内異常増殖からなる群から選択される、請求項１９に記載の使用。
【請求項２１】
１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを阻害する医薬を製造する際における、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の使用。
【請求項２２】
アンドロゲン依存性疾患を治療または予防する医薬を製造する際における、少なくとも１種の抗アンドロゲン剤と併用した請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の使用。
【請求項２３】
前記抗アンドロゲン剤が、１型および／または２型５α－レダクターゼのインヒビター、フルタミド、ニカルタミド、ビカルタミド、ＬＨＲＨアゴニスト、ＬＨＲＨアンタゴニスト、１７α－ヒドロキシラーゼ／Ｃ１７～２０リアーゼのインヒビター、１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ／１７β－オキシドレダクターゼアイソザイムのインヒビターおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項２２に記載の使用。
【請求項２４】
良性前立腺肥大症の治療または予防のための医薬を製造する際における、良性前立腺肥大症の治療または予防に有用な少なくとも１種の薬剤と併用した請求項１に記載の化合物の使用。
【請求項２５】
前記良性前立腺肥大症の治療または予防に有用な薬剤が、α－１アドレナリン作動性アンタゴニストである、請求項２４に記載の使用。
【請求項２６】
脱毛症の治療または予防のための医薬を製造する際における、少なくとも１種の抗脱毛症剤と併用した請求項１に記載の化合物の使用。
【請求項２７】
前記抗脱毛症剤が、カリウムチャンネルアゴニストまたは５α－レダクターゼインヒビターである、請求項２６に記載の使用。
【請求項２８】
増殖性疾患の治療または予防のための医薬を製造する際における、化学療法薬、生物学的薬剤薬、手術および放射線療法からなる群のうちの１種またはそれ以上の有効量と併用した請求項１に記載の化合物の使用。
【請求項２９】
前記化学療法薬が、以下である、請求項２８に記載の使用：
（ａ）以下からなる群から選択される抗腫瘍剤：ウラシルマスタード、クロメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスファラミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、テモゾロマイド、メトトレキセート、５－フルオロウラシル、フロクスリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグア

ニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ゲミシタビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、パクリタキセル（タキソール）、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ，Ｌ－アスパラギナーゼ、インターフェロン、エトポシド、テニポシド１７α－エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、メゲストロラセテート、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルビン、ＣＰＴ－１１、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、ラロキシフィン、ドロロキシフィンおよびヘキサメチルメラミン；または

（ｂ）以下から選択される微小管作用剤：アロコルヒチン、ハリコンドリンＢ、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドラスタチン１０、メイタンシン、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、チオコルヒチン、トリチルシステイン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、エポチロンＡ、エポチロン、ジスコデルモリド、エストラムスチン、ノコダゾールおよびＭＡＰ４；ここで、前記生物薬は、インターフェロン－α、インターフェロン－βおよび遺伝子治療からなる群から選択される；ここで、前記増殖性疾患は、肺癌、膵癌、結腸癌、腎臓癌、骨髄球性白血病、甲状腺濾胞腺癌、脊髄形成異常症候群（ＭＤＳ）、膀胱癌、表皮癌、黒色腫、乳癌、卵巣癌、前立腺癌およびそれらの組合せからなる群から選択される、

使用。

【請求項３０】

治療される前記増殖性疾患が、前立腺癌、膵癌、乳癌および卵巣癌、前立腺癌からなる群から選択され、そして前記化学療法薬が、シクロホスファミド、５－フルオロウラシル、テモゾロマイド、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲミシタビン、タキソテール、パクリタキセルおよび／またはパクリタキセル誘導体からなる群から選択され、そして前記生物薬が、インターフェロン－αである、請求項２８に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の引用）

本出願は、２００１年９月６日に出願された米国仮出願番号６０／３１７，７１５号に対する優先権を主張する。

【０００２】

（背景）

（１．発明の分野）

本発明は、３型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの新規インヒビター、この化合物を含有する薬学的組成物、およびアンドロゲン依存性疾患を処置または予防するためのこの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

（２．関連分野の詳細）

アンドロゲン依存性疾患（すなわち、その発症または進行がアンドロゲン活性により補助される疾患）は、周知である。これらの疾患としては、前立腺癌、良性前立腺肥大、挫瘡、脂漏、多毛、アンドロゲン性脱毛、性的早熟、副腎機能低下（ａｄｒｅｎａｌ　ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ）、および多嚢胞性卵巣症候群が挙げられるがこれらに限定されない。エストロゲン依存性疾患（すなわち、その発症または進行がエストロゲン活性により補助

される疾患）もまた、周知である。これらとしては、乳癌、子宮内膜症、平滑筋腫、および性的早熟が挙げられるがこれらに限定されない。

【０００４】

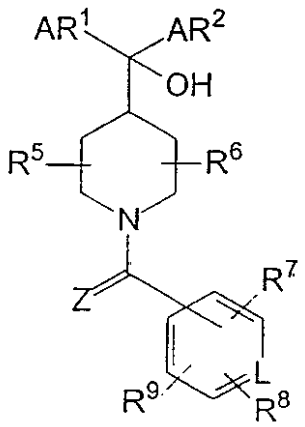
アンドロゲン活性およびエストロゲン活性は、それぞれ、アンドロゲンレセプターアンタゴニストまたはエストロゲンレセプターアンタゴニストを投与することによって、抑制され得る。例えば、ＷＯ９４／２６７６７およびＷＯ９６／２６２０１を参照のこと。アンドロゲン活性およびエストロゲン活性はまた、アンドロゲン生合成またはエストロゲン生合成の１つ以上の工程を触媒する酵素のインヒビターを用いてこのような生合成を抑制することによって低減され得る。３型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（１７β－ＨＳＤ３）は、精巣においてアンドロステンジオンをテストステロンに変換する主要な酵素である。アンドロゲン活性およびエストロゲン活性はまた、公知の方法によって卵巣または精巣の分泌を抑制することによって低減され得る。例えば、ＷＯ９０／１０４６２、ＷＯ９１／００７３１、ＷＯ９１／００７３３、およびＷＯ８６／０１１０５を参照のこと。５型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼは、ＷＯ９７／１１１６２に記載されている。３型および５型の両方の１７Ｂ－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの新規インヒビターが、ＷＯ９９／４６２７９に記載されている。

【０００５】

米国特許第５，６５５，７３５号は、ぜん息、アレルギー、および炎症の処置において有用な化合物を開示している。これらの化合物は、以下の式：

【０００６】

［化１６］

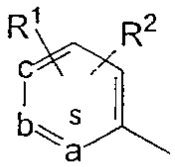


を有する化合物かまたは薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物であり、式中：

ＡＲ^{1}（またはＡｒ^{1}）は、

【０００７】

［化１７］

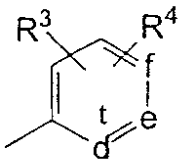


を表し；

ＡＲ^{2}（またはＡｒ^{2}）は、

【０００８】

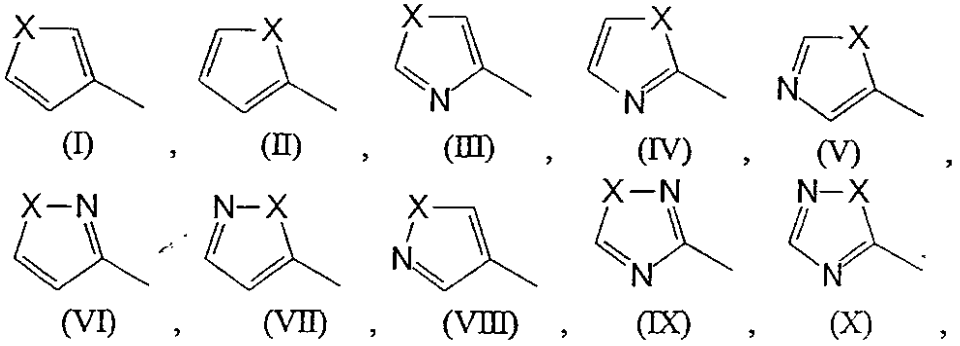
［化１８］



または以下の式Ｉ～ＸＩＩ：

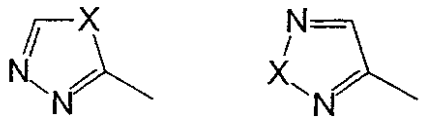
【０００９】

［化１９］



(I) , (II) , (III) , (IV) , (V) ,

(VI) , (VII) , (VIII) , (IX) , (X) ,



(XI) , および (XII)

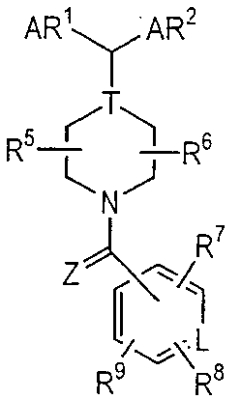
からなる群より選択される５員複素環芳香族基（式中、ＸはＯ、Ｓ、を表す）を表す。

【００１０】

米国特許第５，４３２，１７５号は、抗アレルギー活性および抗炎症活性を有する化合物を開示しており、これらの化合物は、以下の式：

【００１１】

［化２０］

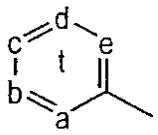


であり、式中：

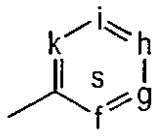
ＡＲ^{1}は、

【００１２】

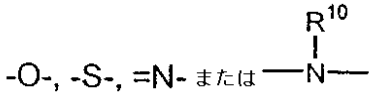
［化２１］



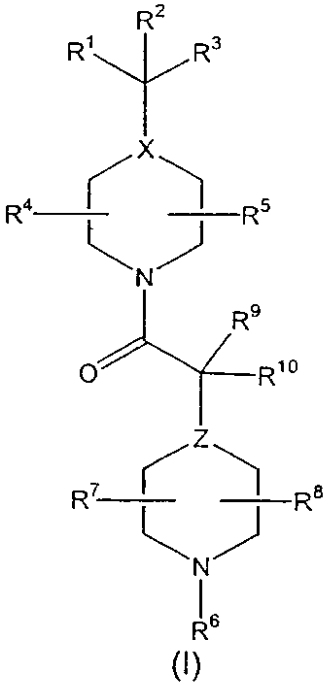
を表し；
AR^2 は、
【００１３】
［化２２］



またはその環構造に、
【００１４】
［化２３］



のうちの少なくとも１つを含有する５員複素環芳香族基を表し、
Ｔは、ＣＨ、Ｃ、またはＮを表す。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００１５】
アンドロゲン依存性疾患およびエストロゲン依存性疾患の処置のための現在の治療法としては、副腎分泌をブロックするためのグルココルチコイドの使用、および医学的去勢を引き起こす黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニストの使用が挙げられる。両方の治療法は、望まない副作用を伴う。改善された治療法としては、他の１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害を回避しつつ、３型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを特異的に阻害する化合物が挙げられる。このような改善が、本発明によって提供される。
【課題を解決するための手段】
【００１６】
（発明の要旨）
本発明は、以下の式（Ｉ）：
【００１７】
［化２４］



(I)

によって表される新規化合物、そのプロドラッグ、またはこの化合物もしくはそのプロドラッグの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。式中、

R^1およびR^2は、同一または異なり、そして独立して、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；必要に応じて、以下：

ａ）ハロゲン；

ｂ）－ＯＣＦ$_3$または－ＯＣＨＦ$_2$；

ｃ）－ＣＦ$_3$；

ｄ）－ＣＮ；

ｅ）アルキルまたはR^{18}－アルキル；

ｆ）ヘテロアルキルまたはR^{18}－ヘテロアルキル；

ｇ）アリールまたはR^{18}－アリール；

ｈ）ヘテロアリールまたはR^{18}－ヘテロアリール；

ｉ）アリールアルキルまたはR^{18}－アリールアルキル；

ｊ）ヘテロアリールアルキルまたはR^{18}－ヘテロアリールアルキル；

ｋ）ヒドロキシ；

ｌ）アルコキシ；

ｍ）アリールオキシ；

ｎ）－ＳＯ$_2$－アルキル；

ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}；

ｐ）－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}；

ｑ）メチレンジオキシ；

ｒ）ジフルオロメチレンジオキシ；

ｓ）トリフルオロアルコキシ；

ｔ）－ＳＣＨ$_3$または－ＳＣＦ$_3$；および

ｕ）－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；

から選択される１～６個の基で置換され；

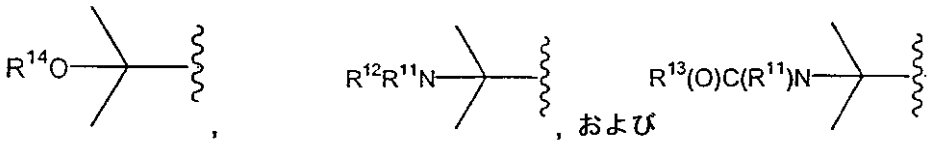
R^3は、Ｈ、－ＯＨ、アルコキシ、またはアルキルであり、ただし、ＸがＮである場合、R^3は－ＯＨまたはアルコキシではなく；

R^4、R^5、R^7、およびR^8は、同一かまたは異なり、そして独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}、アルキル、アリール、

シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、

【００１８】

［化２５］



，および

からなる群より選択され、ただしＺおよび／またはＸがＮの場合、R^4、R^5、R^7、およびR^8は、各々、－ＯＨ、－ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、または－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}ではない；

R^6は、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{15}およびSO_2R^{15}からなる群より選択され；

R^9およびR^{10}は同じかまたは異なり、そして独立して、Ｈ、Ｆ、－CF_3、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、および－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}からなる群より選択され、ただし、ＺがＮの場合、R^9およびR^{10}は各々、Ｆ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、または－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}ではなく；

R^{11}は、Ｈ、アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{12}は、Ｈ、アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{13}は、アルキル、アルコキシ、およびアリールオキシからなる群より選択され；

R^{14}は、Ｈ、アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^{15}は、－ＮＲ^{16}Ｒ^{17}、－ＯＲ^{16}、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、各々必要に応じて、R^{18}で置換され、；

R^{16}およびR^{17}は同一または異なり、そして独立して、Ｈ、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、およびヘテロアリールからなる群より選択され、各々必要に応じて、R^{18}で置換され、ただし、R^{15}が－ＯＲ^{16}の場合、R^{16}はＨでなく；

R^{18}は、各々独立して、低級アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、メルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルホニル、スルホンアミド、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される１～４個の置換基であり；そして

ＸおよびＺは、独立して、ＣおよびＮからなる群より選択される。

【００１９】

本発明の１つの局面は、式（Ｉ）の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤と組み合わせてかまたはそれらと結合させて含有する薬学的組成物に関する。

【００２０】

本発明の別の局面は、哺乳動物（例えば、ヒト）における１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの阻害を含む使用のための医薬の製造における、式（Ｉ）の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【００２１】

別の局面において、本発明は、アンドロゲン依存性疾患またはエストロゲン依存性疾患の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における、式（Ｉ）の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【００２２】

さらに別の局面において、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における前立腺癌、およ

び他のアンドロゲン依存性新生物、良性前立腺肥大、前立腺上皮内新生物、アンドロゲン性脱毛（すなわち、男性患者および女性患者の両方における模様禿頭症）、多毛、多嚢胞性卵巣症候群、および挫瘡の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における、式（Ｉ）の化合物または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【００２３】

また、本発明は、少なくとも１つの抗アンドロゲン薬剤（すなわち、アンドロゲン合成または活性を減少する薬剤）と組み合わせて、アンドロゲン依存性疾患の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【００２４】

本発明はまた、良性前立腺肥大の処置または予防において有用な少なくとも１つの薬剤と組み合わせて、良性前立腺肥大の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【００２５】

本発明はさらに、脱毛の処置または予防において有用な少なくとも１つの薬剤（例えば、カリウムチャネルアゴニストまたは５α－レダクターゼインヒビター）と組み合わせて、毛髪喪失の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【００２６】

本発明はまた、有効量の１つ以上の化学療法剤、生物学的薬剤、手術（例えば、前立腺切除または放射線治療）と組み合わせて、増殖性疾患（特に、癌（腫瘍））の処置または予防を含む使用のための医薬の製造における式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【００２７】

本発明の化合物の上記用途の各々について、上記の１つ以上の疾患／障害の処置または予防の必要のある哺乳動物は、式（Ｉ）の化合物、または薬学的に受容可能なその塩もしくは溶媒和物を含む治療有効量の医薬を、単独でかまたは治療有効量の他の薬剤もしくは上記治療と組み合わせて投与される。

【００２８】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

他のように示されない限り、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲全体にわたって適用される。これらの定義は、用語は単独で使用されるかまたは他の用語と組み合わせて使用されるかに関わらず、適用される。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」、ならびに「アルコキシ」などの「アルキル」部分に適用される。

【００２９】

反対であることが公知ではないか、記載されていないか、または示されない限り、対象構造に対する多用語置換基（単一の部分を同定するために組み合わされた複数の用語）に関する結合点は、その多用語の最後の用語を介している。例えば、シクロアルキルアルキル置換基は、その置換基の後者の「アルキル」部分を介して標的に結合する（例えば、構造－アルキル－シクロアルキル）。

【００３０】

任意の変数（例えば、アリール、R^2）が任意の構成要素中に１回より多く存在する場合、各場合に関するその定義は、他のどの場合でのその定義とも独立している。また、置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合のみ、許容可能である。

【００３１】

反対であることが記載されていないか、示されていないか、または公知ではない限り、共有化合物についての化学式において示されるすべての原子は、通常の原子価を有する。従って、水素原子、二重結合、三重結合、および環構造は、一般的化学式に明示的に示される必要がない。

【００３２】

二重結合は、適切な場合、化学式においてある原子の周囲の括弧の存在によって示され得

る。例えば、カルボニル官能基（－ＣＯ－）はまた、化学式において、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）－によっても示され得る。同様に、イオウ原子と酸素原子との間の二重結合は、化学式において、－ＳＯ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－Ｓ（＝Ｏ）－によって示され得る。当業者は、共有結合した分子における二重結合（および三重結合）の存在または不在を決定可能である。例えば、カルボキシル官能基は、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨまたは－$ＣＯ_2$Ｈにより示され得ることが、容易に認識される。

【００３３】

用語「置換」とは、本明細書中で使用される場合、所定の構造における１つ以上の原子もしくはラジカル（通常は、水素原子）を、特定の基から選択された原子もしくはラジカルで置き換えることを意味する。１つより多くの原子もしくはラジカルが同じ特定の基から選択される置換基で置換され得る状況において、その置換基は、他のように特定されない限り、どの位置でも同じであるか、またはどの位置でも異なっているかのいずれかであり得る。特定の基（例えば、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、およびヘテロアリール基）のラジカルが、他のように示されない限り、互いに独立してかまたは互いに一緒になって、その特定の基のいずれかの上の置換基であり得る。

【００３４】

「アルキル」とは、示された数の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖を示す。好ましくは、その炭素原子数は、１～２０であり、より好ましくは１～１０であり、最も好ましくは、その炭素原子数は、１～６である。炭素原子数が特定されていない場合、１～２０個の炭素が、意図される。「低級アルキル」とは、１～６個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖を示す。

【００３５】

用語「化学的に可能な」とは、化合物中に存在する環構造に通常は適用され、そしてこの用語は、その環構造が安定であると当業者により予期されることを意味する。

【００３６】

用語「シクロアルキル」または「シクロアルカン」とは、本明細書中で使用される場合、好ましくは３個～１５個の炭素原子（より好ましくは、３個～８個の炭素原子）を有する、非置換もしくは置換の、飽和し安定な化学的に可能な非芳香族炭素環式環を意味する。このシクロアルキル炭素環ラジカルは、飽和しており、そして縮合（例えば、１つまたは２つの、シクロアルキル環、芳香環、複素環式環もしくはヘテロ芳香環と、ベンゾ縮合）され得る。このシクロアルキルは、安定な構造を生じる任意の環内炭素原子に結合され得る。好ましい炭素環式環は、５個～６個の炭素を有する。シクロアルキルラジカルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

【００３７】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、少なくとも１つのヘテロ原子を有するシクロアルキル基を指す。

【００３８】

用語「ハロゲン」または「ハロ（Ｈａｌｏ）（ハロゲン）」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を包含することが意図される。

【００３９】

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、炭化水素鎖（例えば、アルキル基に結合した酸素原子（－Ｏ－アルキル）を意味する。例示的アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、およびイソプロピル基が挙げられる。

【００４０】

用語「アリールオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、アリール基に結合した酸素原子（－Ｏ－アルキル）を意味する。

【００４１】

用語「フルオロアルキル」とは、１つ以上のフッ素原子で置換された、示された数の炭素

原子を有する直鎖もしくは分枝鎖の飽和炭化水素鎖を示す。炭素原子数が特定されていない場合、１～２０個の炭素原子が意図される。

【００４２】

「アリール」とは、１つまたは２つの芳香環を有する単環式環系もしくは二環式環系を指し、「アリール」としては、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、アントラセニル、フルオレニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。そのアリール基は、非置換であっても、または１つ、２つ、もしくは３つの置換基で置換されていてもよく、その置換基は、低級アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、メルカプト、スルフヒドリル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、スルホニル、スルホニルアミド、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される。

【００４３】

用語「アリールアルキル」とは、アルキル基を介して対象構造に直接結合しているアリール基を指す。

【００４４】

用語「ヘテロ原子」とは、本明細書中で使用される場合、窒素原子、イオウ原子、または酸素原子を意味する。同じ基中にある複数のヘテロ原子は、同じであっても、異なっていてもよい。

【００４５】

用語「ヘテロアルキル」とは、少なくとも１つのヘテロ原子を有するアルキル基を指す。

【００４６】

用語「複素環」または「複素環式環」とは、Ｎ、Ｏ，およびＳから選択される１個～３個のヘテロ原子を含む３個～７個の原子のすべての非芳香族複素環式環によって規定される（例えば、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、ヒダントイン、バレロラクタム、ピロリジノンなど）。

【００４７】

用語「複素環式酸性官能基」とは、ピロール基、イミダゾール基、トリアゾール基、テトラゾール基などのような基を包含することが、意図される。

【００４８】

「ヘテロアリール」とは、－Ｏ－、－Ｓ－、および－Ｎ＝からなる群より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子からなる、５員もしくは１０員の単一芳香環もしくはベンゾ縮合芳香環を指し、但し、その環は、隣接する酸素原子および／またはイオウ原子を保有しない。そのヘテロアリール基は、非置換であっても、または１つ、２つ、もしくは３つの置換基で置換されていてもよく、その置換基は、低級アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミド、スルフヒドリル、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから独立して選択される。例示的ヘテロアリール基としては、チアゾール、チエニル、ピリジル、ベンゾチエニル、およびキノリルが挙げられる。

【００４９】

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、アルキル基を介して対象構造に直接結合されたヘテロアリール基を指す。

【００５０】

Ｎ－オキシドは、Ｒ置換基中に存在する四級窒素上、またはヘテロアリール環置換基中に存在する＝Ｎ－上で形成し得、そして式Ｉの化合物中に含まれる。

【００５１】

用語「プロドラッグ」とは、本明細書中で使用される場合、患者に投与されたあとに、化学的プロセスもしくは生理学的プロセスを介してインビボで薬物を放出する、その薬物の前駆体である化合物を示す（例えば、生理学的ｐＨにされたプロドラッグまたは酵素作用

を介するプロドラッグは、望ましい薬物形態へと変換される）。プロドラッグの考察は、Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ，Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｖｏｌ．１４ ｏｆ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ（１９８７）において、そしてＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｅ．Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓ’ｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ（１９８７）（これらの各々は、その全体が参考として本明細書中に援用される）において、提供される。

【００５２】

本明細書中で使用される場合、用語「組成物」とは、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的もしくは間接的に生じる任意の生成物を包含することが、意図される。

【００５３】

句「有効量」とは、本明細書中で使用される場合、処置されるべき症状および／または状態を有意にかつ積極的に改変する（例えば、正の臨床応答を提供する）に十分である、化合物もしくは組成物の量を意味する。薬学的組成物における使用のための活性成分の有効量は、処置される特定の状態、その状態の重篤度、その処置の持続期間、併用治療の性質、使用される特定の活性成分、使用される特定の薬学的に受容可能な賦形剤／キャリア、ならびに主治医の知識および専門知識の範囲内にある同様の要因に応じて変動する。

【００５４】

本明細書中で使用される場合、用語「疾患」とは、任意の異常な身体的状態もしくは精神的状態（障害を含む）、ならびに疾患もしくは障害の証拠であるすべての症状を包含することが意図される。

【００５５】

用語「式Ｉを有する化合物」などは、本明細書中で使用される場合、式Ｉにより包含される化学構造を有する化合物を示し、そしてその化合物のあらゆるすべての異性体（例えば、エナンチオマー、立体異性体、ジアステレオマー、ロトマー（ｒｏｔｏｍｅｒ）、互換異性体（ｔａｕｔｏｍｅｒ））、およびプロドラッグを包含する。これらの化合物は、中性であっても、酸性であっても、アルカリ性であってもよい。これらの化合物は、その化合物の対応する薬学的に受容可能な塩、溶媒、エステルなどをさらに包含する。

【００５６】

本発明の化合物のすべての異性体が、混合状態、または純粋な形態、または実質的に純粋な形態のいずれかで、企図される。本発明に従う化合物の定義は、可能なすべての異性体およびその混合物を包含する。本発明に従う化合物の定義は、特定の活性を有する、ラセミ形態および単離された光学異性体を非常に特別に包含する。そのラセミ形態は、物理的方法（例えば、分画結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーにより分離）によって分離され得る。他のように示されない限り、上記式１または２を用いて示される本発明の化合物は、それぞれ、第１異性体および第２異性体に対応して、ジアステレオマー混合物からの分離間にキラルクロマトグラフィーカラムから溶出する。

【００５７】

以下は、示される略語によって、本明細書中で言及される：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）；エタノール（ＥｔＯＨ）；メタノール（ＭｅＯＨ）；酢酸（ＨＯＡｃまたはＡｃＯＨ）；酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）；トリフルオロ酢酸無水物（ＴＦＡＡ）；１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）；ｍ－クロロペル安息香酸（ＭＣＰＢＡ）；トリエチルアミン（Et_3N）；ジエチルエーテル（Et_2O）；エチルクロロホルメート（$ClCO_2Et$）；１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（ＤＥＣ）；ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）；フェニル基（Ｐｈ）；トリメチルシリルイソシアネート（ＴＭＳＮＣＯ）；塩化アセチル（ＡｃＣｌ）；アセトニトリル（CH_3CN

）；ｎ－ブチルリチウム（ｎ－ＢｕＬｉ）；トリエチルアミン（ＴＥＡ）；ヨウ化メチル（ＭｅＩ）；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）；ジエチルアミン（ＤＥＡ）；イソプロパノール（ＩＰＡ）；Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）；酢酸（ＡｃＯＨ）；水素化アルミニウムリチウム（ＬＡＨ）；ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（ＢＯＣ）$_2$Ｏ；ジイソブチル水素化アルミニウム（ＤＩＢＡＬ－Ｈ）；メチル臭化マグネシウム（ＭｅＭｇＢｒ）；および酸無水物（Ａｃ$_2$Ｏ）。

【００５８】

本明細書中で使用される場合、以下の用語は、他のように示されない限り、以下の意味を有する：

「少なくとも１つ」とは、「１つ以上」を意味し、好ましくは、１個～１２個、より好ましくは１個～６個、最も好ましくは１個、２個、または３個を意味する。

【００５９】

抗腫瘍剤とは、癌に対して有効な化学療法剤を意味する；

併用とは、（１）時間的に同時であることを意味する；そして

連続的とは、（１）この方法の１つの構成要素（（ａ）本発明の化合物、または（ｂ）抗腫瘍剤および／もしくは放射線療法）を投与し、その後、もう一方の構成要素を投与することを意味する；１つの構成要素の投与後に、第２の構成要素がその第１の構成要素の実質的に直後に投与され得るか、または第２の構成要素が、第１の構成要素の投与後の有効な期間の後に投与され得る；この有効な期間は、第１の構成要素の投与からの最大の利益の実現に対して与えられる時間である。

【００６０】

（化学療法剤）

化学療法剤（抗腫瘍剤）として使用され得る化合物のクラスとしては、以下が挙げられる：アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然産物およびそれらの誘導体、ホルモンおよびステロイド（合成アナログを含む）、ならびに合成剤（ｓｙｎｔｈｅｔｉｃｓ）。これらのクラス内の化合物の例を以下に示す。

【００６１】

アルキル化剤（ニトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素およびトリアゼン（ｔｒｉａｚｅｎｅ）を含む）：ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、およびテモゾロミド。

【００６２】

代謝拮抗剤（葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアナログ、プリンアナログおよびアデノシンデアミナーゼインヒビターを含む）：メトトレキサート、５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、フルダラビンホスフェート、ペントスタチン、およびゲムシタビン。

【００６３】

天然産物およびそれらの誘導体（ビンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピポドフィロトキシンを含む）：ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、パクリタキセル（パクリタキセルは、Ｔａｘｏｌ（登録商標）として市販されており、そして下記の「微小管作用剤」と題される小節でより詳細に記載される）、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、インターフェロン－αおよびインターフェロン－β（特にＩＦＮ－α）、エトポシド、ならびにテニポシド。

【００６４】

ホルモン剤およびステロイド（合成アナログを含む）：１７α－エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロ

ン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、メゲストロールアセテート、タモキシフェン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、およびゾラデックス。

【００６５】

合成剤（白金配位錯体のような無機錯体を含む）：シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルベン、ＣＰＴ－１１、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、ラロジフェン、ドロロキシフェンおよびヘキサメチルメラミン。

【００６６】

ほとんどのこれらの化学療法剤の安全かつ効果的な投与のための方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載される。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」（ＰＤＲ）、例えば、１９９６年版（Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ ０７６４５－１７４２，ＵＳＡ）に記載される；この開示は、本明細書中に参考として援用される。

【００６７】

本発明の方法において有用な生物学的薬剤の例としては、インターフェロン－α、インターフェロン－βおよび遺伝子治療が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６８】

（微小管作用剤）

本明細書中で使用される場合、微小管作用剤は、微小管形成および／または微小管作用に影響することにより、細胞の有糸分裂に干渉する（すなわち、抗有糸分裂効果を有する）化合物である。このような薬剤は、例えば、微小管安定化剤、または微小管形成を乱す薬剤であり得る。

【００６９】

本発明において有用な微小管作用剤は、当業者に周知であり、そして以下が挙げられるが、これらに限定されない：アロコルヒチン（ＮＳＣ ４０６０４２）、ハリコンドリンＢ（ＮＳＣ ６０９３９５）、コルヒチン（ＮＳＣ ７５７）、コルヒチン誘導体（例えば、ＮＳＣ ３３４１０）、ドラスタチン１０（ＮＳＣ ３７６１２８）、メイタンシン（ＮＳＣ １５３８５８）、リゾキシン（ＮＳＣ ３３２５９８）、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標）、ＮＳＣ １２５９７３）、Ｔａｘｏｌ（登録商標）誘導体（例えば、誘導体（例えば、ＮＳＣ ６０８８３２）、チオコルヒチン（ＮＳＣ ３６１７９２）、トリチルシステイン（ＮＳＣ ８３２６５）、硫酸ビンブラスチン（ＮＳＣ ４９８４２）、硫酸ビンクリスチン（ＮＳＣ ６７５７４）、エポチロンＡ、エポチロン、およびジスコダーモリド（ｄｉｓｃｏｄｅｒｍｏｌｉｄｅ）（Ｓｅｒｖｉｃｅ、（１９９６）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７４：２００９を参照のこと）エストラムスチン、ノコダゾール、ＭＡＰ４など。このような薬剤の例はまた、科学文献および特許文献に記載される（例えば、Ｂｕｌｉｎｓｋｉ（１９９７）Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１０：３０５５－３０６４；Ｐａｎｄａ（１９９７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９４：１０５６０－１０５６４；Ｍｕｈｌｒａｄｔ（１９９７）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：３３４４－３３４６；Ｎｉｃｏｌａｏｕ（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ ３８７：２６８－２７２；Ｖａｓｑｕｅｚ（１９９７）Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｃｅｌｌ．８：９７３－９８５；Ｐａｎｄａ（１９９６）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２９８０７－２９８１２を参照のこと）。

【００７０】

特に好ましい微小管作用剤は、パクリタキセル様活性を有する化合物である。これらとしては、パクリタキセルならびにパクリタキセル誘導体（パクリタキセル様化合物）およびパクリタキセルアナログが挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルおよび

その誘導体は、市販されている。さらに、パクリタキセルならびにパクリタキセル誘導体およびパクリタキセルアナログを作製する方法は、当業者に周知である（例えば、米国特許第５，５６９，７２９号；同５，５６５，４７８号；同５，５３０，０２０号；同５，５２７，９２４号；同５，５０８，４４７号；同５，４８９，５８９号；同５，４８８，１１６号；同５，４８４，８０９号；同５，４７８，８５４号；同５，４７８，７３６号；同５，４７５，１２０号；同５，４６８，７６９号；同５，４６１，１６９号；同５，４４０，０５７号；同５，４２２，３６４号；同５，４１１，９８４号；同５，４０５，９７２号；および同５，２９６，５０６号を参照のこと）。

【００７１】

より詳細には、本明細書中で使用される場合、用語「パクリタキセル」は、Ｔａｘｏｌ（登録商標）（ＮＳＣ番号：１２５９７３）として市販されている薬物をいう。Ｔａｘｏｌ（登録商標）は、有糸分裂に適切な構造へ再編成できない、安定化された微小管の束へのチューブリン部分の重合を増強することによって、真核生物細胞の複製を阻害する。多くの利用可能な化学療法剤のうちで、パクリタキセルは、卵巣腫瘍および乳腺腫瘍を含む薬剤抵抗性腫瘍に対する臨床試験におけるその有効性のために、興味を持たれている（Ｈａｗｋｉｎｓ（１９９２）Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，６：１７－２３，Ｈｏｒｗｉｔｚ（１９９２）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．１３：１３４－１４６、Ｒｏｗｉｎｓｋｙ（１９９０）Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃ．Ｉｎｓｔ．８２：１２４７－１２５９）。

【００７２】

さらなる微小管作用剤が、以下のような当業者に公知の多くのアッセイのうちの１つを用いて評価され得る：例えば、細胞を有糸分裂にブロックするこれらの化合物の能力を測定するための細胞アッセイと組み合わせた、パクリタキセルのチューブリン重合活性を測定する半自動アッセイ（Ｌｏｐｅｓ（１９９７）Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４１：３７－４７を参照のこと）。

【００７３】

一般的に、試験化合物の活性は、細胞をその化合物と接触させ、そして細胞周期が（特に、有糸分裂事象の阻害を介して）破壊されたかどうかを決定することによって決定される。このような阻害は、有糸分裂装置の破壊（例えば、正常の紡錘体形成の破壊）によって媒介され得る。有糸分裂が妨げられた細胞は、変化した形態（例えば、微小管緊密化（ｃｏｍｐａｃｔｉｏｎ）、増加した染色体数など）によって特徴づけられ得る。

【００７４】

好ましい実施形態において、チューブリン重合活性が見込まれる化合物は、インビトロでスクリーニングされる。これらの化合物は、培養されたＷＲ２１細胞（系統６９－２　ｗａｐ－ｒａｓマウスに由来する）に対して、増殖の阻害および／または変化した細胞の形態（特に、微小管の緊密化）についてスクリーニングされる。次いで、化合物を陽性試験するインビボスクリーニングが、ＷＲ２１腫瘍細胞を有するヌードマウスを用いて実施され得る。このスクリーニング方法についての詳細なプロトコルは、Ｐｏｒｔｅｒ（１９９５）Ｌａｂ．Ａｎｉｍ．Ｓｃｉ．，４５（２）：１４５－１５０により記載される。

【００７５】

所望の活性について化合物をスクリーニングする他の方法は、当業者に周知である。代表的には、これらは、微小管構築および／または分解（ｄｉｓａｓｓｅｍｂｌｙ）の阻害についてのアッセイを包含する。微小管構築についてのアッセイは、例えば、Ｇａｓｋｉｎら、（１９７４）Ｊ．Ｍｏｌｅｃ．Ｂｉｏｌ．，８９：７３７－７５８によって記載される。米国特許第５，５６９，７２０号もまた、パクリタキセル様活性を有する化合物についてのインビトロアッセイおよびインビボアッセイを提供する。

【００７６】

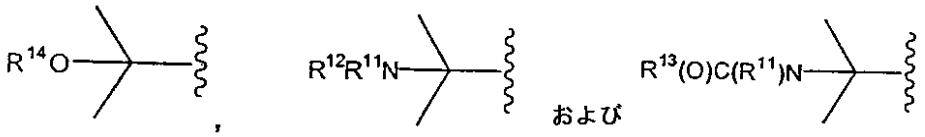
上述の微小管作用剤の安全かつ効果的な投与のための方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載される。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」（ＰＤＲ）、例えば、１９９６年版（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，Ｎ

Ｊ　０７６４５－１７４２，ＵＳＡ）に記載される。
【００７７】
本発明は、少なくとも１つの抗アンドロゲン剤（すなわち、アンドロゲン合成またはアンドロゲン活性を低減する薬剤）と組み合わせたアンドロゲン依存性疾患の処置または予防を含む用途のための医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。
【００７８】
このような抗アンドロゲン剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：５α－レダクターゼ１型および／または２型のインヒビター（例えば、フィナステリド、ＳＫＦ１０５，６５７、ＬＹ１９１，７０４、ＬＹ３２０，２３６、デュタステリド、フルタミド、ニカルタミド、ビカルタミド、ＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ロイプロリドおよびゾラデックス）、ＬＨＲＨアンタゴニスト（例えば、アバレリックスおよびセトロレリックス））、１７α－ヒドロキシラーゼ／Ｃ１７－２０リアーゼのインヒビター（例えば、ＹＭ１１６、ＣＢ７６３０およびリアロゾル）；１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ５型および／または他の１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ／１７β－オキシドレダクターゼイソ酵素のインヒビター（例えば、ＥＭ－１４０４）。
【００７９】
アンドロゲン依存性疾患またはエストロゲン依存性疾患の型としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：前立腺癌、良性前立腺肥大症、前立腺上皮内新形成、座瘡、脂漏症、多毛症、アンドロゲン性脱毛症、性的早熟症、副腎皮質過形成、および多嚢胞性卵巣症候群、乳癌、子宮内膜症ならびに平滑筋腫。
【００８０】
本発明はまた、少なくとも１つの良性前立腺増殖症の処置または予防に有用な薬剤と組み合わせた良性前立腺増殖症の処置または予防を含む用途のための医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。このような薬剤の例としては、α－１アドレナリン作動性アンタゴニスト（例えば、タムスロシンおよびテラゾシン）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００８１】
本発明はまた、少なくとも１つのカリウムチャネルアゴニスト（例えば、ミノキシジルおよびＫＣ－５１６）または５α－レダクターゼインヒビター（例えば、フィナステリドおよびデュタステリド）と組み合わせた脱毛の処置または予防を含む用途のための医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。
【００８２】
本発明はまた、化学療法剤、生物学的薬剤、外科手術、または放射線療法のうちの１つ以上と組み合わせて哺乳動物に投与された場合、増殖性疾患（特に、癌（腫瘍））の処置または予防を含む使用のためである医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。
【００８３】
抗癌剤および／または外科手術および／または放射線療法は、本発明の化合物と同時にか、または連続して投与され得る。
【００８４】
阻害または処置され得る癌（すなわち、腫瘍）の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：肺癌（例えば、肺腺癌）、膵臓癌（例えば、外分泌性膵臓癌（ｅｘｏｃｒｉｎｅ　ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）のような膵臓癌）、結腸癌（例えば、結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌）、腎臓癌、骨髄性白血病（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ））、甲状腺濾胞腺癌、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、膀胱癌、表皮癌、黒色腫、乳癌および前立腺癌。
【００８５】
式（Ｉ）の化合物について好ましくは、
R^1およびR^2は、同じかまたは異なり、そしてアリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、各々は、必要に応じて、以下：
ａ）　ハロゲン；

ｂ）　－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）　－ＣＦ$_3$；
ｄ）　－ＣＮ；
ｅ）　（Ｃ１－Ｃ２０）アルキルまたはＲ^{18}－（Ｃ１－Ｃ２０）アルキル；
ｆ）　ヘテロアルキルまたはＲ^{18}－ヘテロアルキル；
ｇ）　アリールまたはＲ^{18}－アリール；
ｈ）　ヘテロアリールまたはＲ^{18}－ヘテロアリール；
ｉ）　アリールアルキルまたはＲ^{18}－アリールアルキル；
ｊ）　ヘテロアリールアルキルまたはＲ^{18}－ヘテロアリールアルキル；
ｋ）　ヒドロキシ；
ｌ）　アルコキシ；
ｍ）　アリールオキシ；
ｎ）　－ＳＯ$_2$－アルキル；
ｏ）　－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}；
ｐ）　－Ｎ（Ｒ^{11}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}；
ｑ）　メチレンジオキシ；
ｒ）　ジフルオロメチレンジオキシ；
ｓ）　トリフルオロアルコキシ；
ｔ）　－ＳＣＨ$_3$；および
ｕ）　－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；
からなる群より選択される１個～６個の基で置換され、
Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、同じかまたは異なり、そしてＨ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、－ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、

【００８６】

［化２６］

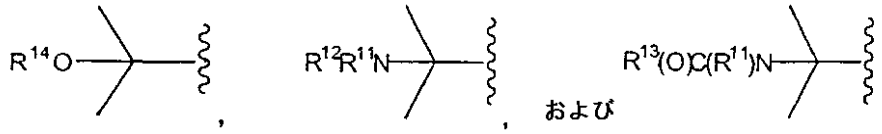


からなる群より独立して選択され、但し、Ｚおよび／またはＸがＮである場合、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、各々、－ＯＲ^{14}でも－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}でもなく；
Ｒ^{11}は、Ｈおよびアルキルからなる群より選択される。

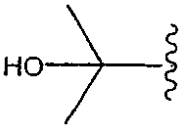
【００８７】

式（Ｉ）の化合物についてより好ましくは、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、同じかまたは異なり、そしてアリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、各々は、必要に応じて、以下：
ａ）　ハロゲン；
ｂ）　－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）　－ＣＦ$_3$；
ｄ）　トリフルオロアルコキシ；
ｅ）　（Ｃ１－Ｃ６）アルキルまたはＲ^{18}－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル；
ｆ）　ヘテロアルキルまたはＲ^{18}－ヘテロアルキル；
ｇ）　アリールまたはＲ^{18}－アリール；
ｈ）　アリールアルキルまたはＲ^{18}－アリールアルキル；
ｉ）　ヘテロアリールアルキルまたはＲ^{18}－ヘテロアリールアルキル；
ｊ）　アルコキシ；
ｋ）　－ＳＯ$_2$－アルキル；および
ｌ）　－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；

からなる群より選択される１個～６個の基で置換され、
Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、同じかまたは異なり、そしてＨ、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、－ＯＲ[14]、－ＮＲ[11]Ｒ[12]、
【００８８】
［化２７］

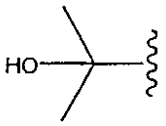


からなる群より独立して選択され、但し、Ｚおよび／またはＸがＮである場合、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、各々、－ＯＲ[14]でも－ＮＲ[11]Ｒ[12]でもなく；
Ｒ[11]は、Ｈおよびアルキルからなる群より選択され；そして
ＺはＣである。
【００８９】
式（Ｉ）の化合物についてさらにより好ましくは、
Ｒ[1]およびＲ[2]は、同じかまたは異なり、そしてアリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、各々は、必要に応じて、以下：
ａ）　ハロゲン；
ｂ）　－ＯＣＦ[3]；
ｃ）　－ＣＦ[3]；
ｄ）　アルコキシ；
ｅ）　トリフルオロアルコキシ；
ｆ）　（Ｃ１－Ｃ６）アルキル；
ｇ）　－ＳＯ[2]－アルキル；および
ｈ）　－ＳＯ[2]ＣＦ[3]；
からなる群より選択される１個～６個の基で置換され、
Ｒ[3]は、Ｈまたは－ＯＨであり、但し、ＸがＮである場合、Ｒ[3]は、－ＯＨでなく；
Ｒ[4]およびＲ[5]は、同じかまたは異なり、そしてＨ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ヘテロアルキル、および
【００９０】
［化２８］

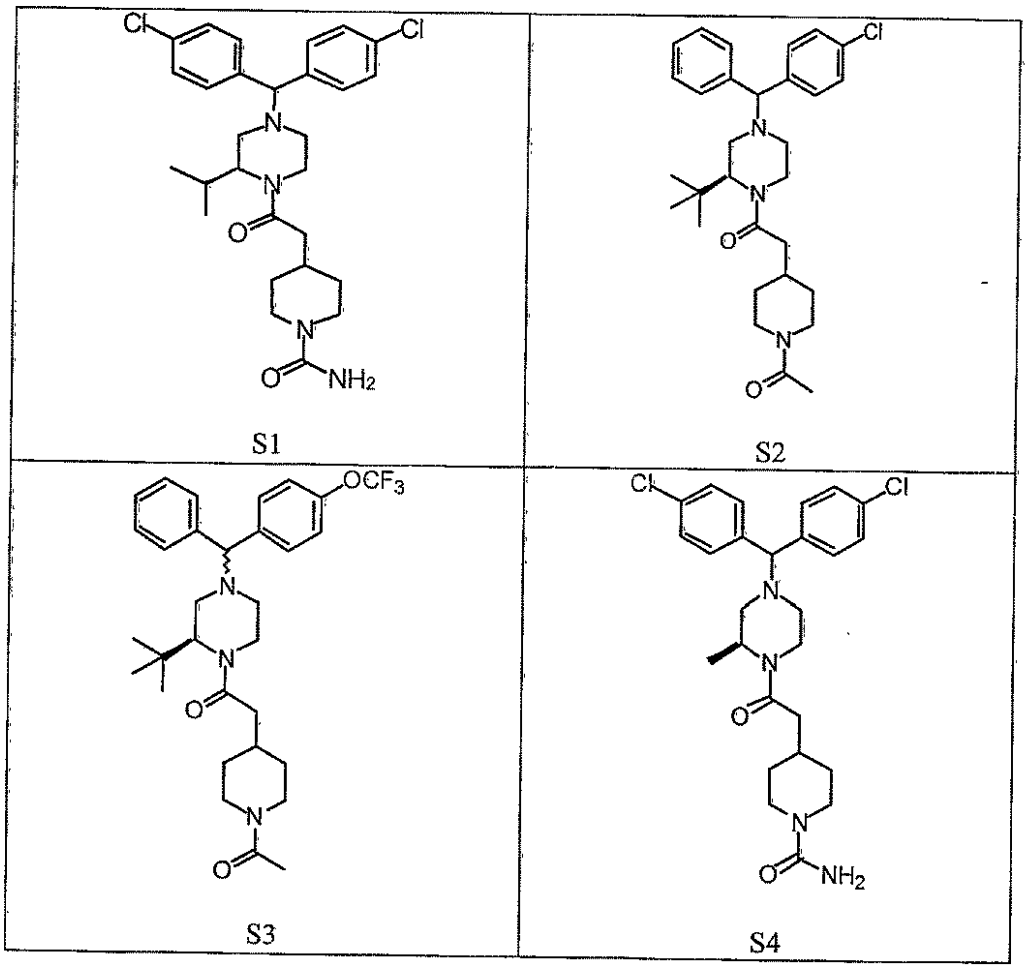


からなる群より各々独立して選択され；
Ｒ[7]は、Ｈ、アルキル、－ＯＲ[14]および－ＮＲ[11]Ｒ[12]からなる群より選択され、但し、ＸがＮである場合、Ｒ[7]は、－ＯＲ[14]でも－ＮＲ[11]Ｒ[12]でもなく；
Ｒ[8]は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；
Ｒ[11]は、Ｈおよびアルキルからなる群より選択され；そして
ＺはＣである。
【００９１】
式（Ｉ）の化合物についてなおさらにより好ましくは、
Ｒ[1]およびＲ[2]は、同じかまたは異なり、そしてアリールおよびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、各々は、必要に応じて、以下：
ａ）　ハロゲン；
ｂ）　－ＯＣＦ[3]；
ｃ）　アルコキシ；
ｄ）　トリフルオロアルコキシ；

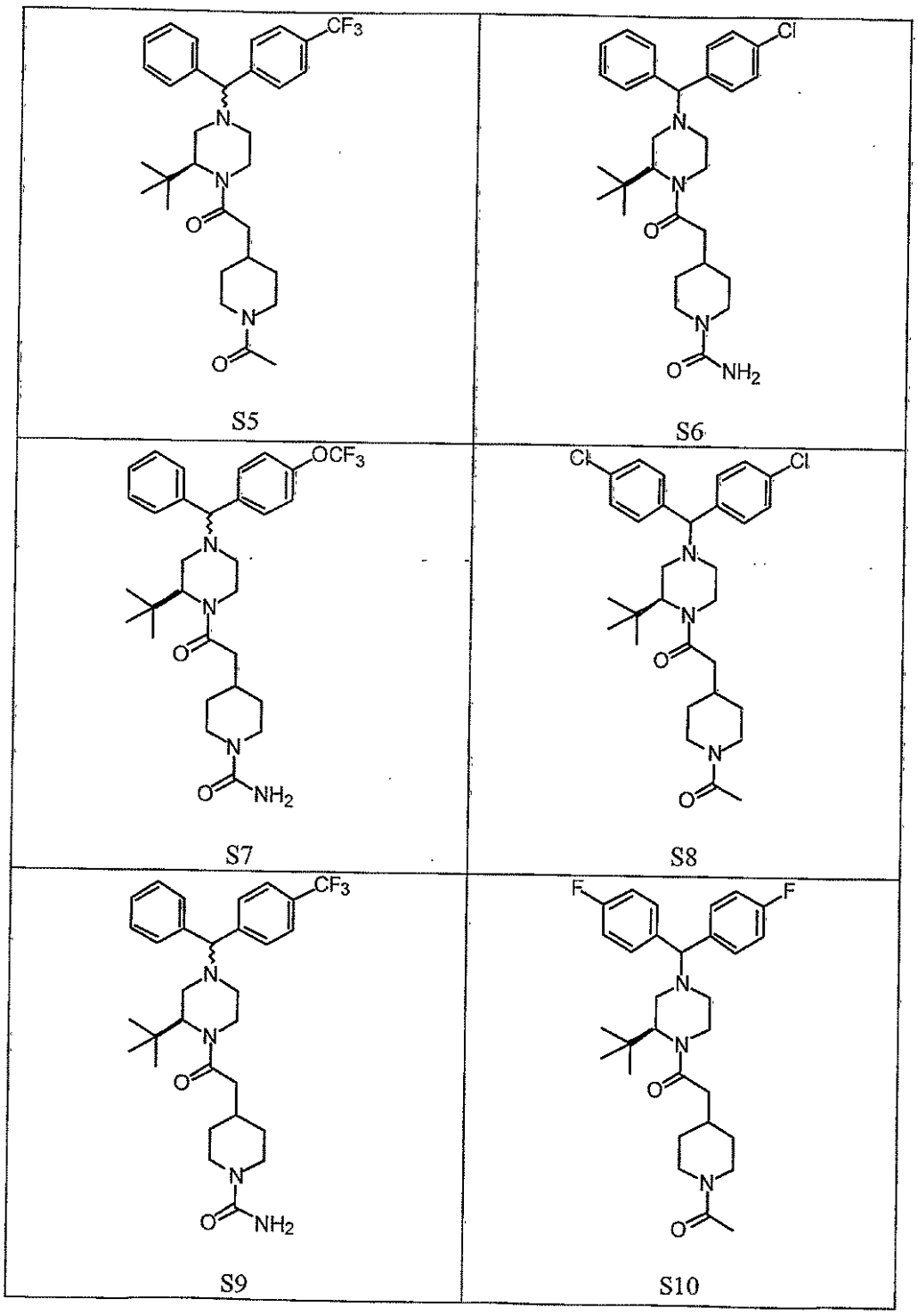
ｅ）　－ＣＦ$_3$；
ｆ）　－ＳＯ$_2$－アルキル；および
ｇ）　－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；
からなる群より選択される１個～６個の基で置換され、
Ｒ^{3}は、Ｈであり；
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、同じかまたは異なり、そしてＨ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ヘテロアルキル、および
【００９２】
［化２９］



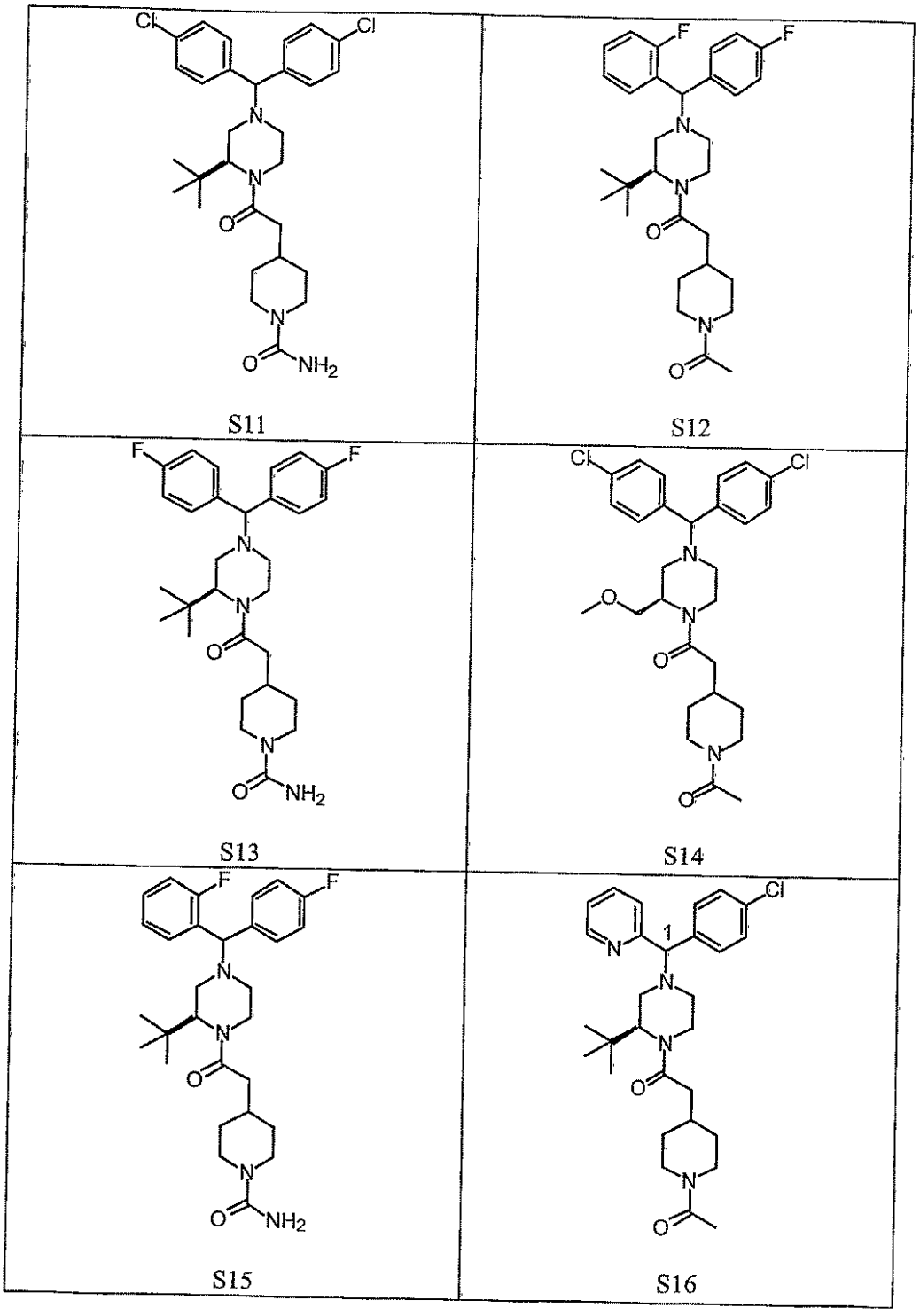
からなる群より独立して選択され；
Ｒ^{6}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{15}および－ＳＯ$_2$Ｒ^{15}からなる群より選択され；
Ｒ^{7}は、Ｈ、アルキル、－ＯＲ^{14}および－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}からなる群より選択され、但し、ＸがＮである場合、Ｒ^{7}は、－ＯＲ^{14}でも－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}でもなく；
Ｒ^{8}は、Ｈ、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；
Ｒ^{11}は、Ｈまたはアルキルであり；そして
ＺはＣである。
【００９３】
式（Ｉ）の化合物について、一層さらにより好ましくは、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、同じかまたは異なり、そしてフェニルおよびピリジルからなる群より独立して選択され、各々は、必要に応じて、以下：
ａ）　Ｂｒ、ＦまたはＣｌ；
ｂ）　－ＯＣＦ$_3$；
ｃ）　－ＣＦ$_3$；
ｄ）　メトキシ；
ｅ）　エトキシ；
ｆ）　シクロプロピルメトキシ；
ｇ）　－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$；
ｈ）　－ＳＯ$_2$－アルキル；および
ｉ）　－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$；
からなる群より選択される１個～６個の基で置換され、
Ｒ^{3}は、Ｈであり；
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、同じかまたは異なり、そしてＨ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチルおよびヘテロアルキルからなる群より独立して選択され；
Ｒ^{7}は、Ｈ、－ＯＲ^{11}およびアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}およびＲ^{14}は、Ｈおよびアルキルからなる群より各々独立して選択され；
Ｒ^{13}は、アルキルであり；
Ｒ^{15}は、－ＮＲ^{16}Ｒ^{17}、－ＯＲ^{16}およびアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{16}およびＲ^{17}は、同じかまたは異なり、そしてＨおよびアルキルからなる群より独立して選択され、但し、Ｒ^{15}が－ＯＲ^{16}である場合、Ｒ^{16}は、Ｈではなく；そしてＺはＣである。
【００９４】
式（Ｉ）の例示的な化合物は、下記の表Ａ（ここで化合物の番号Ｓ１、Ｓ２などは、実施例の節で使用される番号付けとは無関係である）に示される。
【００９５】
［化３０－１］



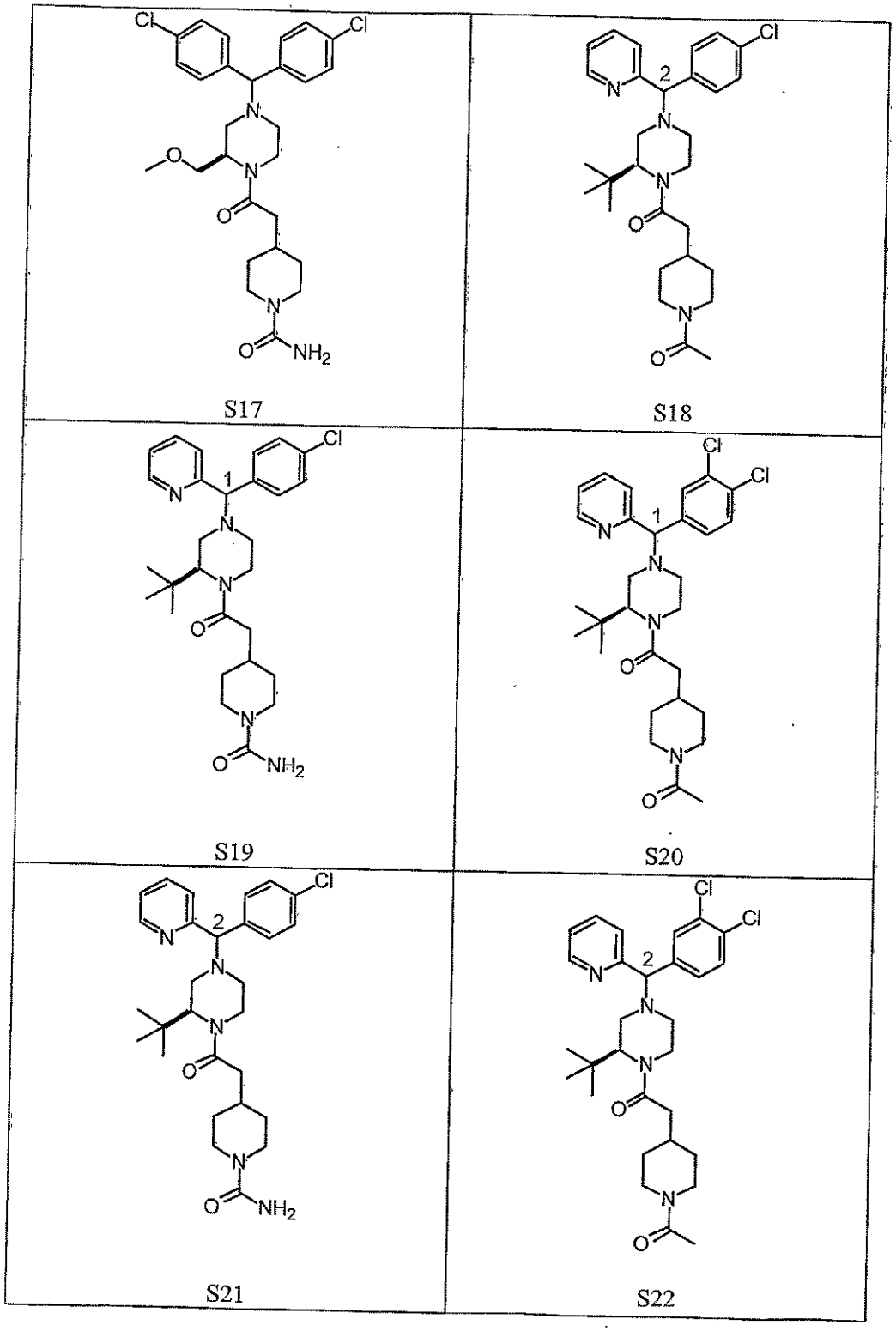
【００９６】
［化３０－２］



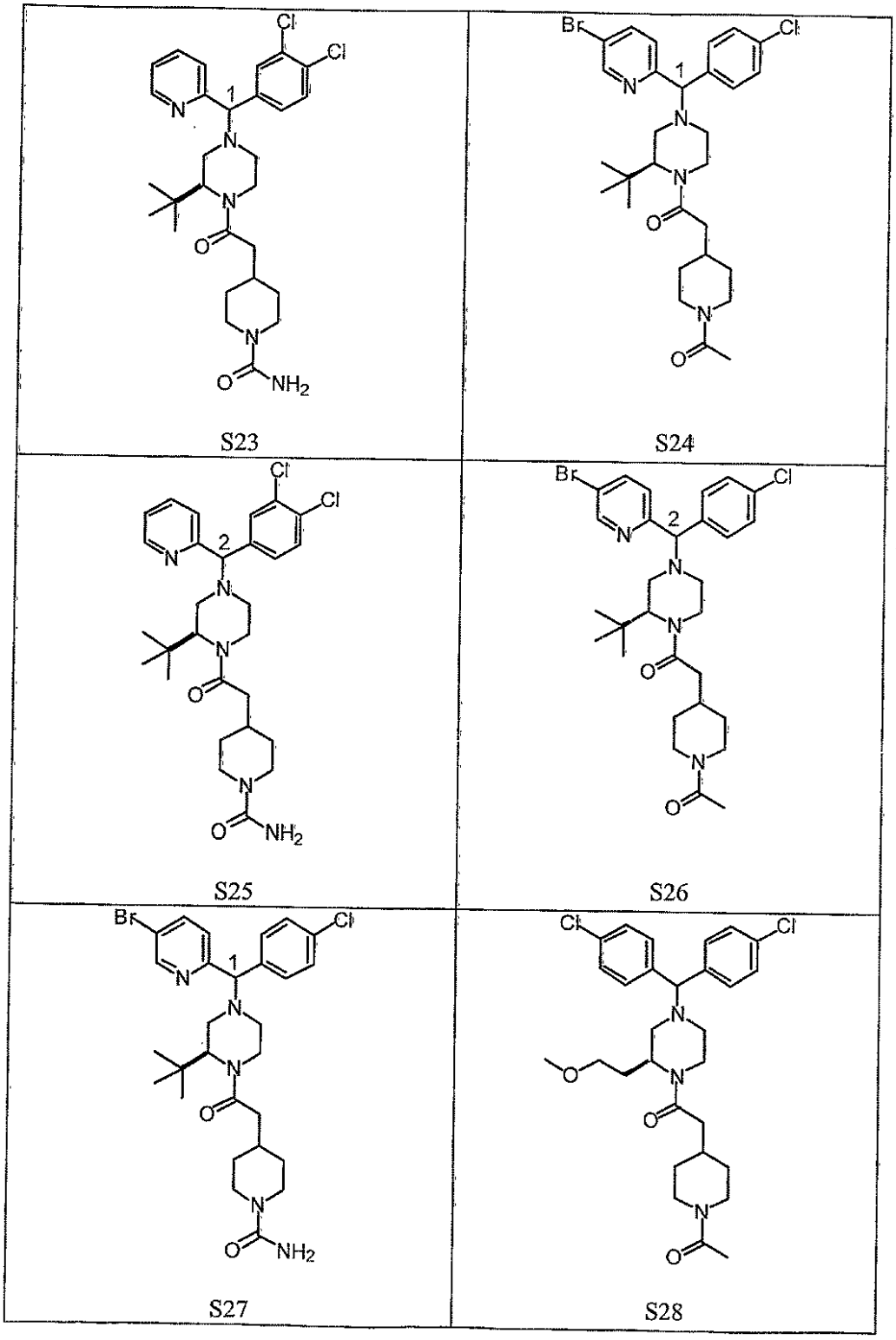
【００９７】
［化３０－３］



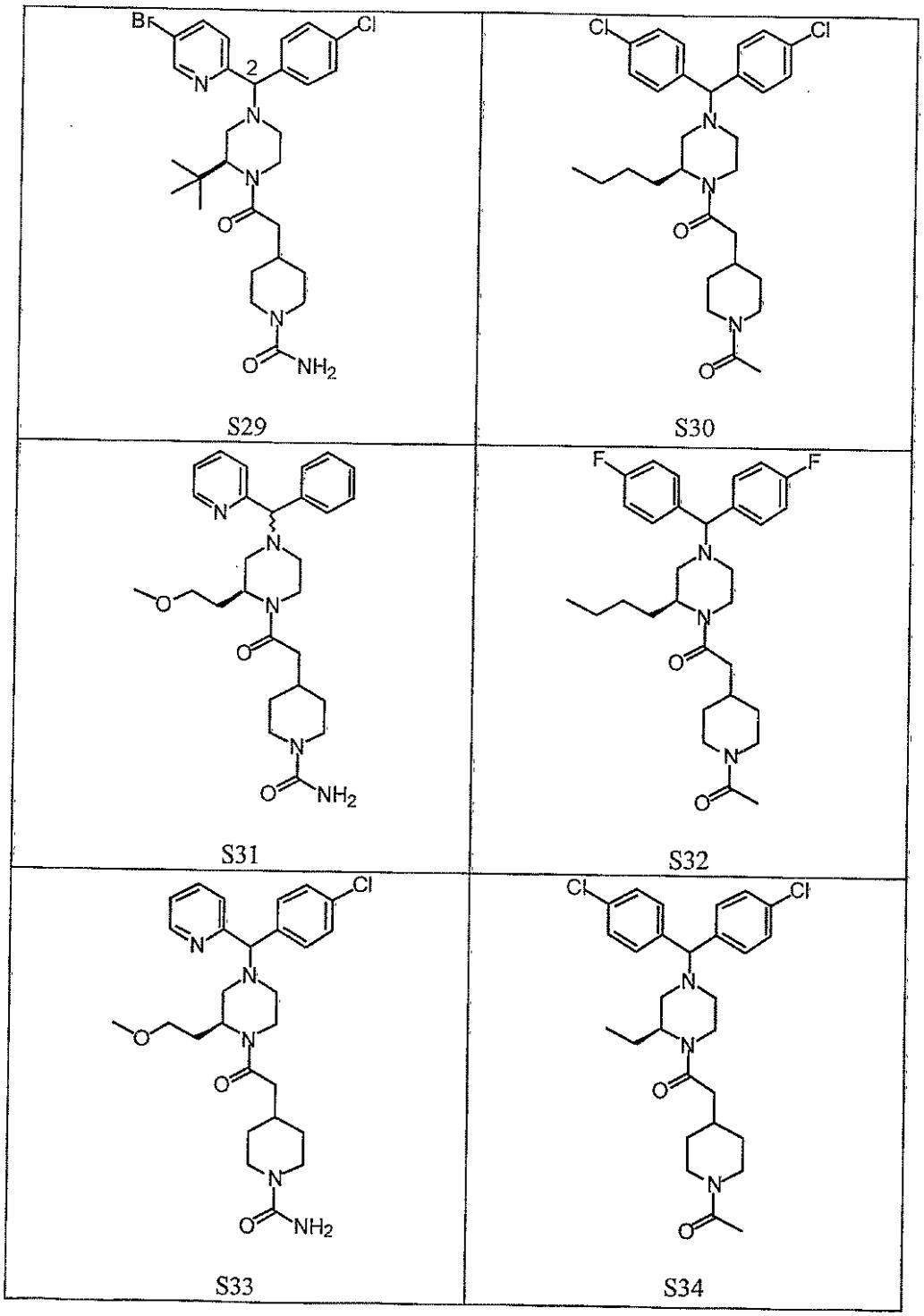
【００９８】
［化３０－４］



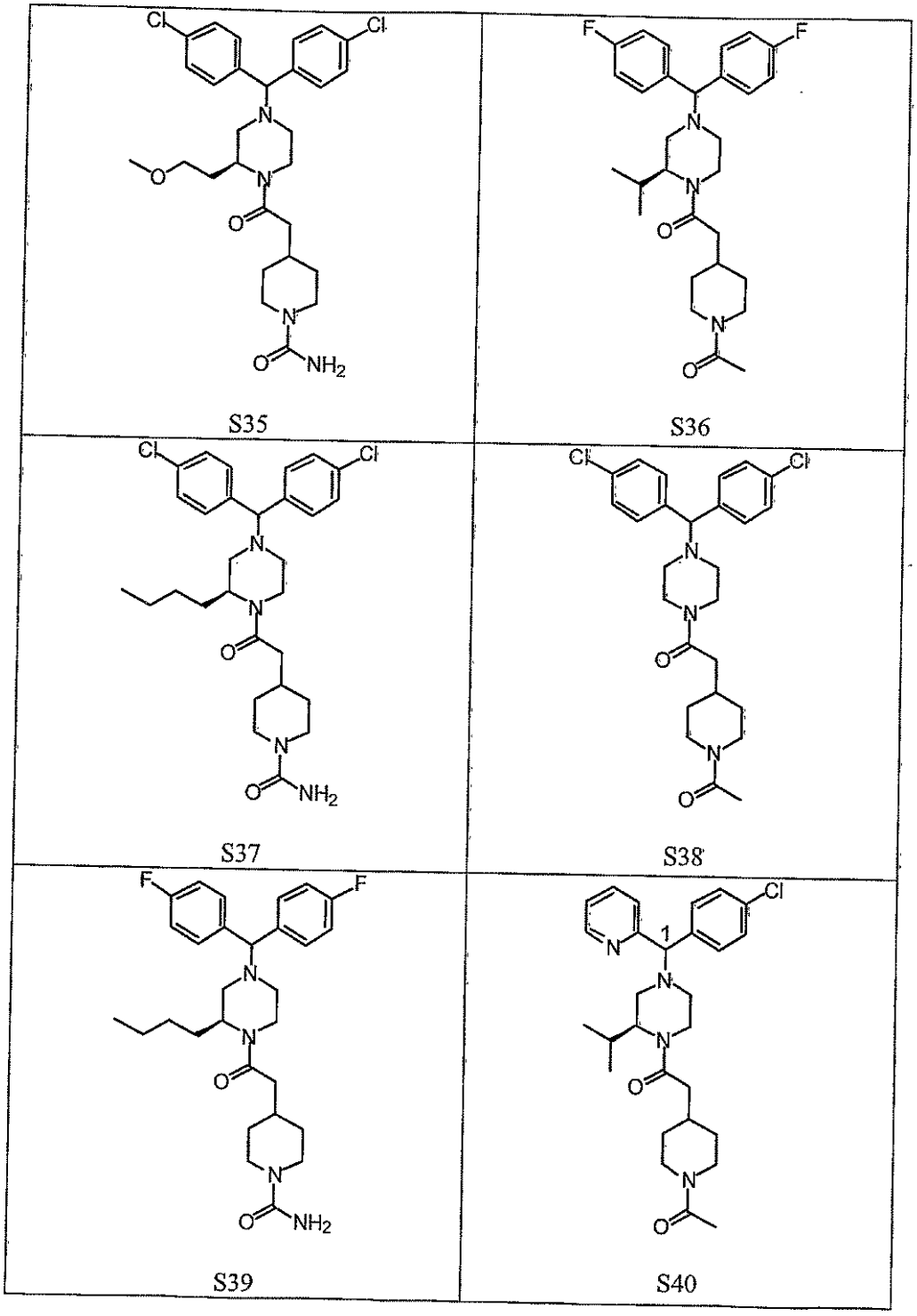
【００９９】
［化３０－５］



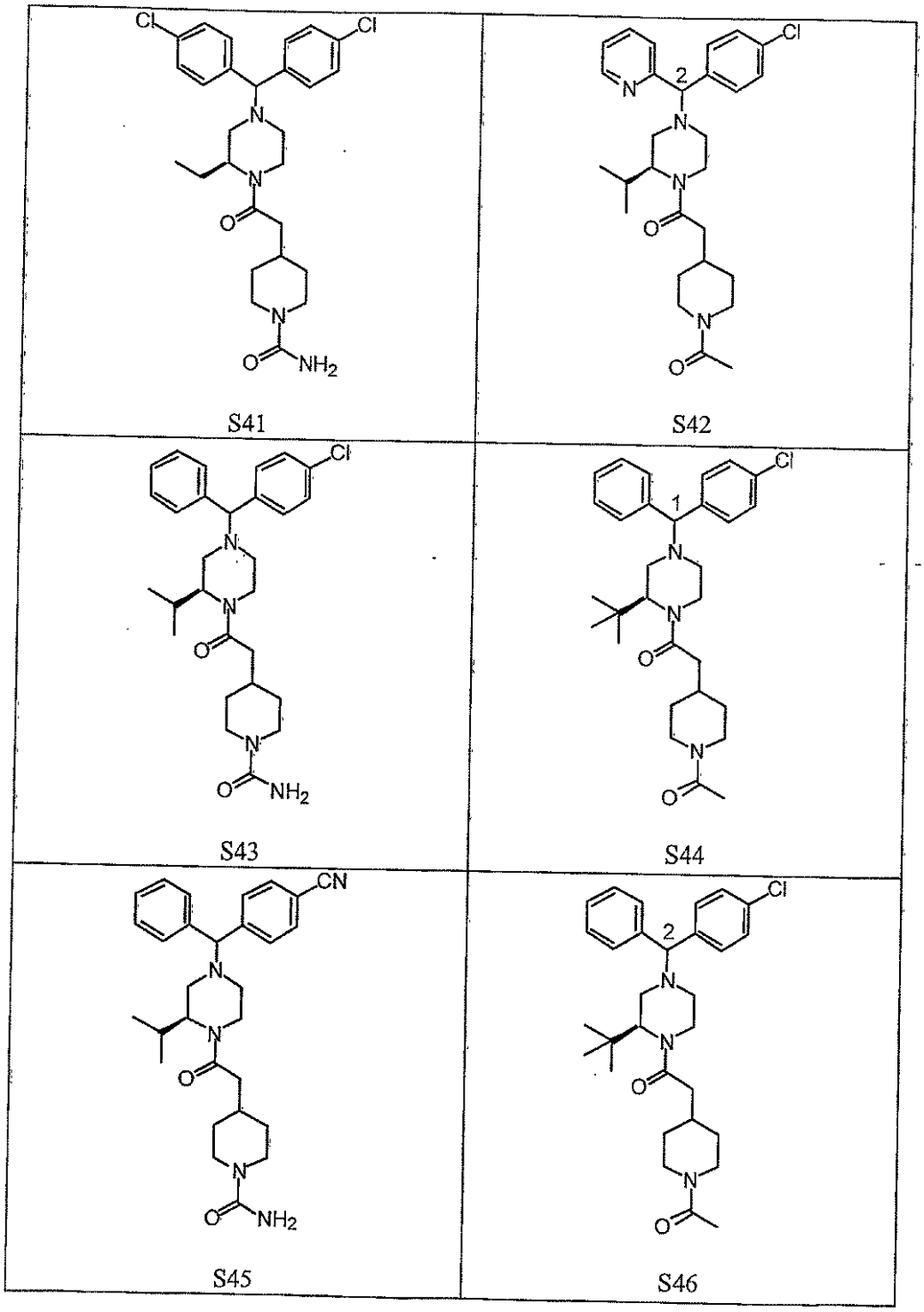
【０１００】
［化３０－６］



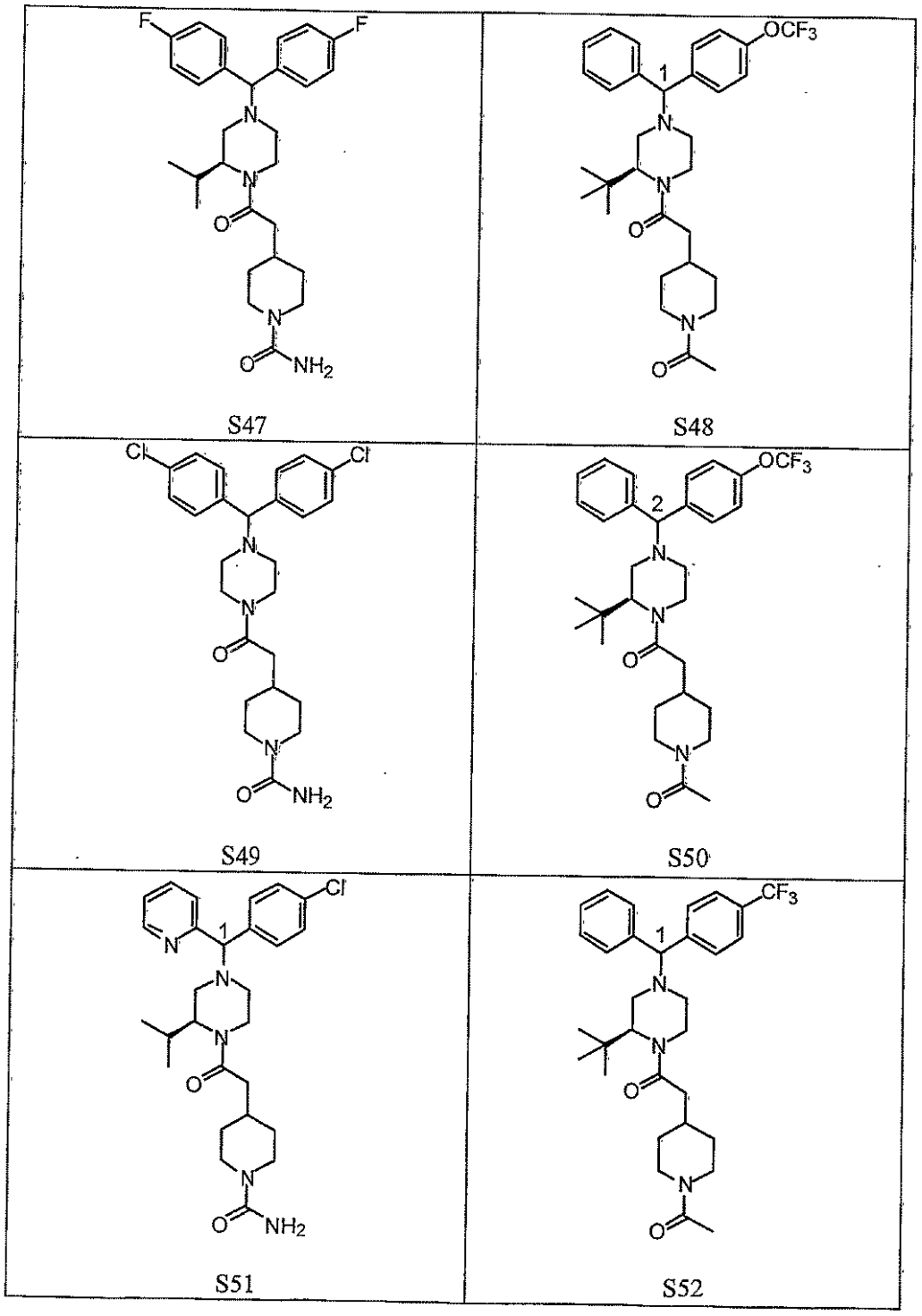
【０１０１】
［化３０－７］



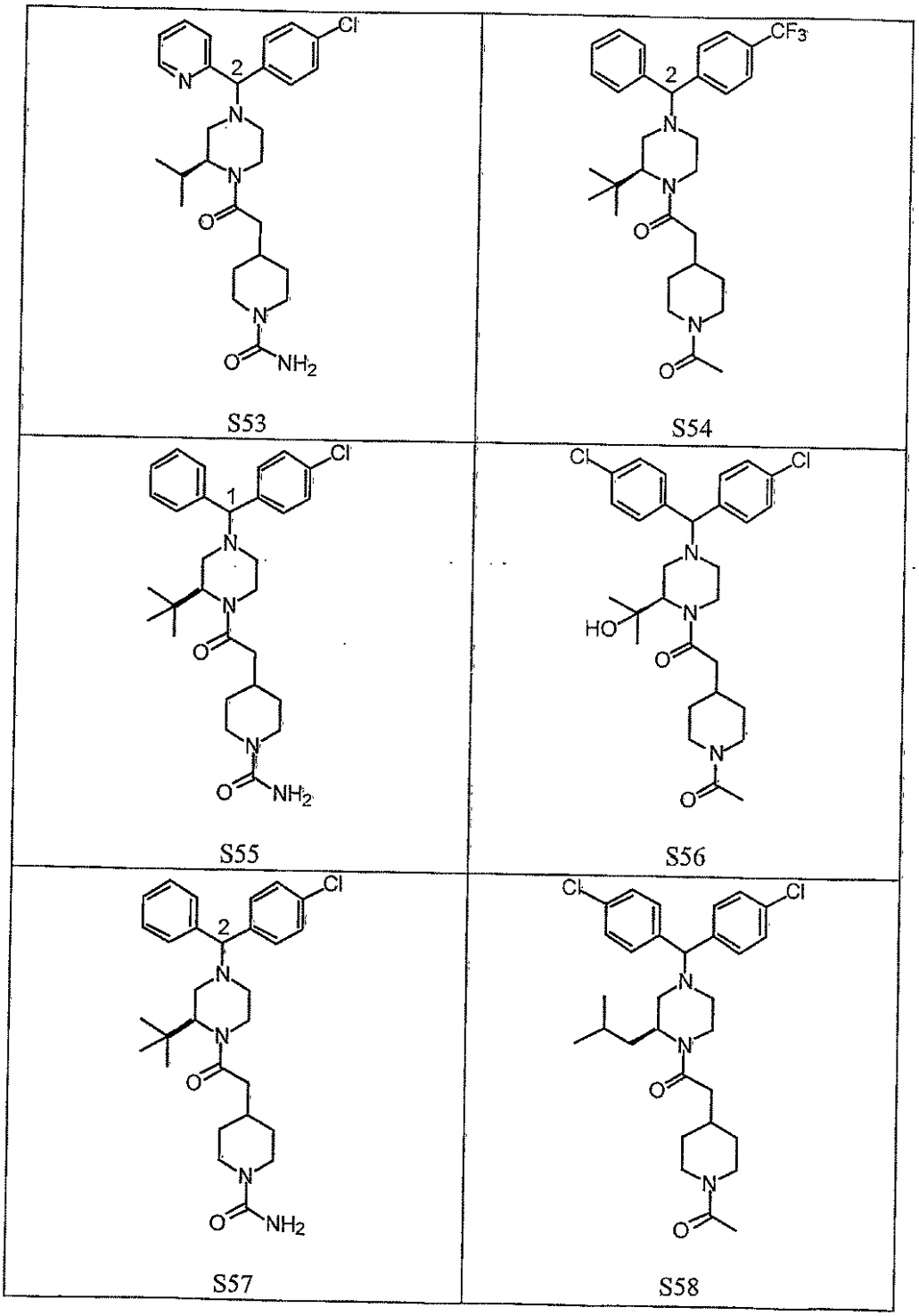
【０１０２】
［化３０－８］



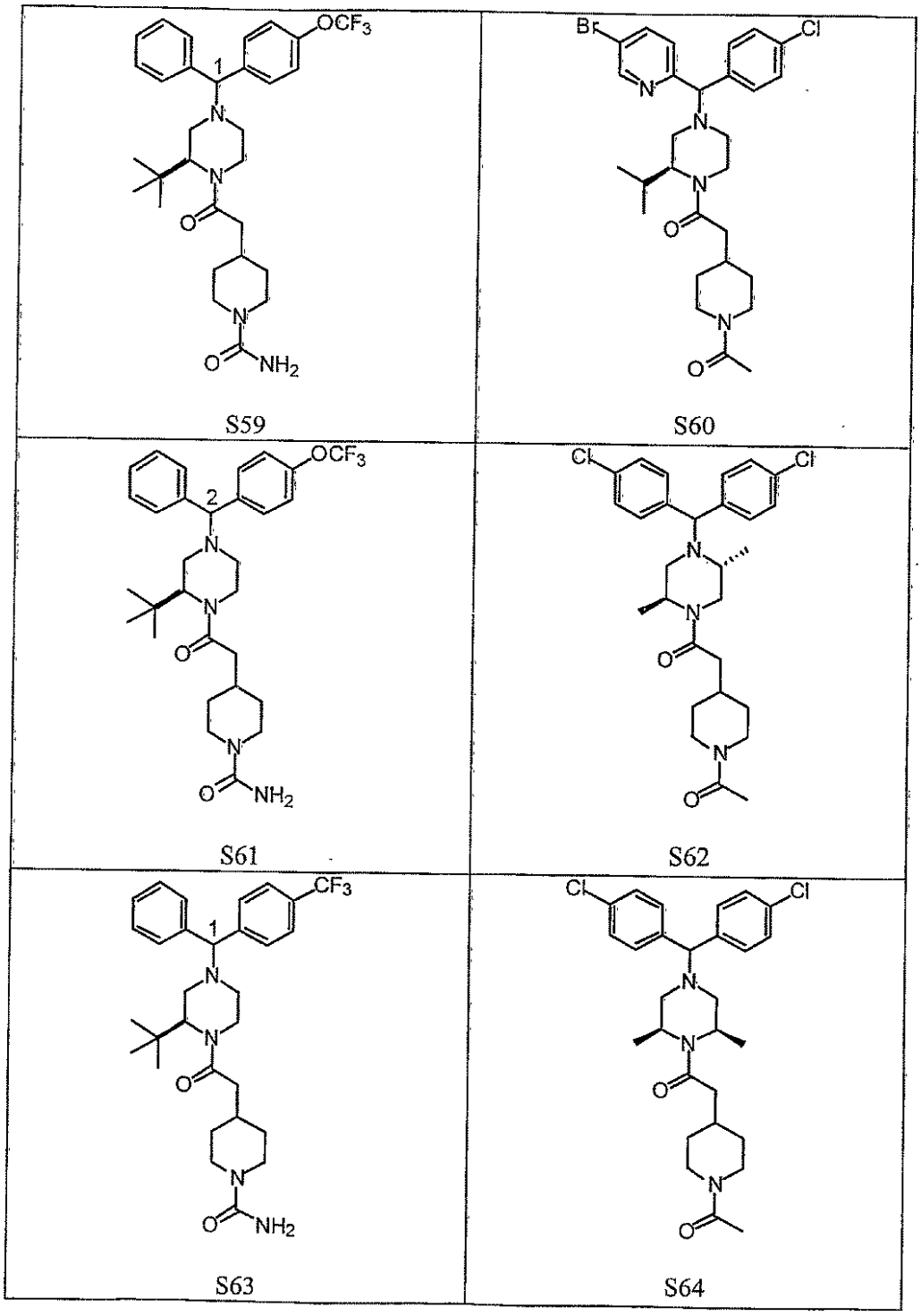
【０１０３】
［化３０－９］



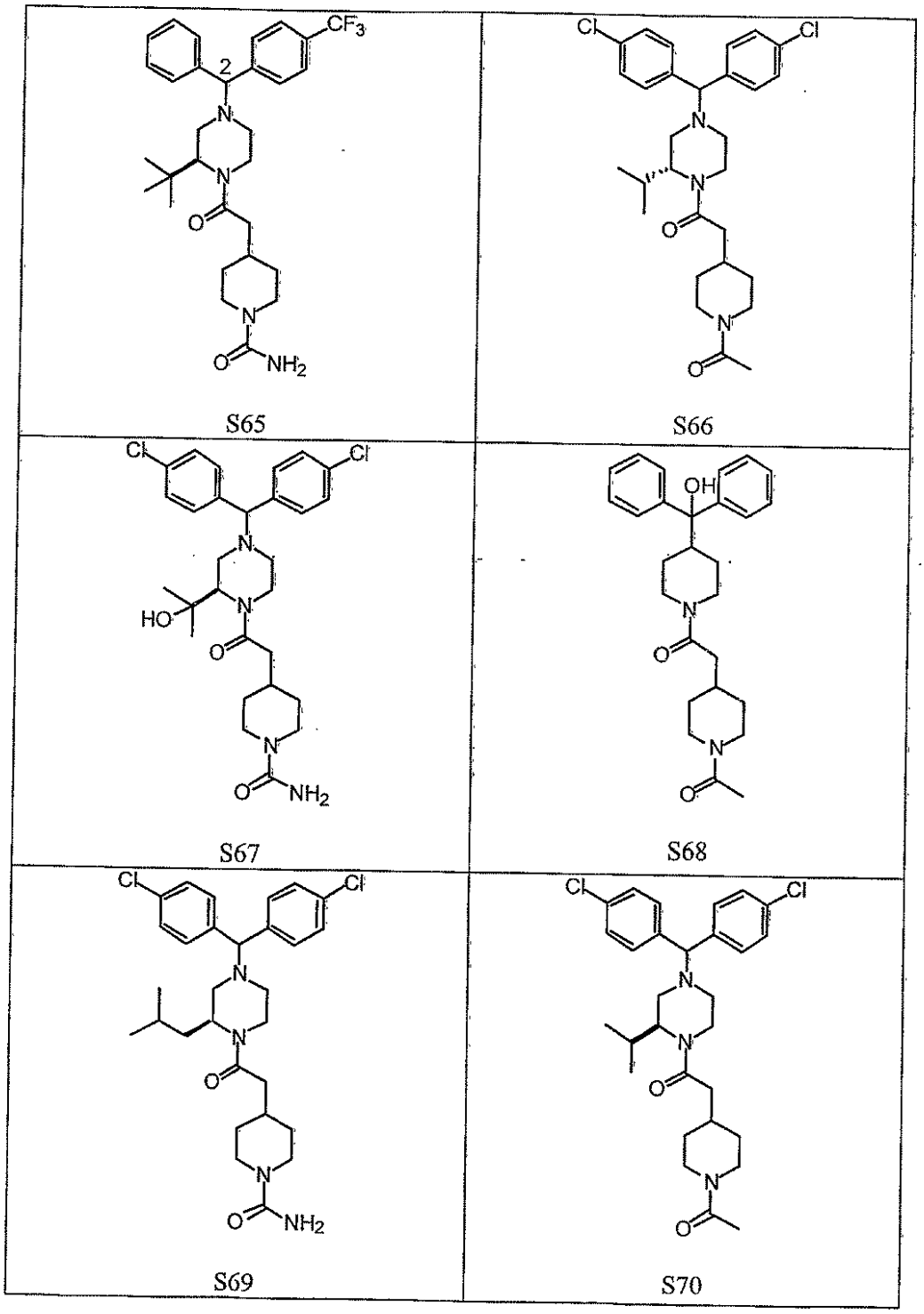
【０１０４】
［化３０－１０］



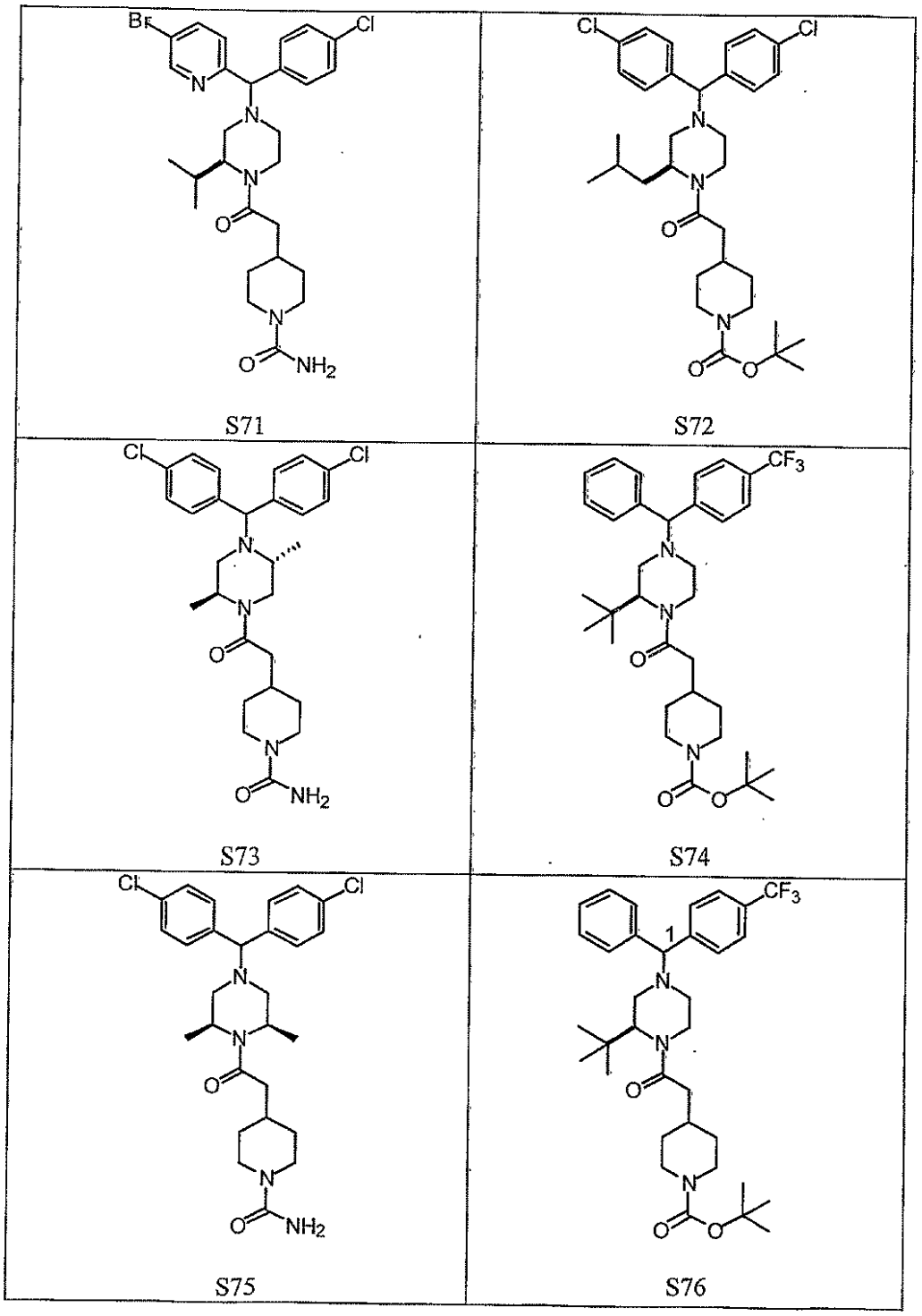
【０１０５】
［化３０－１１］



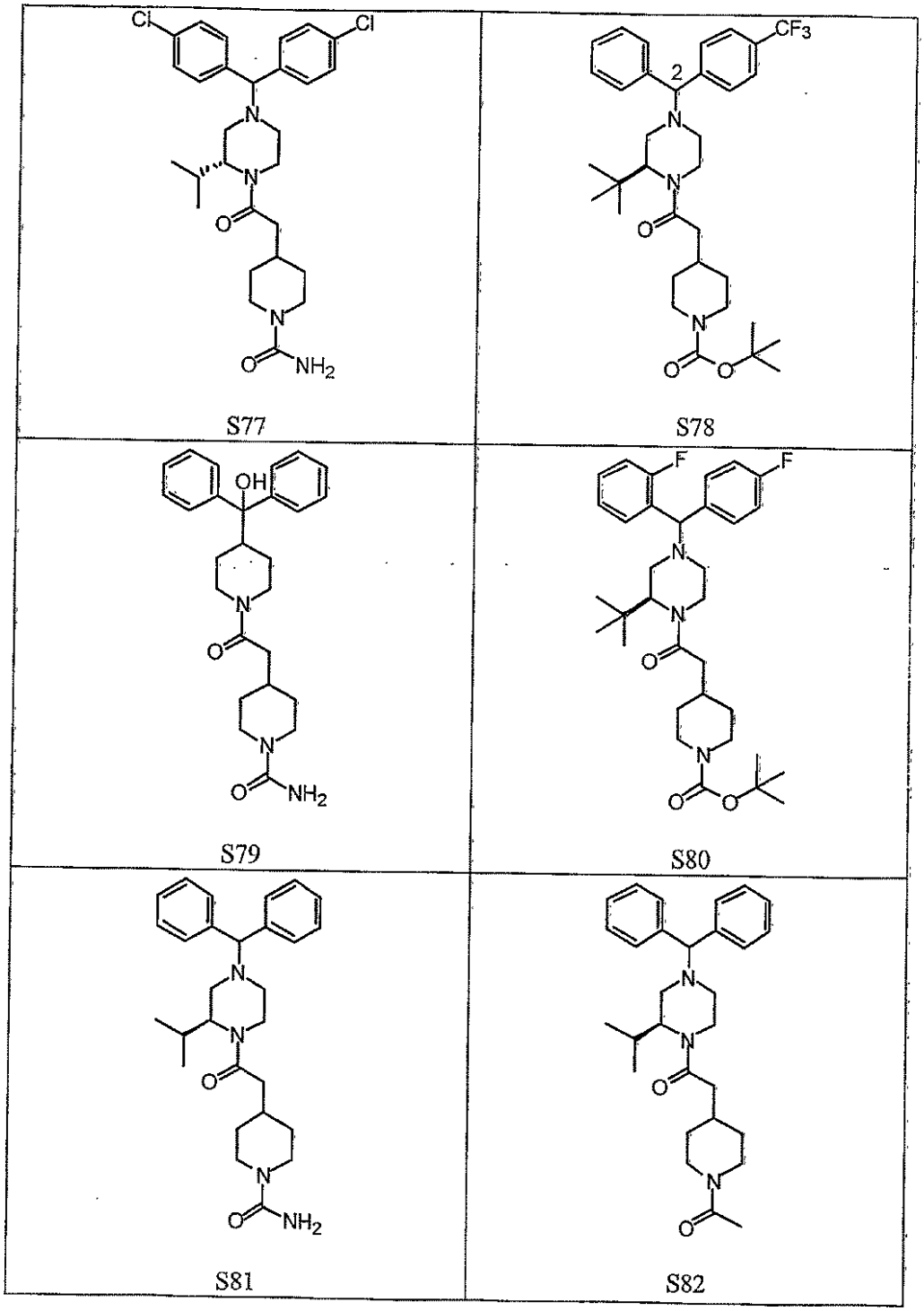
【０１０６】
［化３０－１２］



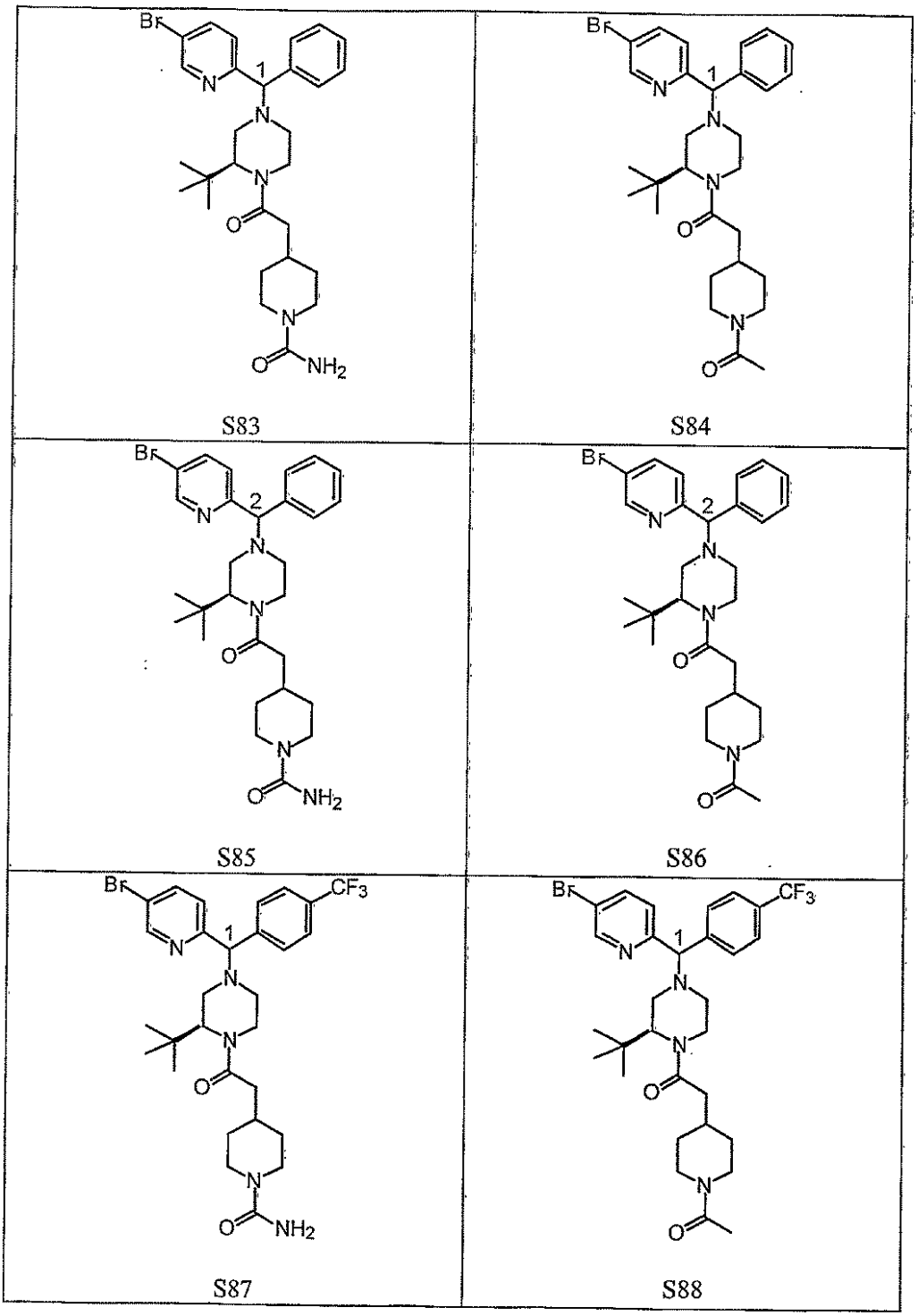
【０１０７】
［化３０－１３］



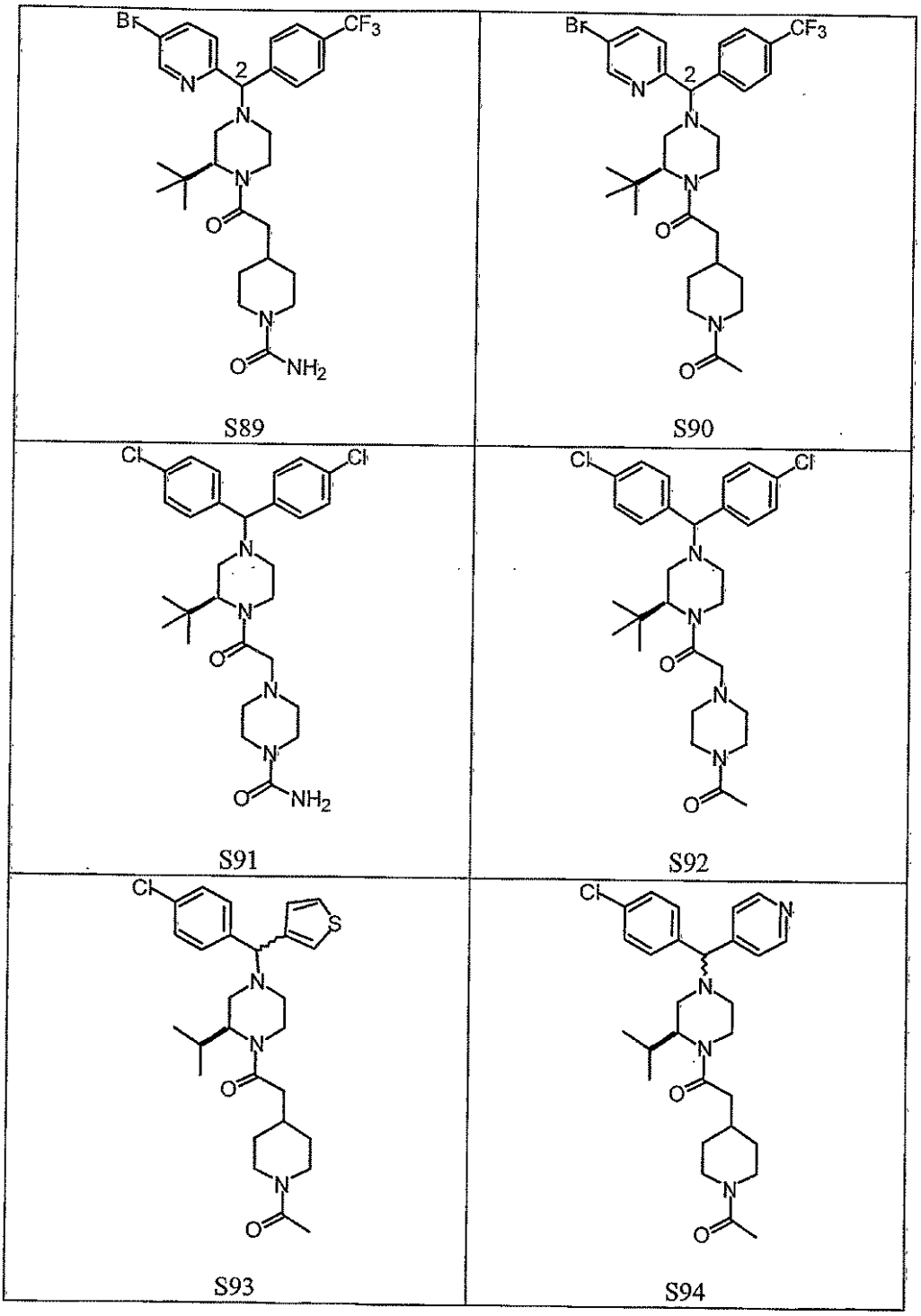
【０１０８】
［化３０－１４］



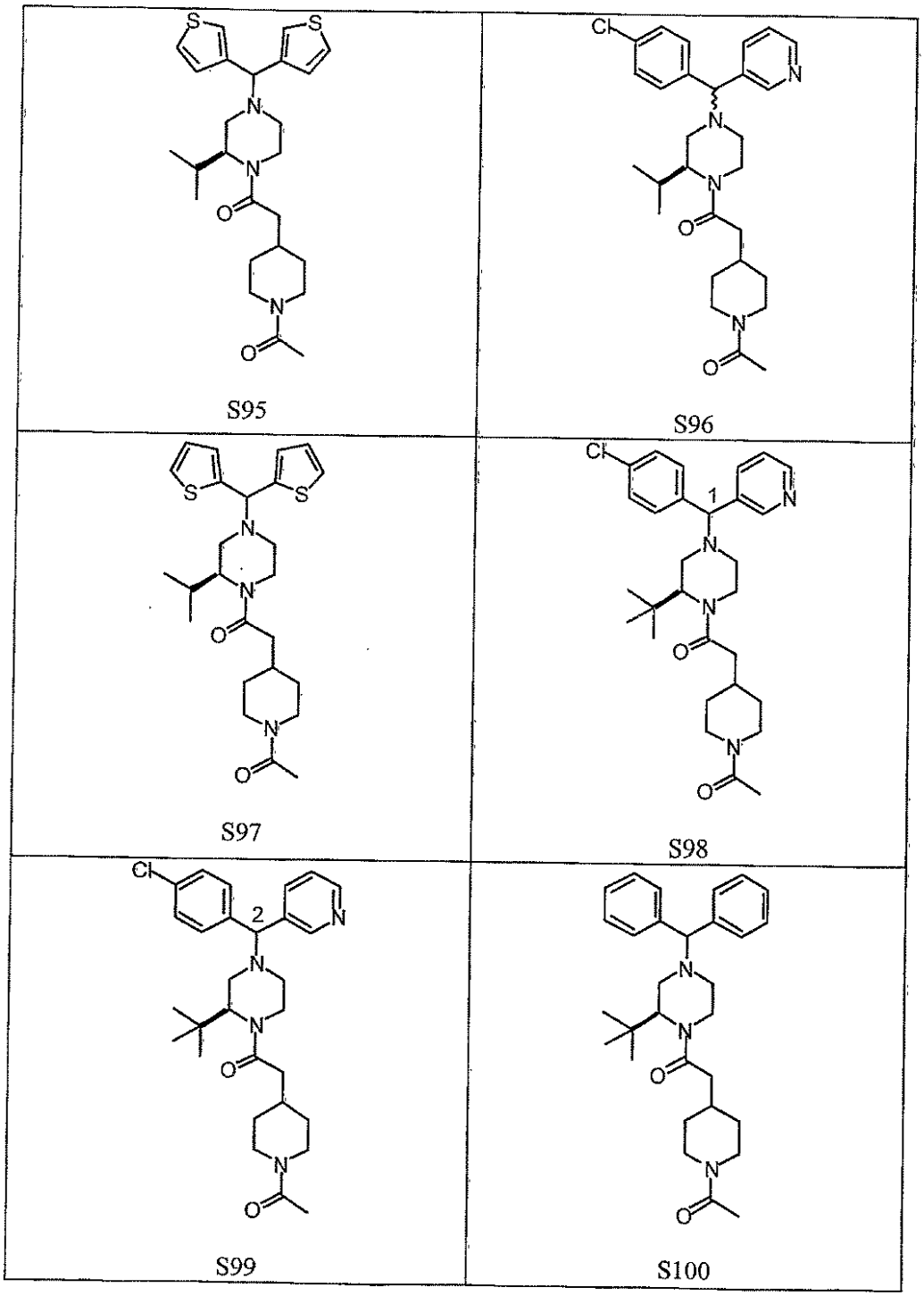
【０１０９】
［化３０－１５］



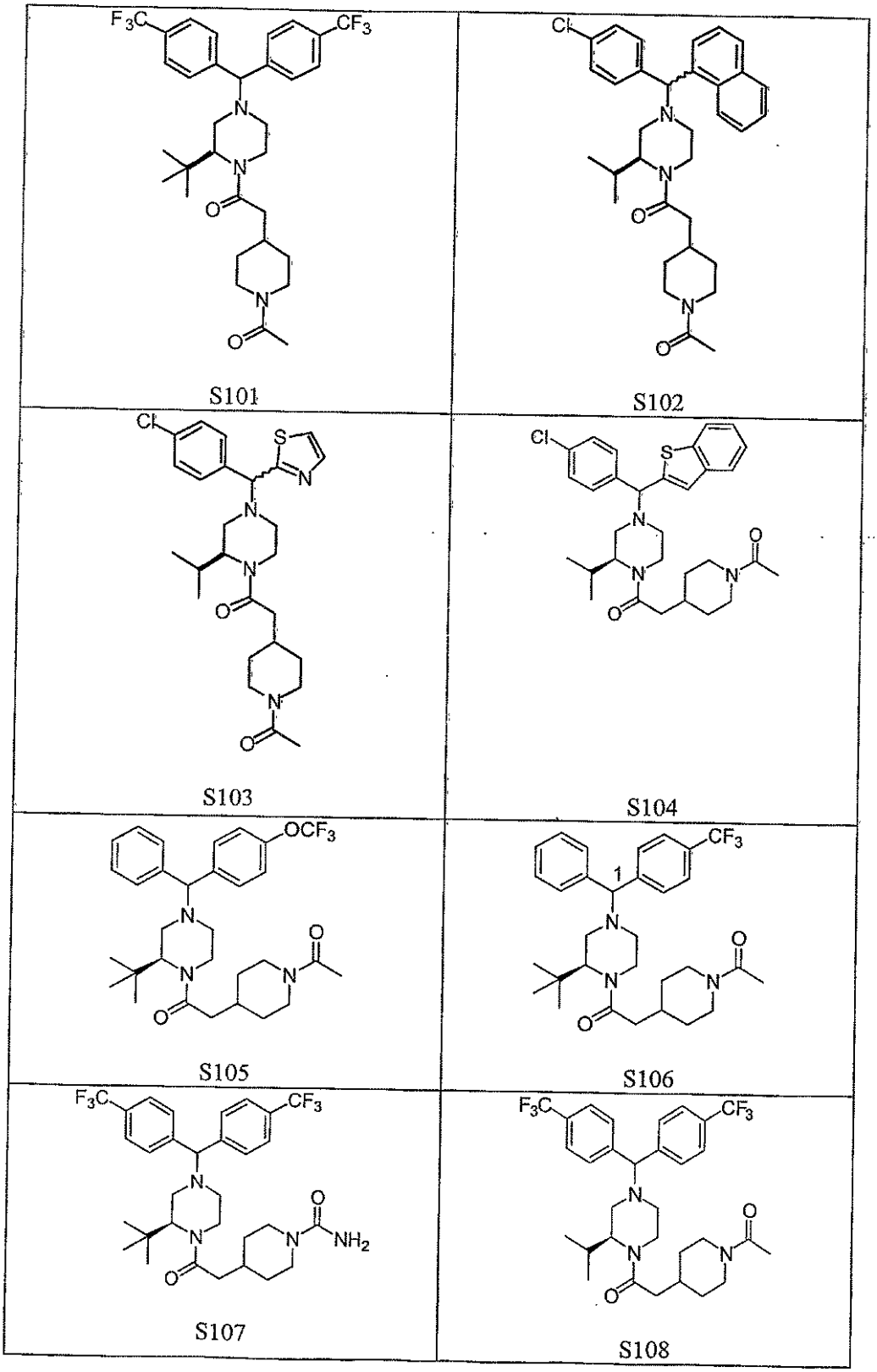
【０１１０】
［化３０－１６］



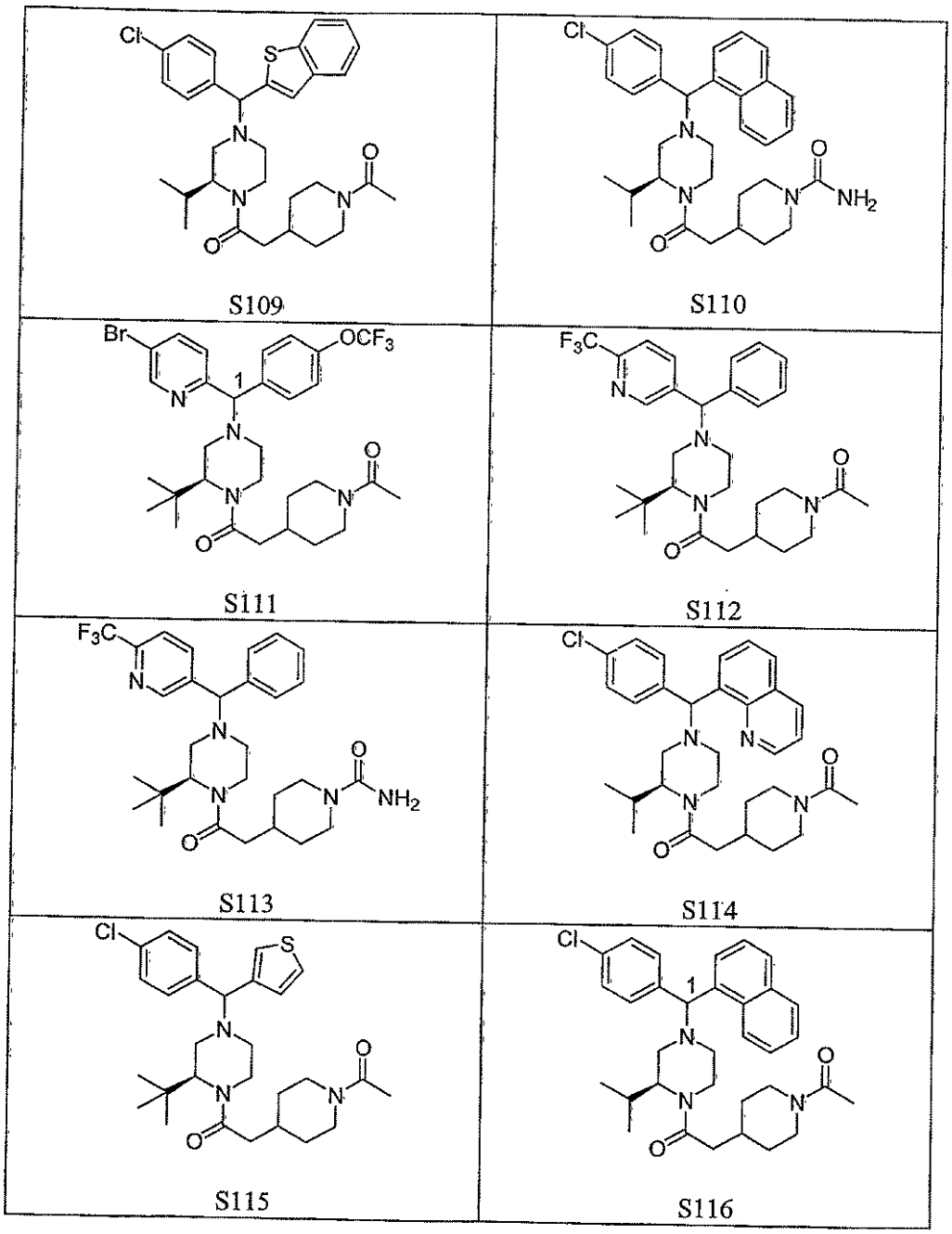
【０１１１】
［化３０－１７］



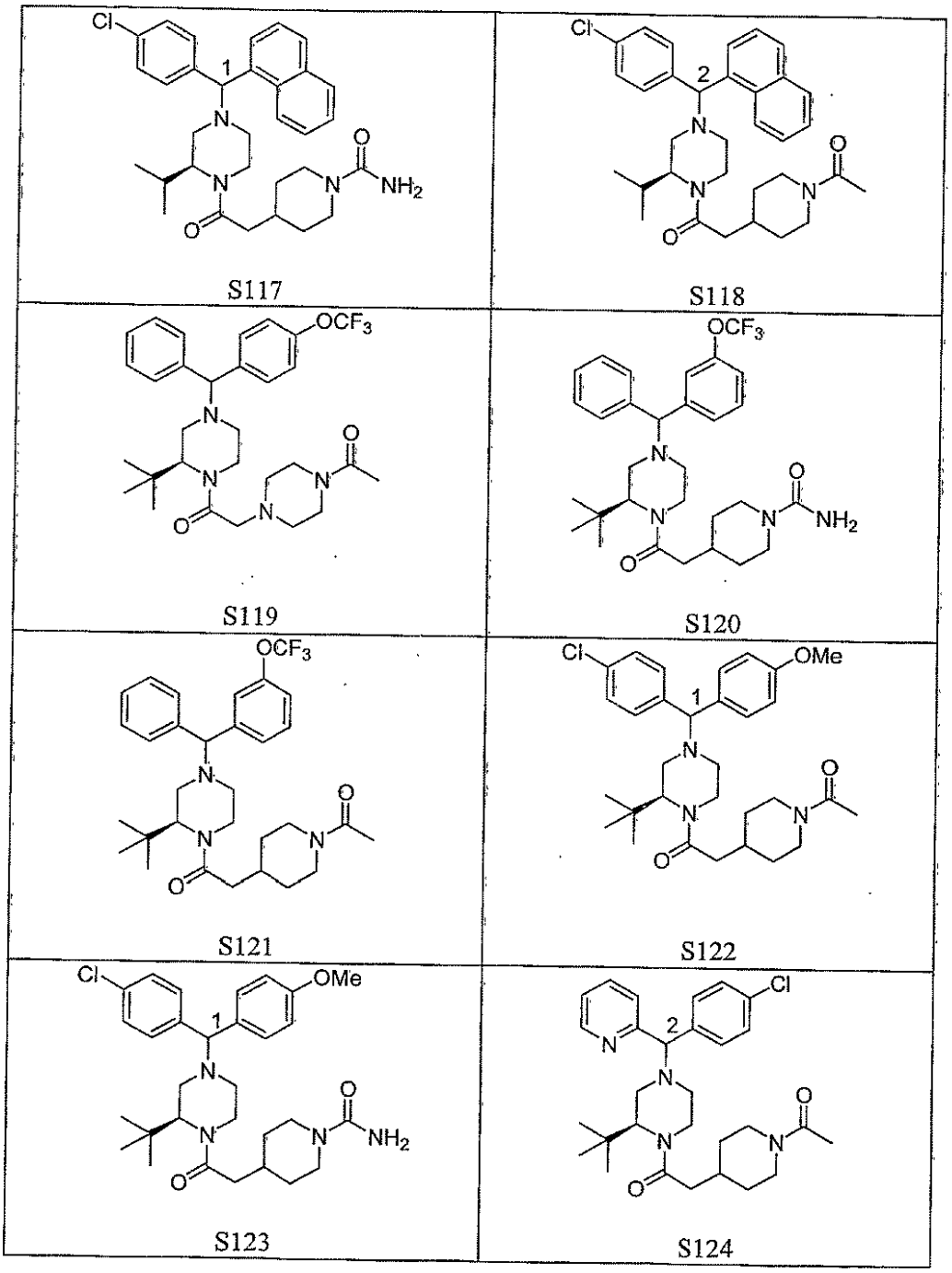
【０１１２】
［化３０－１８］



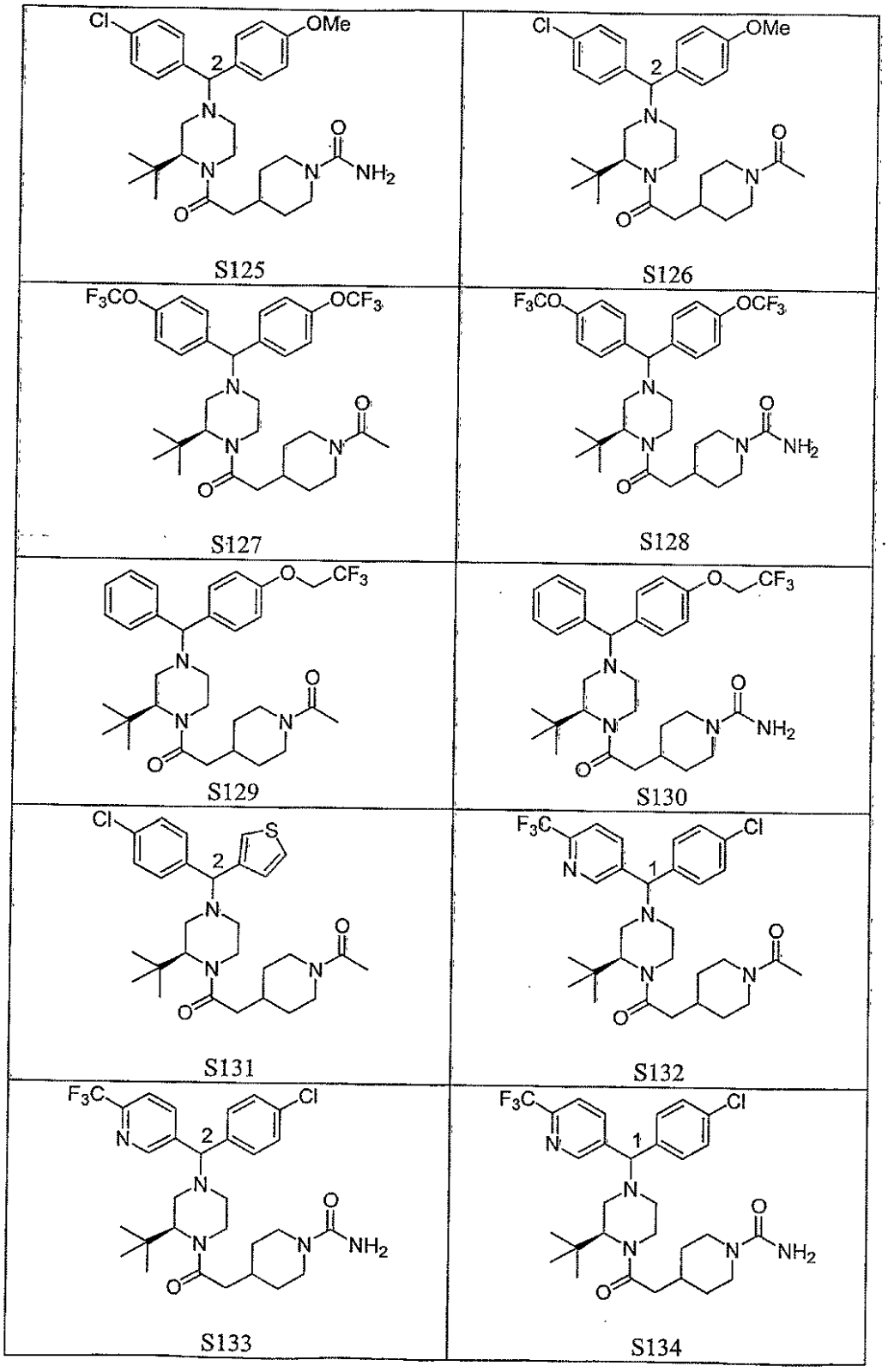
【０１１３】
［化３０－１９］



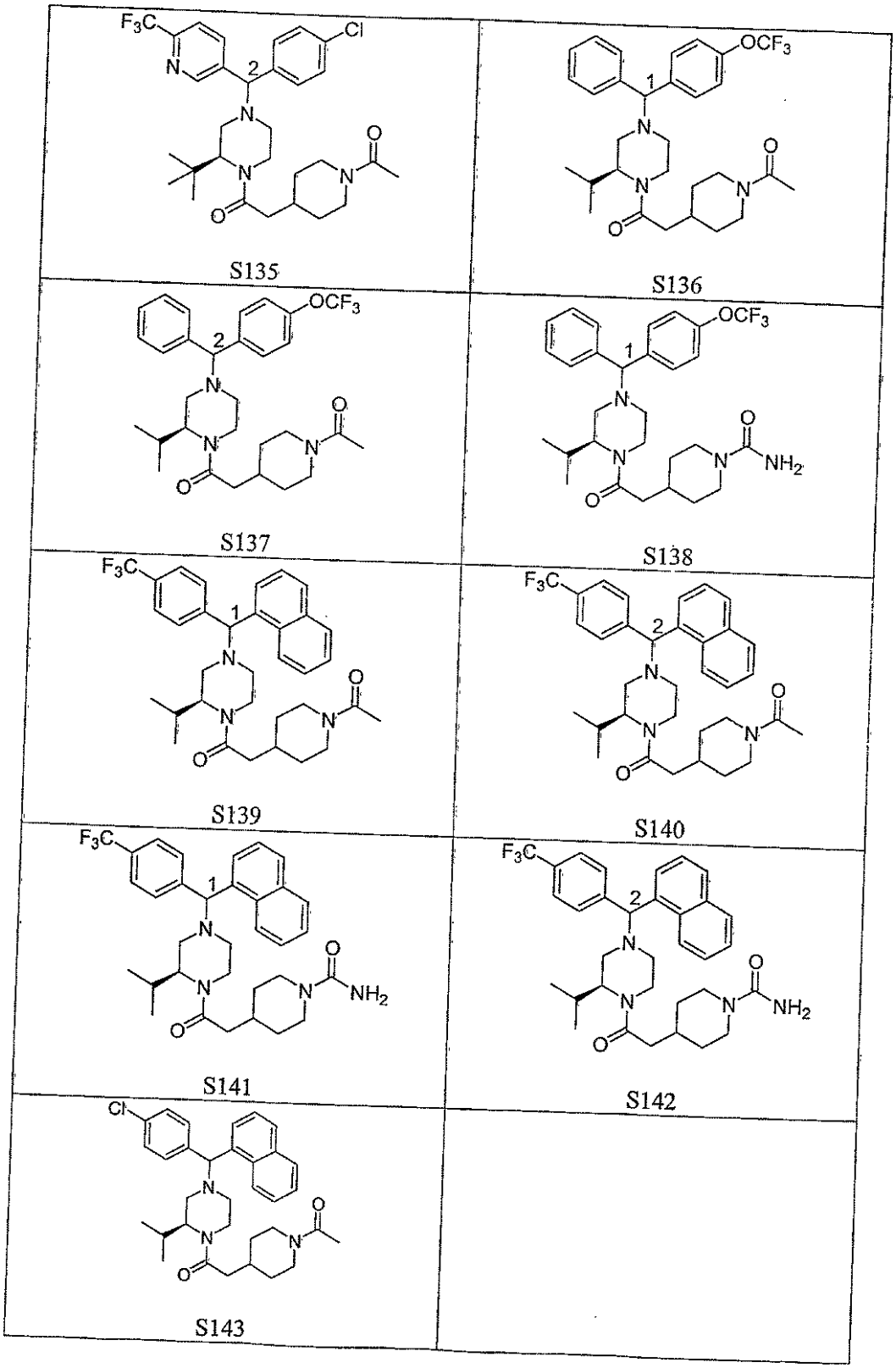
【０１１４】
［化３０－２０］



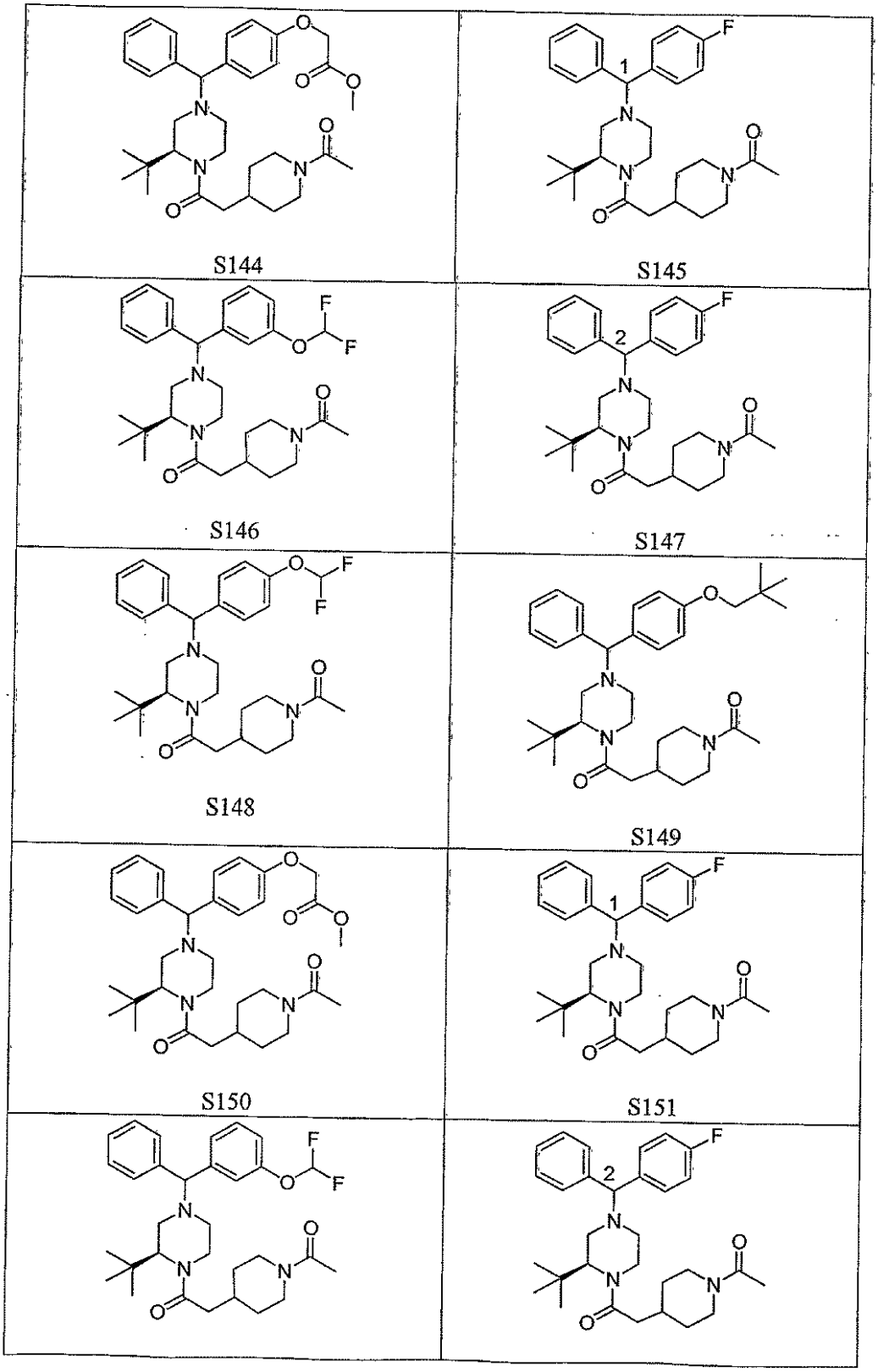
【０１１５】
［化３０－２１］



【０１１６】
［化３０－２２］

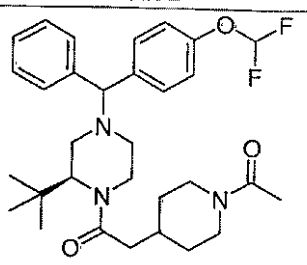


【０１１７】
［化３０－２３］

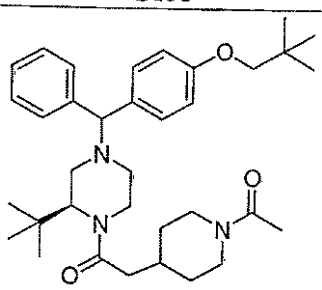


【０１１８】
［化３０－２４］

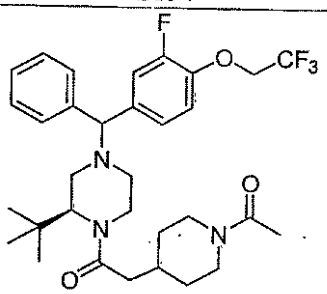
S152



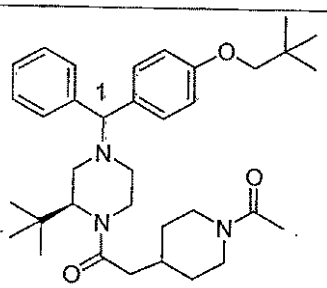
S153



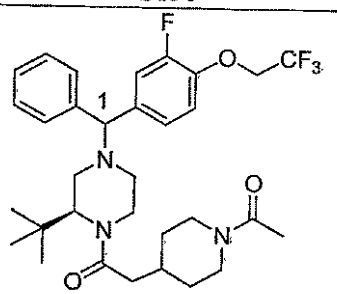
S154



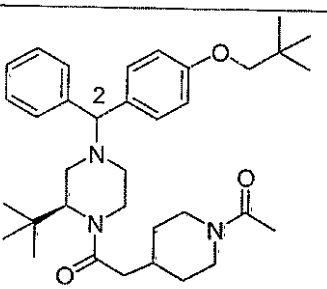
S155



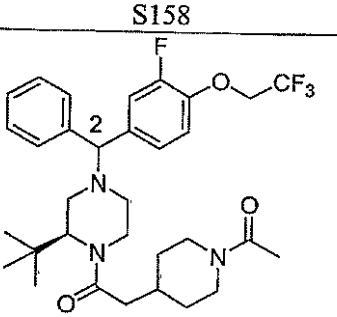
S156



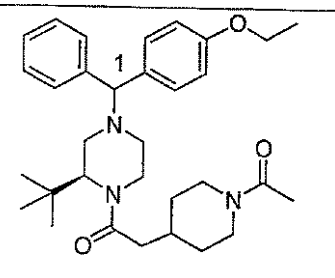
S157



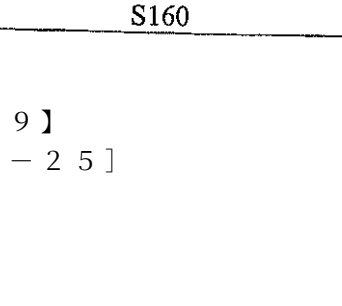
S158



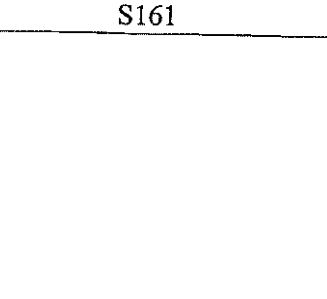
S159



S160

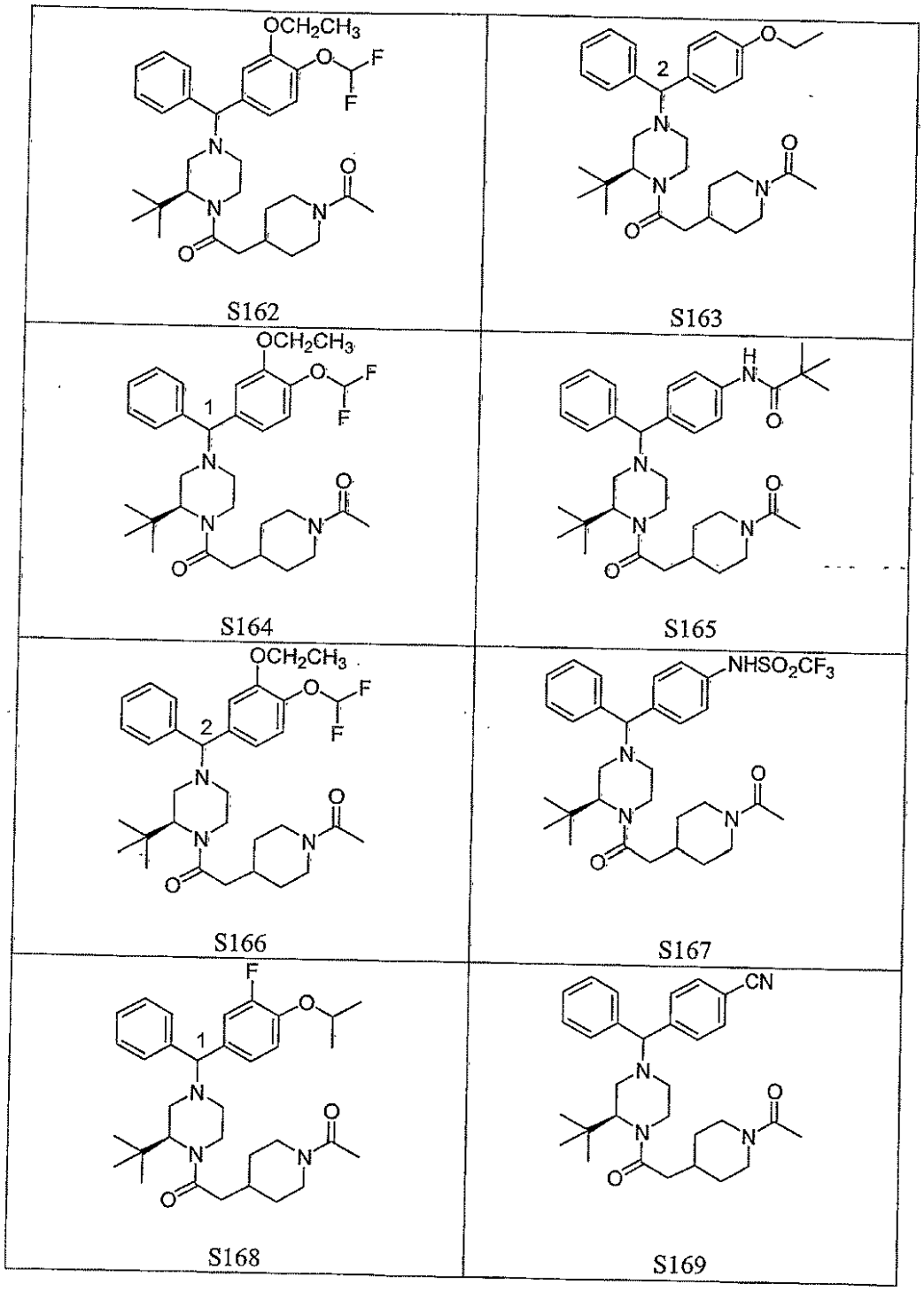


S161

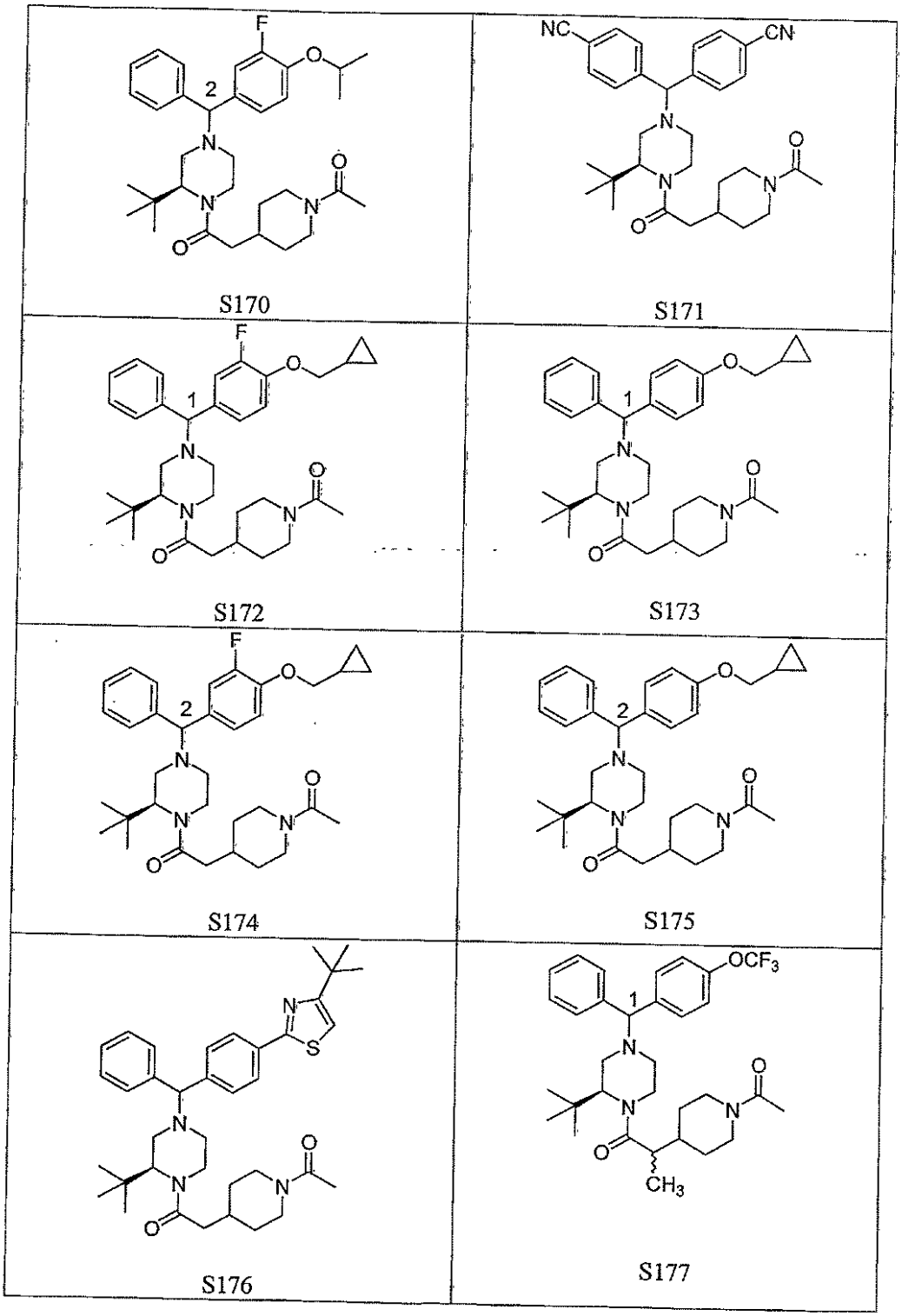


【０１１９】

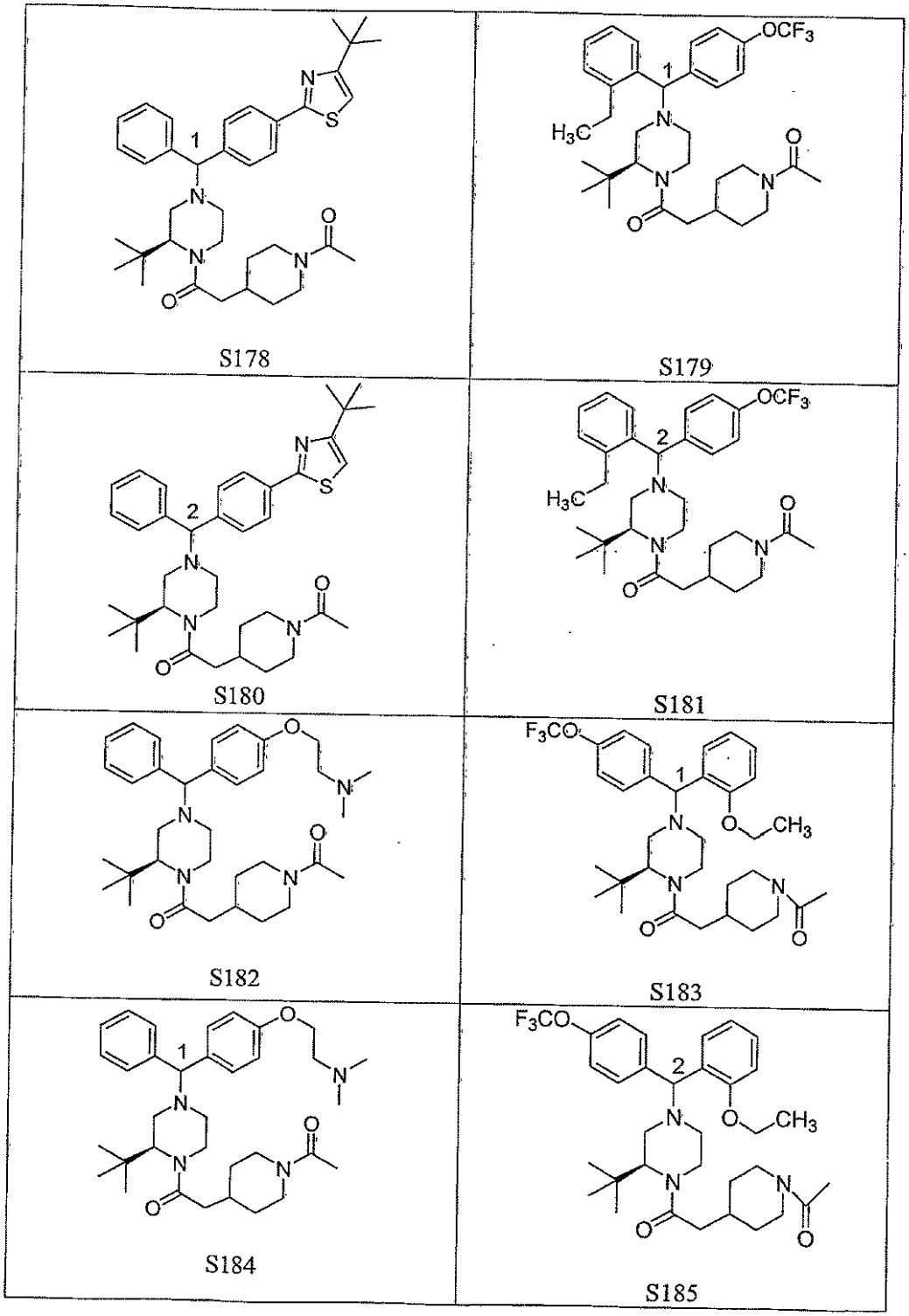
［化３０－２５］



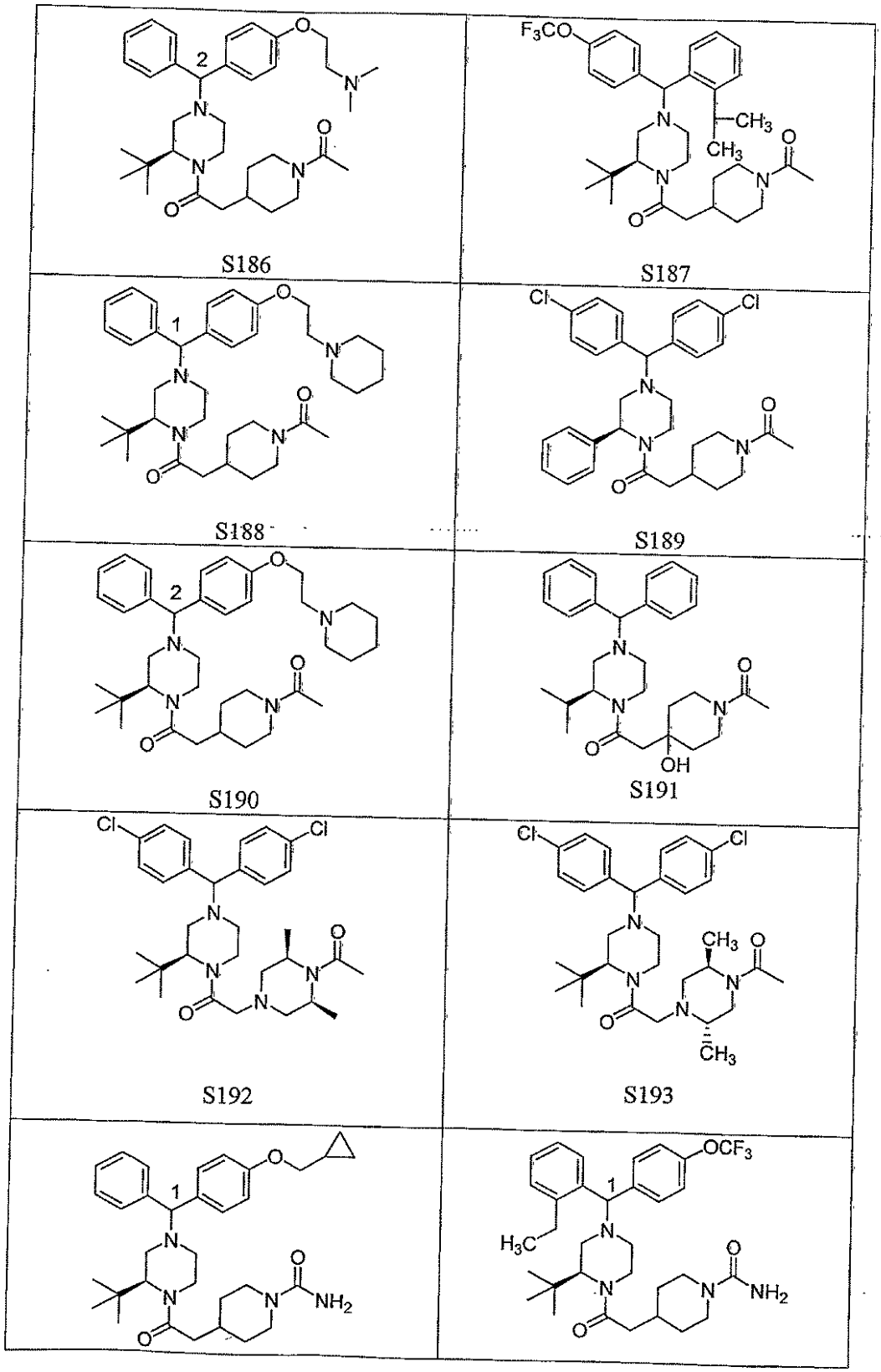
【０１２０】
［化３０－２６］



【０１２１】
［化３０－２７］

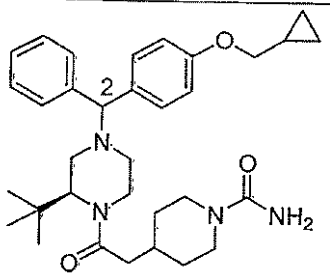


【０１２２】
［化３０－２８］

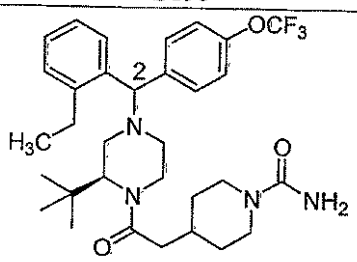


【０１２３】
［化３０－２９］

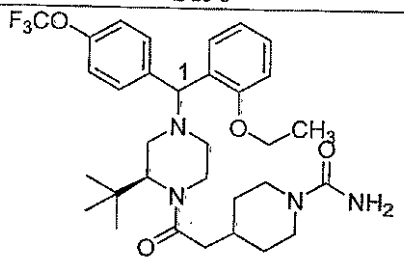
S194



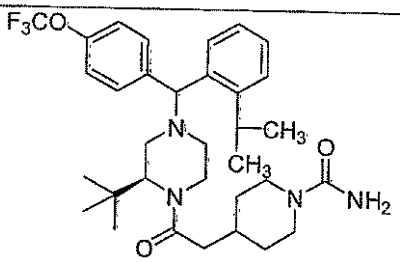
S195



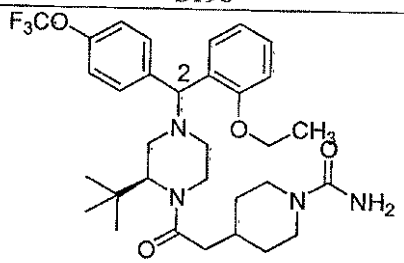
S196



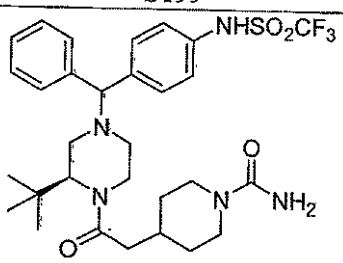
S197



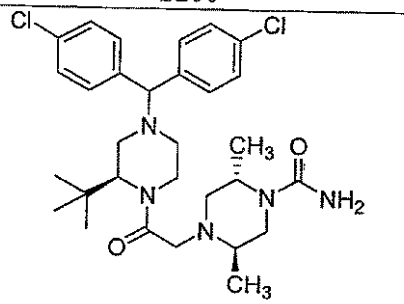
S198



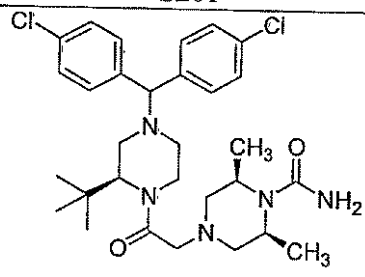
S199



S200



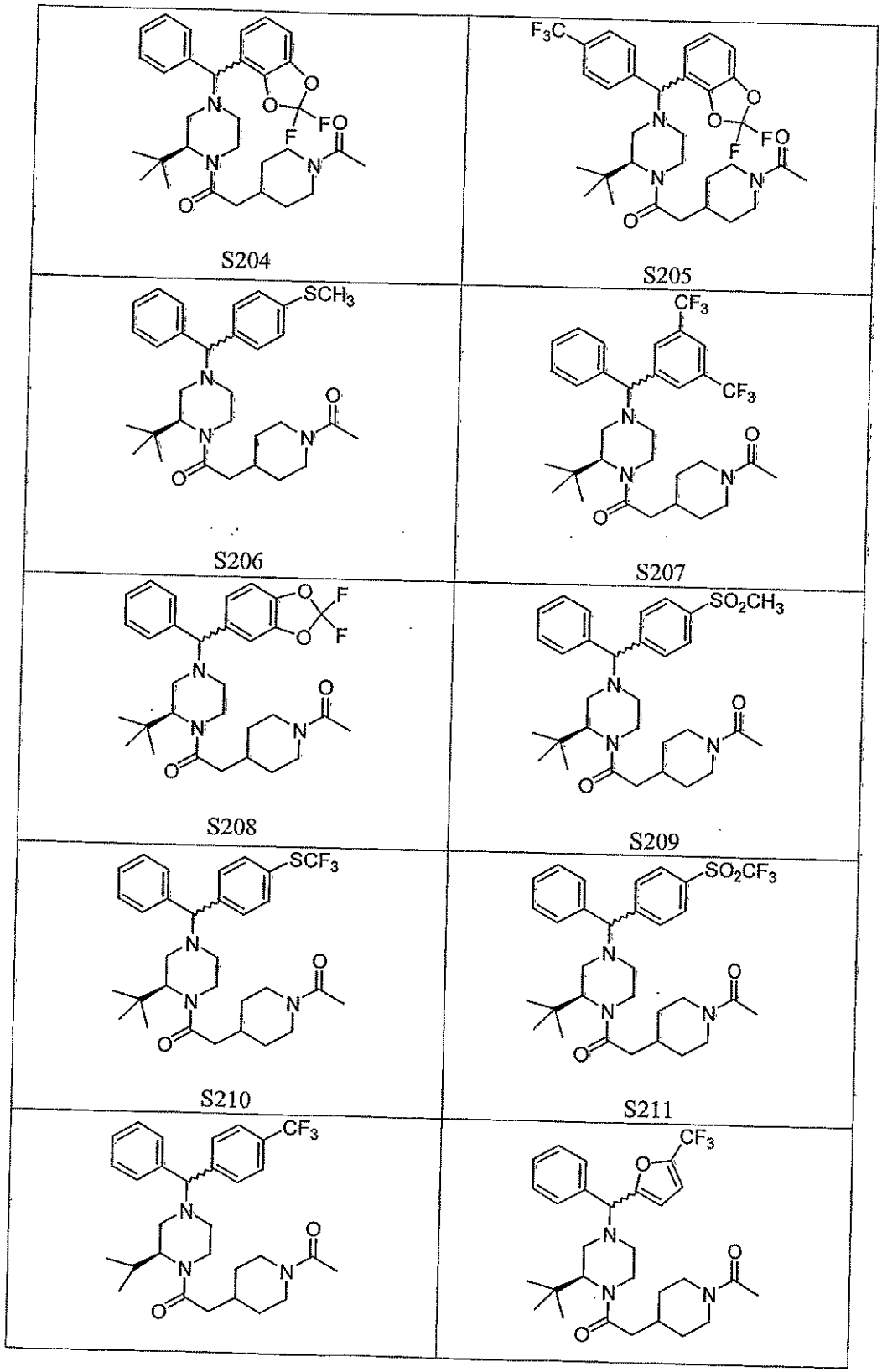
S201



S202

S203

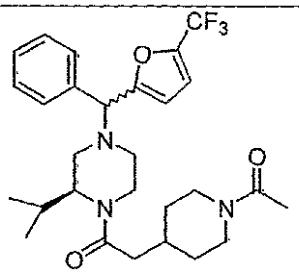
【０１２４】
［化３０－３０］

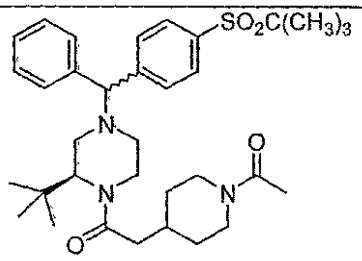


【０１２５】
［化３０－３１］

S212

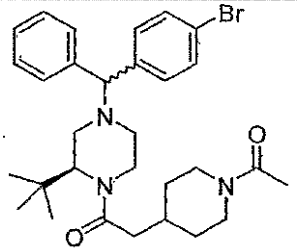
S213

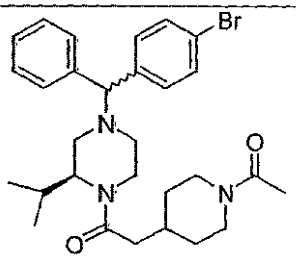




S214

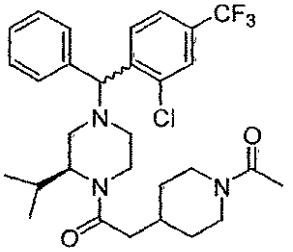
S215

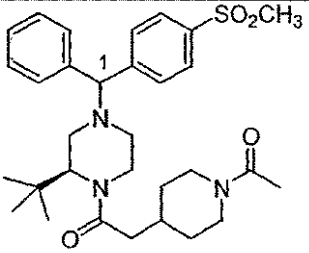




S216

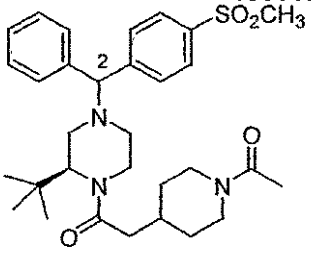
S217

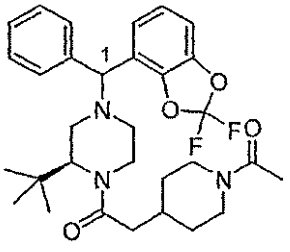




S218

S219

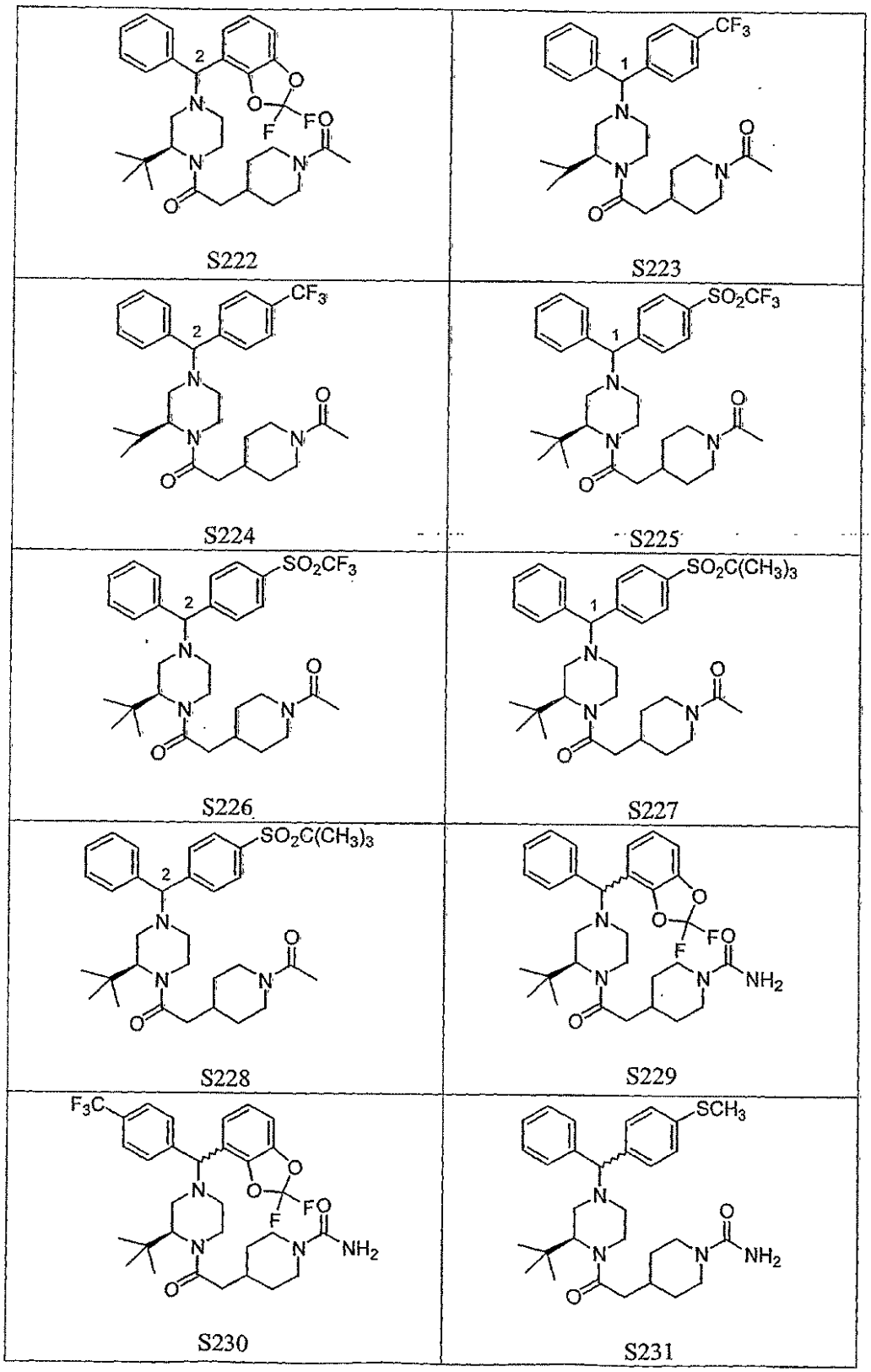




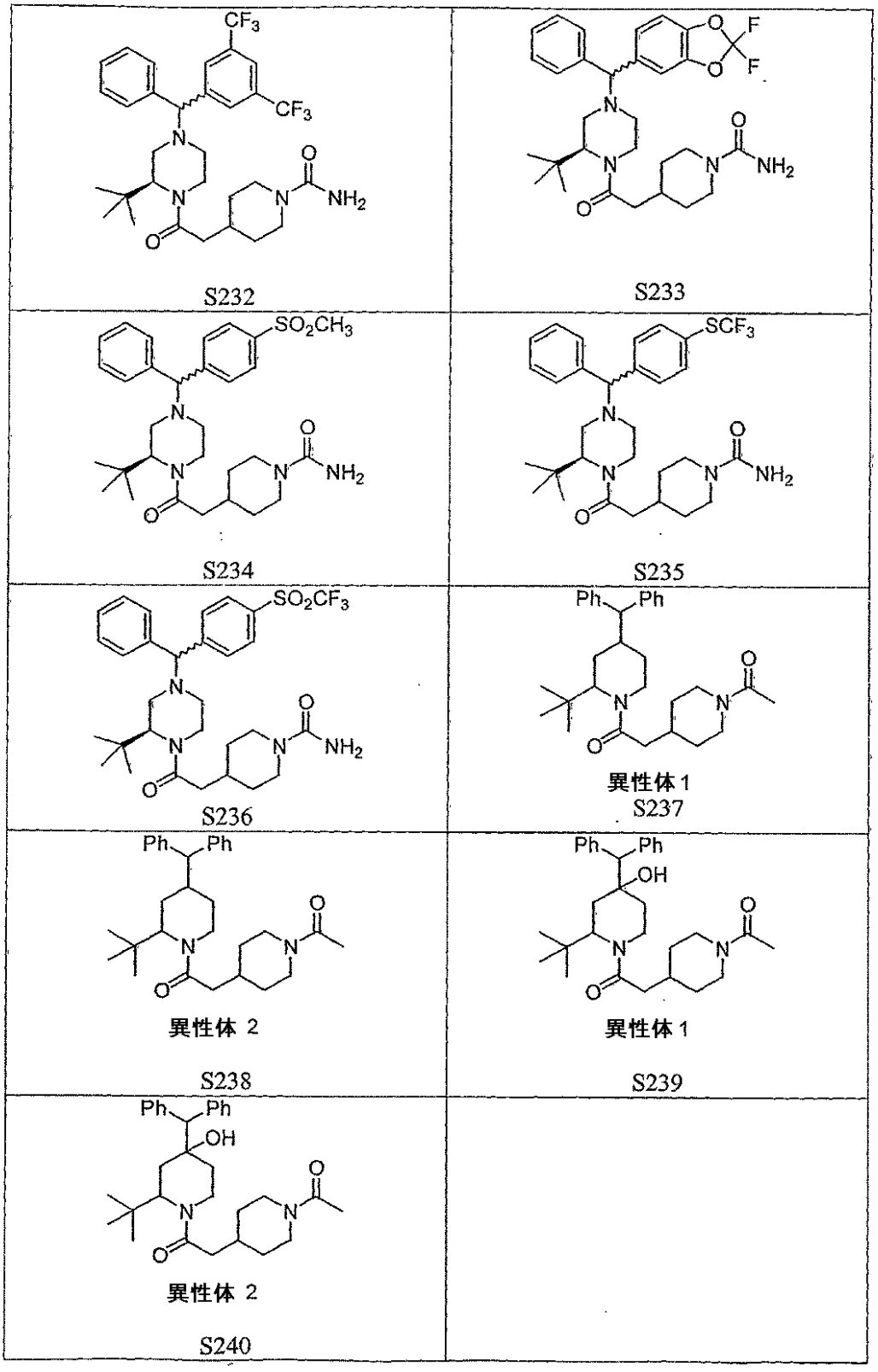
S220

S221

【０１２６】
［化３０－３２］



【０１２７】
［化３０－３３］



上記表Ａからの、以下の番号によって表される化合物が、好ましい：Ｓ１－３、Ｓ５、Ｓ７－９、Ｓ１１、Ｓ１６、Ｓ１８、Ｓ２２、Ｓ２６、Ｓ２８、Ｓ３０、Ｓ３５、Ｓ３７、Ｓ４６、Ｓ４８、Ｓ５０、Ｓ５２、Ｓ５４－５５、Ｓ５７、Ｓ５９、Ｓ６１、Ｓ６３、Ｓ６５、Ｓ７０、Ｓ８５、Ｓ９０、Ｓ９２、Ｓ１００－１０１、Ｓ１０５、Ｓ１０７－１４３、Ｓ１４５、Ｓ１４７－１４９、Ｓ１５６－１６４、Ｓ１６６、Ｓ６８、Ｓ１７０、Ｓ１７２－１７５、Ｓ１８４、Ｓ１８６、およびＳ２０４－２４０。

【０１２８】

上記表Ａからの、以下の番号によって表されるより化合物が、より好ましい：Ｓ１、Ｓ８、Ｓ１１、Ｓ２６、Ｓ３０、Ｓ３７、Ｓ４４、Ｓ４６、Ｓ４８、Ｓ５０、Ｓ５２、Ｓ５４－５５、Ｓ５７、Ｓ５９、Ｓ６１、Ｓ６３、Ｓ６５、Ｓ７０、Ｓ８５、Ｓ９０、Ｓ９２、Ｓ１０１、Ｓ１０７－１０８、Ｓ１１６－１１８、Ｓ１２２、Ｓ１２６－１３１、Ｓ１３９、Ｓ１４１、Ｓ１４５、Ｓ１４７、Ｓ１５７－１６０、Ｓ１６８、Ｓ１７０、Ｓ１７２－１７５、およびＳ２１９－２２９。

【０１２９】

上記表Ａからの、以下の番号によって表される化合物が、なおより好ましい：Ｓ１、Ｓ８、Ｓ１１、Ｓ２６、Ｓ３０、Ｓ３７、Ｓ４８、Ｓ５０、Ｓ５４、Ｓ６１、Ｓ６５、Ｓ７０、Ｓ８５、Ｓ１０１、Ｓ１０７－１０８、Ｓ１１７、Ｓ１２６－１２８、Ｓ１３１、Ｓ１５７－１６０、Ｓ１７４－１７５、Ｓ２１９－２２０、およびＳ２２５－２２８。

【０１３０】

上記表Ａからの、以下の番号によって表される化合物が、さらにより好ましい：Ｓ８、Ｓ４８、Ｓ５０、Ｓ５４、Ｓ１０８、Ｓ１６０、Ｓ１７４、およびＳ２２０。

【０１３１】

少なくとも１つの不斉炭素原子を有する本発明の化合物について、全ての異性体（ジアステレオマー、エナンチオマー、および回転異性体を含む）は、本発明の一部であるように企図される。本発明は、両者の純粋形態または混合形態（ラセミ混合物を含む）で、ｄ異性体およびｌ異性体を含む。異性体は、従来の技術を使用してか、または式Ｉの化合物の異性体を分離することによって、調製され得る。

【０１３２】

式Ｉの化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態（水和形態を含む）として、存在し得る。一般的に、水、エタノール等のような薬学的に受容可能な溶媒との溶媒和形態は、本発明の目的のための非溶媒和形態に等価である。

【０１３３】

式Ｉの化合物は、有機酸または有機塩基、および無機酸または無機塩基と共に、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩形成に適切な塩基の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、および水酸化カルシウム。アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシルアルキルアミン、Ｎ－メチルグルカミンなどのような薬学的に受容可能なアミンと共に形成される塩もまた、企図される。特定の化合物（例えば、カルボキシルル基またはフェノール性ヒドロキシル基を保有する化合物）は、天然に酸性で存在する。フェノール塩は、当業者に周知の手順に従って、前出の塩基のいずれかと共に、酸性化合物を加熱することによって作製され得る。本発明の目的のために、これら化合物のアルミニウム塩、金塩および銀塩もまた企図される。塩形成に適切な酸の例としては、以下である：塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸。これらの塩は、慣用的な様式で塩を生成するために、充分な量の所望の酸と遊離塩基形態を接触させることによって、調製される。遊離塩基形態は、適切な希塩基水溶液（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、アンモニアまたは炭酸水素ナトリウムの希水溶液）で塩を処理することによって再生され得る。

【０１３４】

上記のように、本発明は、増殖性疾患（癌）の処置のための医薬の製造における、式（Ｉ）の化合物の使用を提供し、その処置としては、細胞の異常増殖（形質転換した細胞を含む）の処置を必要とする患者（例えば、ヒトのような哺乳動物）において、本発明の有効量の化合物ならびに有効量の化学療法剤、生物学的薬剤、外科手術（例えば、前立腺切除）、および／または照射（好ましくは、γ線照射）と同時かまたは連続して投与することによって、細胞の異常増殖を処置をすること（阻害すること）が挙げられる。細胞の異常増殖とは、正常な制御機構（例えば、接触阻害またはアポトーシス）とは無関係の細胞増殖を意味し、これらは、以下を含む：（１）活性化ｒａｓガン原性遺伝子を発現する腫瘍

細胞（腫瘍）；（２）別の遺伝子における、ガン原性変異の結果としてｒａｓタンパク質が活性化された腫瘍細胞；ならびに（３）他の増殖性疾患の良性細胞および悪性細胞の異常な増殖。

【０１３５】

好ましい実施形態において、本発明の使用は、腫瘍増殖の処置を必要とする患者（例えば、ヒトのような哺乳動物）において、（１）本発明の有効量の化合物、ならびに（２）有効量の抗腫瘍剤／抗体微小管剤；生物学的薬剤および／または外科手術（例えば、前立腺切除）および／または照射治療法を、同時かまたは連続して投与することによって、腫瘍増殖を処置または阻害するための使用を含む。処置され得る腫瘍の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：上皮癌（例えば、前立腺癌、肺癌（例えば、肺腺癌）、膵臓癌（例えば、膵外分泌腺癌のような膵臓癌）、乳癌、腎臓癌、結腸癌（例えば、結腸腺癌および結腸アデノーマのような、結腸性癌）、卵巣癌、および膀胱癌。処置され得る他の癌としては、以下が挙げられる：黒色腫、骨髄性白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、肉腫、甲状腺濾胞性癌、および脊髄形成異常症候群。

【０１３６】

（生物学的データ）

（１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害データ）

（方法：）

ヒト組換え３型１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ酵素（１７β－ＨＳＤ３）を調製するために、ヒト１７β－ＨＳＤ３型で安定にトランスフェクトしたＨＥＫ－２９３細胞を、酵素のために、コンフルエントになるまで培養し、そして収集した。これらの細胞を、単離緩衝液（２０ｍＭ　KH_2PO_4、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．２５Ｍ　スクロース、１ｍＭ　ＰＭＳＦ、５μｇ／ｍｌ　ペプスタチンＡ、５μｇ／ｍｌ　アンチパインおよび５μｇ／ｍｌ　ロイペプチン）中に、５．０×10^6細胞／ｍｌおよび１．０×10^7細胞／ｍｌの間の濃度に懸濁した。これらの細胞を、氷上で、４回の１０秒間バーストのためにＮｏ．４０の出力設定にした、微量超音波細胞破壊機（ｍｉｃｒｏ－ｕｌｔｒａｓｏｎｉｃ　ｃｅｌｌ　ｄｉｓｒｕｐｔｅｒ）を使用して、超音波処理した。次いで、破壊した細胞を、４℃で６０分間１００，０００×ｇで遠心分離し、そして得られたペレットを懸濁し、微量遠心チューブにアリコートし、そして－８０℃で保存した。

【０１３７】

^{14}Ｃ－アンドロステンジオンの^{14}Ｃ－テストステロンへの変換（これは主に、１７β－ＨＳＤ３の酵素的作用を介して生じる）を測定するために、反応緩衝液（１２．５ｍＭ　KH_2PO_4、１ｍＭ　ＥＤＴＡ）、ＮＡＤＰＨ補因子（終濃度　１ｍＭ）、試験化合物、１７β－ＨＳＤ３酵素（３０μｇタンパク質）および^{14}Ｃ－アンドロステンジオン基質（１００ｎＭ；２．７ｎＣｉ／チューブ）を、１３×１００のホウ化ケイ酸（ｂｏｒｏｓｉｌｉｃａｔｅ）ガラスチューブに加え、０．５ｍＬ／チューブの総量にする。これらのチューブを、予め温めた３７℃の水浴中に３０分間置いた。次いで、この反応を１ｍｌのエチルエーテルを添加することによって停止した。これらのチューブを、卓上遠心器で４℃で２０分間、３０００ｒｐｍで遠心分離し、次いでドライアイス－メタノール浴で瞬時凍結した。エタノール層を別のガラスチューブにデカントし、次いで圧縮窒素ガスを使用して、減圧して乾燥させた。これらのサンプルをクロロホルム（２０ｍＬ）に再懸濁し、そしてシリカＧ６０薄層クロマトグラフィープレート上にスポットした。このプレートを、クロロホルム：酢酸エチル（３：１）中に置くことによって、^{14}Ｃ－アンドロステンジオン基質および^{14}Ｃ－テストステロン生成物を分離した。このプレートを乾燥させ、一晩暴露し、ＦＵＪＩ　ＦＬＡ２０００ホスホイメージャー（ｐｈｏｓｐｈｏｒｉｍａｇｅｒ）でスキャンして定量した。

【０１３８】

１７β－ＨＳＤ３活性の％阻害は、最大特異的結合（「ＭＳＢ」）のパーセントと１００％との間の差である。ＭＳＢのパーセントを、以下の等式により規定した。ここで、「ｄｐｍ」は「１分間あたりの解離」を表す：

【０１３９】
［化３１］

$$\%\,MSB = \frac{(\text{未知の dpm}) - (\text{非特異的結合の dpm})}{(\text{総結合 dpm}) - (\text{非特異的結合の dpm})} \times 100$$

次いで、式Ｉを有する化合物が結合のうちの５０％の阻害を生じる濃度を使用して、Ｃｈａｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ等式を使用して、阻害定数（「Ｋｉ」）を決定する。
【０１４０】
式Ｉを有する化合物が、１７β－ＨＳＤ３を様々な程度に阻害し得ることが、認識される。本発明の実行に有用なこれらの化合物は、Ｋｉ値（ｎＭ単位）により測定する場合、１７β－ＨＳＤ３を結合する強力な親和性を提示する。これらの化合物に対する活性（ポテンシー）を、これらのＫｉ値を測定することによって決定する。Ｋｉ値がより小さいほど、化合物は、特定のＮＫ酵素を阻害するのにより活性である。
【０１４１】
本発明の化合物は、約０．００５ｎＭ～約１００ｎＭ超の１７β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ３型結合活性の範囲を有する。好ましくは、本発明の化合物は、約０．００５ｎＭ～１００ｎＭの範囲、より好ましくは約０．００５ｎＭ～５０ｎＭの範囲、そしてさらにより好ましくは約０．００５ｎＭ～１０ｎＭの範囲の結合活性を有する。なおさらにより好ましい化合物は、約０．００５ｎＭ～０．０５０ｎＭの範囲の結合活性を有する。
【０１４２】
本発明により記述された化合物から製薬組成物を調製するためには、不活性で薬学的に受容可能な担体は、固体または液体のいずれかであり得る。固体製剤には、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシュ剤および座剤が挙げられる。これらの粉末および錠剤は、約５％～約９５％の活性成分から構成され得る。適当な固体担体は、当該技術分野で公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖またはラクトースがある。錠剤、粉末、カシュ剤およびカプセルは、経口投与に適当な固形投薬形態として、使用できる。薬学的に受容可能な担体および種々の組成物の製造方法の例は、Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ（著），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８版、（１９９０），Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａで見られ得る。
【０１４３】
液状製剤には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。一般的液状製剤には、非経口注入用に、水または水－プロピレングリコール溶液が挙げられ、また、経口溶液、懸濁液および乳濁液用に、甘味料および乳白剤の添加が挙げられる。液状製剤には、また、鼻腔内投与用の溶液が挙げられ得る。
【０１４４】
吸入に適当なエアロゾル製剤には、溶液および粉末形状固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能な担体（例えば、不活性圧縮気体（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。
【０１４５】
また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状製剤に転化され得る固形製剤も含まれる。このような液体形状には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。
【０１４６】
本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。これらの経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳濁液の形状をとり得、この目的のために当該技術分野で通常のマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。
【０１４７】
好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【０１４８】
好ましくは、この製薬製剤は、単位投薬形状である。このような形状では、この製剤は、適当な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する適当なサイズの単位用量に細分される。
【０１４９】
単位用量の製剤中の活性成分（化合物）の量は、特定の用途に従って、約０．０１ｍｇ～約１，０００ｍｇ、好ましくは、約０．０１ｍｇ～約７５０ｍｇ、さらに好ましくは、約０．０１ｍｇ～約５００ｍｇ、最も好ましくは、約０．０１～約２５０ｍｇで変えられるか調整され得る。
【０１５０】
使用する本発明の化合物の実際の投薬量は、患者の要求および治療する病気の重症度に依存して、変えられ得る。特定の状況に適当な投薬レジメンの決定は、当該技術の範囲内である。便宜上、全１日投薬量は、必要な日にわたって、分割して少しずつ投与され得る。
【０１５１】
式（Ｉ）の化合物を投与する量および頻度は、患者の年齢、状態および体格だけでなく治療する症状の重症度のような因子を考慮して、担当医（医師）の判断に従って、調節される。化合物（Ｉ）の投薬レジメンは、２回～４回（好ましくは、２回）に分割した用量で、１０ｍｇ／日～２０００ｍｇ／日の範囲、好ましくは、１０ｍｇ／日～１０００ｍｇ／日の範囲、さらに好ましくは、５０ｍｇ／日～６００ｍｇ／日の範囲の経口投与であり得る。間欠療法（例えば、３週間のうちの１週間または４週間のうちの３週間）もまた、使用され得る。
【０１５２】
この化学療法薬および／または放射線療法は、ｔｈｅ　Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）だけでなく、当該技術分野で周知の治療プロトコルにて、認可された薬剤の製品情報シートで列挙された投薬および投与スケジュールに従って、本発明の化合物と共に投与できる。以下の表１．０は、本発明の方法で有用な一部の代表的な化学療法薬の投薬量および投薬レジメンを示す。この化学療法薬および／または放射線療法の投与は、治療する疾患およびその疾患に対する化学療法薬および／または放射線療法の公知の効果に依存して、変えることができることは、当業者に明らかである。また、熟練した臨床医の知見に従って、これらの治療プロトコル（例えば、投薬量および投与時間）は、投与した化学療法薬（すなわち、抗腫瘍剤または放射線）の患者に対する観察された効果を考慮して、また、投与した化学療法薬に対する疾患の観察された応答を考慮して、変えることができる。
【０１５３】
（表１．０）
（例示的な化学療法剤の投薬量および投薬レジメン）
シスプラチン：４週間毎に５０～１００ｍｇ／ｍ^2（ＩＶ）＊
カルボプラチン：４週間毎に３００～３６０ｍｇ／ｍ^2（ＩＶ）
タキソテール（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）：３週間毎に６０～１００ｍｇ／ｍ^2（ＩＶ）
ゲムシタビン（Ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）：３週間毎に７５０～１３５０ｍｇ／ｍ^2（ＩＶ）
タキソール：３週間毎に６５～１７５ｍｇ／ｍ^2（ＩＶ）
＊（ＩＶ）－静脈内
抗アンドロゲン剤、抗良性前立腺肥大剤、カリウムチャネルアゴニストおよび生物学的薬剤を、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）において認可された薬剤の製品情報シートに記入された投薬量および投与スケジュールならびに当該分野で周知の治療的プロトコルに従って、本発明の化合物と共に投与し得る。これらの薬剤の投与は、処置されるべき疾患およびこのような疾患に対する公知の薬剤の効果に依存して変化し得ることは、当業者に理解される。また、臨床医の知識に従って、治療的プロトコル（例えば、投薬量および投与時間）を、患者に対する投与された試薬の観察される効果

を考慮し、そして投与される治療剤に対する疾患の観察される応答を考慮して変更し得る。

【実施例】

【０１５４】

式（Ｉ）の化合物を、以下の反応スキームならびに以下の調製および実施例において、当業者に公知のプロセスによって調製し得る。

【０１５５】

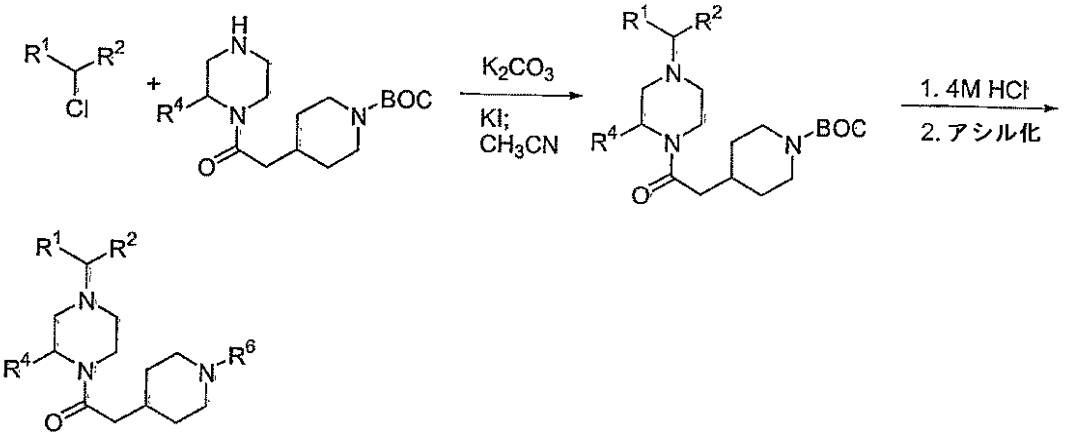
本発明の化合物を、以下の代表的な実施例によって説明されるように調製し得る。

【０１５６】

（スキーム１）

【０１５７】

［化３２］



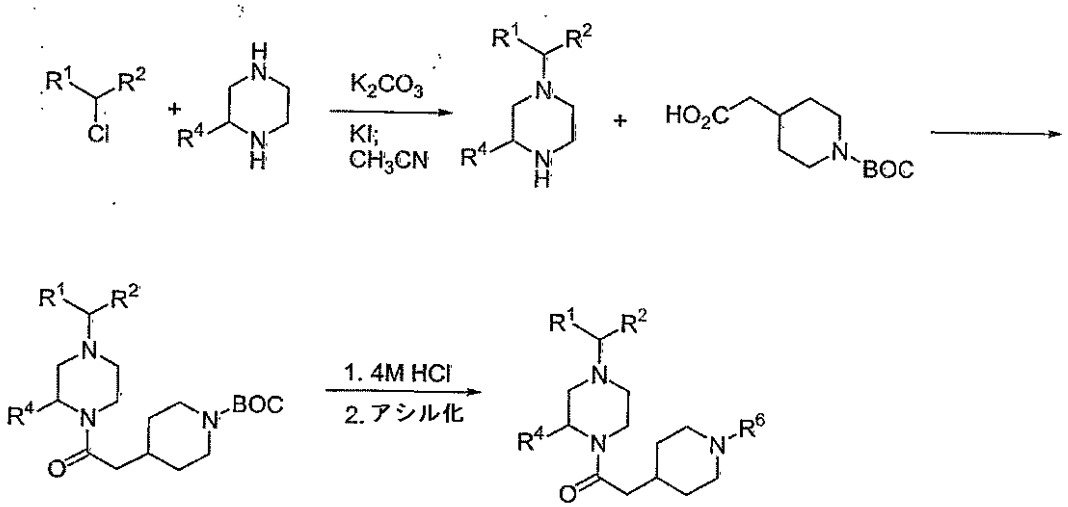
スキーム１に示されるように、ピペラジン－ピペリジンコアを、適切な塩化物に付加し得る。脱保護およびアシル化により、所望の生成物を得る。

【０１５８】

（スキーム２）

【０１５９】

［化３３］



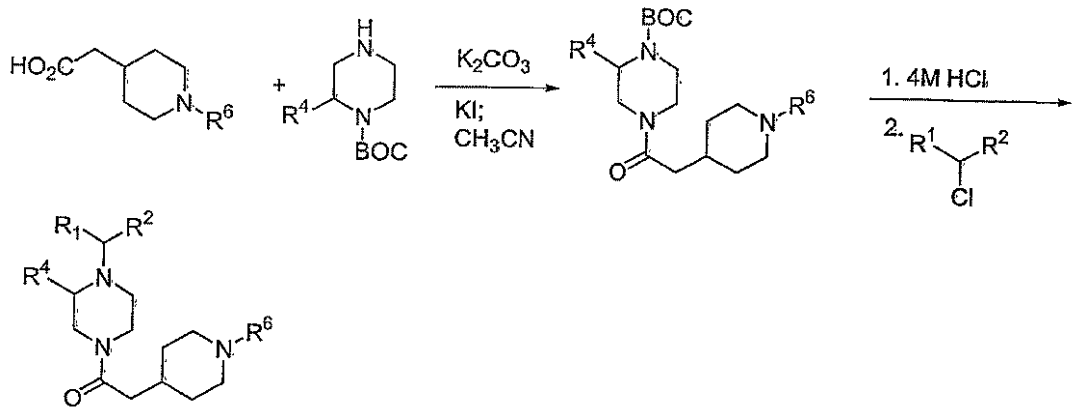
あるいは、より立体的に妨害されたピペラジンについて、上記のスキーム２に示されるように、直接的なカップリングは、立体化学的に所望の生成物を得るのに首尾良い。

【０１６０】

（スキーム３）

【０１６１】

［化３４］



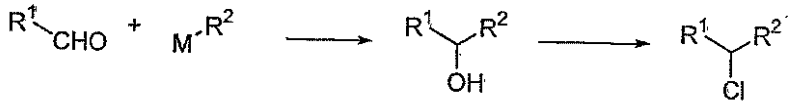
立体化学的なアナログを、上記のスキーム３に示されるようように、保護基の連続的改変によって調製し得る。

【０１６２】

（スキーム４）

【０１６３】

［化３５］



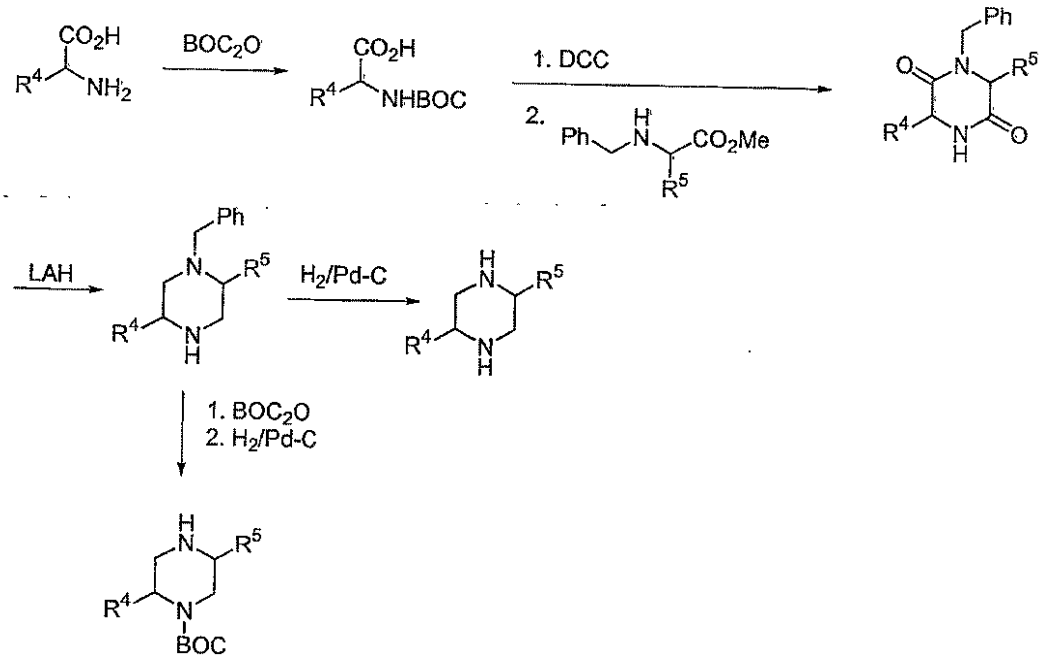
所望の塩化物の合成を、適切なアルデヒドに適切な有機金属を添加することによって達成し得る（上記のスキーム４を参照のこと）。次いで、この得られたアルコールを、標準的な条件下で必要な塩化物に変換する。

【０１６４】

（スキーム５）

【０１６５】

［化３６］



置換ピペラジンを、上記のスキーム５に示されるように、市販されるジケトピペラジンの

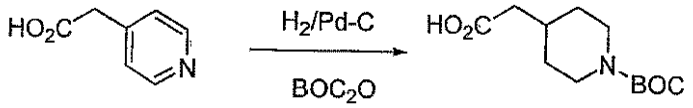
還元、または代替的に所望のアミノ酸から、調製し得る。

【０１６６】

（スキーム６）

【０１６７】

［化３７］



Ｎ－ＢＯＣまたはＮ－アシルピペリジン酢酸を、以前に記載されるように、４－ピペリジン酢酸の還元によって調製し得る（上記のスキーム６を参照のこと）。

【０１６８】

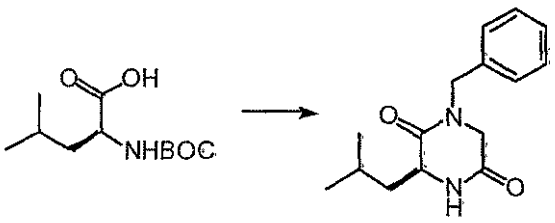
本明細書中に開示される本発明は、以下の調製および実施例によって例証され、これらは本開示の範囲を限定するように解釈されるべきではない。代替の機構経路および類似の構造は、当業者に理解され得る。

【０１６９】

（調製用実施例１）

【０１７０】

［化３８］



CH_2Cl_2（２００ｍＬ）中のＤＣＣ（４３．２ｍＬ、CH_2Cl_2中１．０　Ｍ、１．０当量）の溶液に、０℃にて、Ｎ－ｔ－ＢＯＣ－Ｌ－ロイシン（１０ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られたスラリーに、エチルＮ－ベンジルグリシネート（８．１ｍＬ、１．０当量）を１５分にわたって添加した。この得られた溶液を、０℃にて２時間、そして室温にて１時間撹拌し、濾過し、そして濃縮して、油状物を得た（２０．７ｇ、ＬＣＭＳ：MH^+＝４０７）。この中間体を、CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）中に溶解し、これにＨＣｌ（ｇ）を４時間バブリングした。この溶液をN_2で浄化し、そして減圧下で濃縮した。この残渣を飽和$NaHCO_3$で中和し、そしてＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。この合わせた有機物を、水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、固体を得、この固体をさらに精製することなく使用した（１１．３ｇ、１００％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２６１。

【０１７１】

（調製用実施例２－５．１０）

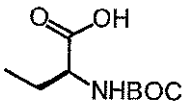
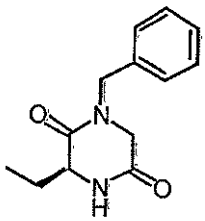
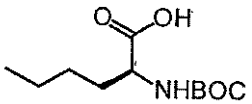
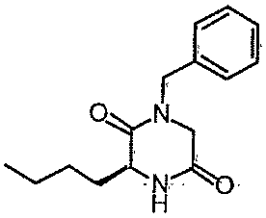
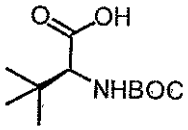
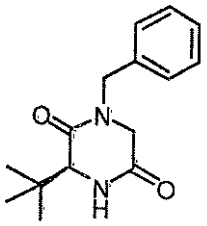
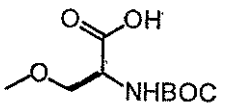
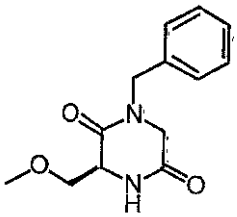
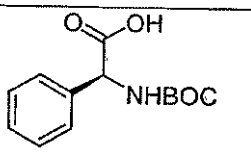
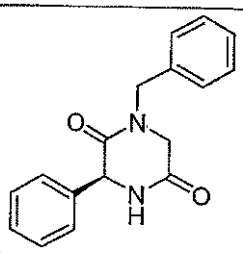
基本的に調製用実施例１に示される同様の手順によって、以下の表１の列２に列挙される適切なアミノ酸を使用して、表１の列３に列挙される化合物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０１７２】

（表１）

【０１７３】

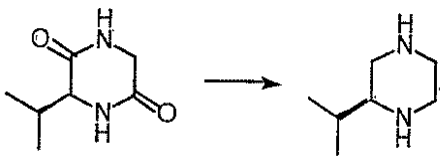
【表１】

調製用実施例	列２	列３	CMPD
2			LCMS: $MH^+ = 233$
3			LCMS: $MH^+ = 261$
4			LCMS: $MH^+ = 261$
5			LCMS: $MH^+ = 249$
5.10			LCMS: $MH^+ = 281$

（調製用実施例６）

【０１７４】

［化３９］



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の（Ｓ）－３－イソプロピル－２，５－ピペラジンジオン（５．０ｇ、３２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃にて、ＬＡＨ（１３７ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、４．３当量）を滴下した。添加が終了した後、この得られた溶液を、一晩加熱還流した。この反応混合物を、室温まで冷却し、そして水（５．２３ｍＬ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（５．２３　ｍＬ）および水（５．２３ｍＬ）のゆっくりした連続的な添加によってクエンチした

。この得られたスラリーを、ＥｔＯＡｃで希釈し、そしてセライトのプラグを通して濾過した。この残渣をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で洗浄し、そして合わせた有機物を減圧下で濃縮した。この粗生成物を、CH_2Cl_2中で５％　ＭｅＯＨ、１０％　ＭｅＯＨ、５％ＭｅＯＨ（１０％　NH_4OH）、１０％ＭｅＯＨ（１０％　NH_4OH）および２０％ＭｅＯＨ（１０％　NH_4OH）の勾配を使用してフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、固体を得た（３．０３ｇ、７４％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝１２９。

【０１７５】

（調製用実施例７－１３．１）

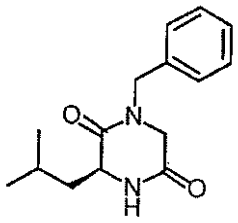
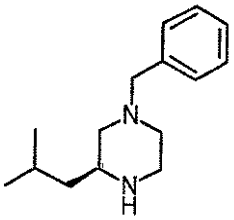
基本的に調製用実施例６に示される同様の手順によって、以下の表２の列２に列挙される適切なピペラジンジオンを使用して、表２の列３に列挙される化合物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０１７６】

（表２）

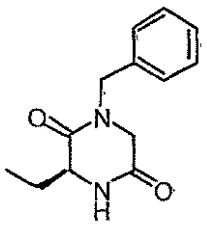
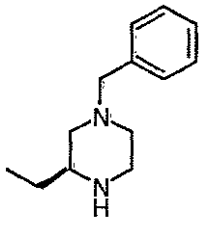
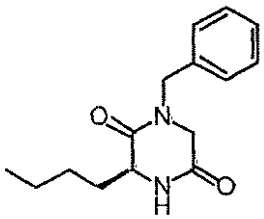
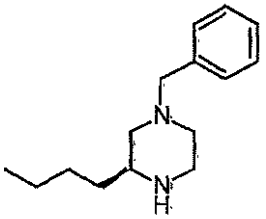
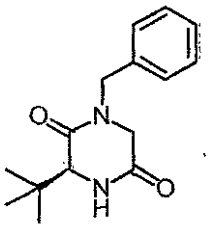
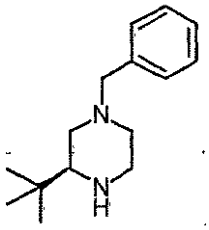
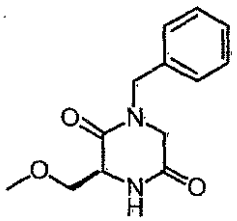
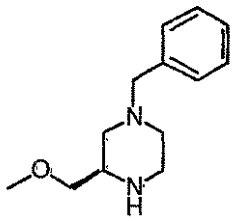
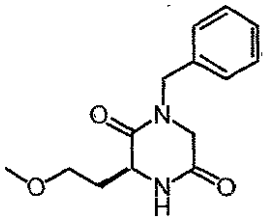
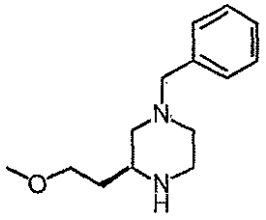
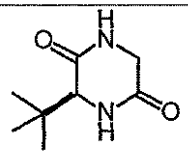
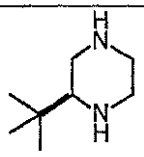
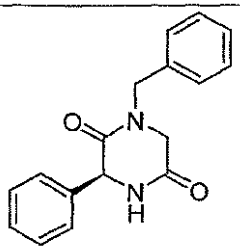
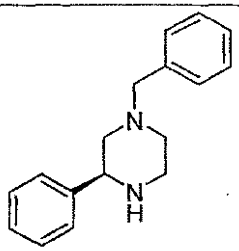
【０１７７】

【表２－１】

調製用実施例	列 2	列 3	CMPD
7			LCMS: MH^+ = 233

【０１７８】

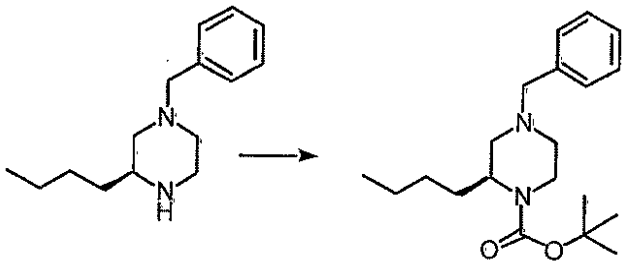
【表２－２】

8			LCMS: MH^+ = 205
9			LCMS: MH^+ = 233
10			LCMS: MH^+ = 233
11			LCMS: MH^+ = 221
12			FABMS: MH^+ = 235
13			LCMS: MH^+ = 143
13.1			LCMS: MH^+=253

（調製用実施例１４）

【０１７９】

［化４０］



CH_2Cl_2（３００ｍＬ）中の調製用実施例９からの生成物（８．２ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、$(BOC)_2O$（７．５ｇ、１．０２当量）を添加した。この得られた溶液を室温にて一晩撹拌した。この反応を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、分離した。この有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって、溶離液としてヘキサン溶液中１０％　ＥｔＯＡｃを使用して精製した（１０．６ｇ、９９％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝３３３。

【０１８０】

（調製用実施例１５および１６）

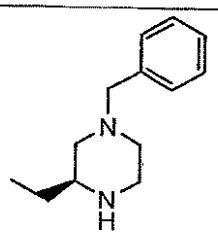
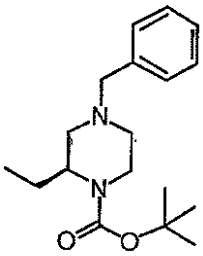
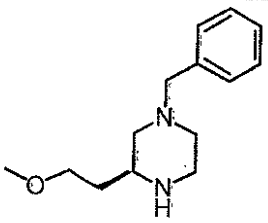
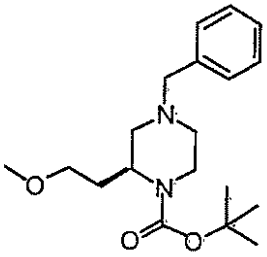
基本的に調製用実施例１４に示される同様の手順によって、以下の表３の列２に列挙される調製用実施例８および調製用実施例１２からの適切な化合物を使用して、表３の列３に列挙される化合物を調製した。

【０１８１】

（表３）

【０１８２】

【表３】

調製用実施例	列 2	列 3	CMPD
15			LCMS: MH^+ = 305
16			LCMS: MH^+ = 335

（調製用実施例１７）

（工程Ａ：）

【０１８３】

［化４１］

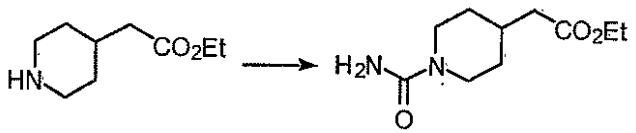
ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中のピペリジン－４－酢酸（１０．０ｇ、７０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、濃ＨＣｌ（２．８６ｍＬ、２．２当量）を添加した。この得られた溶液を、１２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてさらに精製することなく使用した（１０ｇ、８４％収率）。

【０１８４】

（工程Ｂ：）

【０１８５】

［化４２］



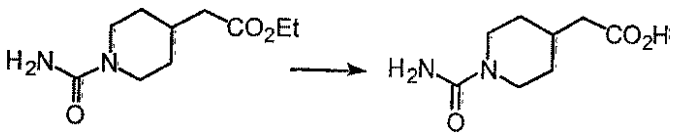
CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の調製用実施例１７、工程Ａからの生成物（２．０ｇ、９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃にて、ＴＭＳＮＣＯ（６．３ｍＬ、５．０当量）次いでＴＥＡ（２．０ｍＬ、１．５当量）を添加した。この得られた溶液を０℃にて３時間撹拌し、そして水の添加によってクエンチし、そして飽和$NaHCO_3$で希釈した。この混合物をCH_2Cl_2で抽出し、そして合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、溶離液として８：９２のＭｅＯＨ中（１０％）NH_4OH：CH_2Cl_2溶液を使用して精製した（１．２ｇ、６０％収率）。ＦＡＢＭＳ：MH^+＝２１５。

【０１８６】

（工程Ｃ：）

【０１８７】

［化４３］



CH_2Cl_2（２９ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２９ｍＬ）および水（１４　ｍＬ）中の調製用実施例１７、工程Ｂからの生成物（１．２３ｇ、５．７ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（０．３３ｇ、２．４当量）の溶液を、３時間加熱還流した。この得られた溶液を室温まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ（１６．１ｍＬ、２．９８当量）の添加によって中和し、そして減圧下で濃縮した。この得られた生成物を、水とトルエンの共沸除去によってさらに乾燥しゴム状物を得た（１．１ｇ、定量的収率）。ＦＡＢＭＳ：MH^+＝１８７。

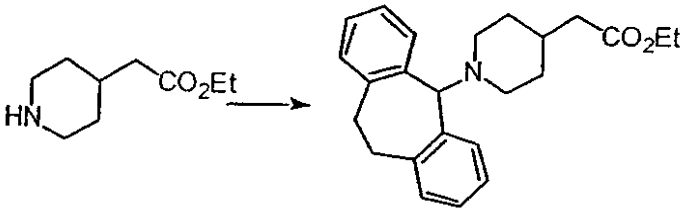
【０１８８】

（調製実施例１８）

（工程Ａ）

【０１８９】

［化４４］



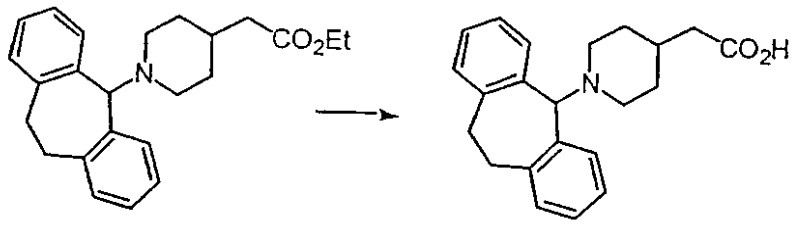
調製実施例１７、工程Ａから得た生成物（２．５ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）および５－クロロジベンゾスベラン（３．４ｇ、１．２当量）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（８．４ｍＬ、５．０当量）を加え、得られた溶液を一晩攪拌した。その反応混合物を、１Ｎ　ＮａＯＨを加えることによりクエンチし、そしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン混合物を使用する）で精製した（３．４５ｇ、収率７９％）。

【０１９０】

（工程Ｂ）

【０１９１】

［化４５］



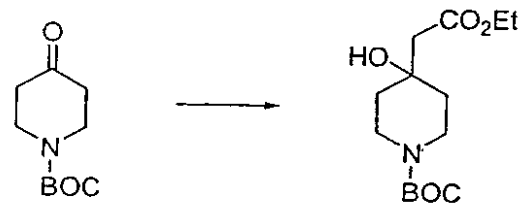
調製実施例１８、工程Ａから得た生成物の溶液（３．４５ｇ、９．５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（３０ｍＬ、３当量）中にて、４時間にわたって、加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下にて濃縮し、そしてＥｔ$_2$Ｏで抽出した。その水層を約４℃で冷却して、結晶化させた。得られたスラリーを濾過し、そして減圧中にて乾燥して、無色結晶を得た（１．９ｇ、収率５９％）、ＦＡＢＭＳ：ＭＨ$^+$＝３３６。

【０１９２】

（調製実施例１８．１０）

【０１９３】

［化４６］



－７８℃で、ＬＤＡ（３．９７ｍＬ、１．４当量、ＴＨＦ／ヘプタン中で２．０Ｍ）に、ＥｔＯＡｃ（５．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。得られた溶液を２０分間攪拌した後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮ－ＢＯＣ－４－ピペリドン（１．１３ｇ、１．０当量）を加えた。その反応混合物を室温までゆっくりと温め、２時間攪拌し、そして飽和ＮＨ$_4$Ｃｌを加えることによりクエンチした。得られた溶液をＨ$_2$Ｏで希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をＨ$_2$Ｏおよび飽和ＮａＣｌで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾

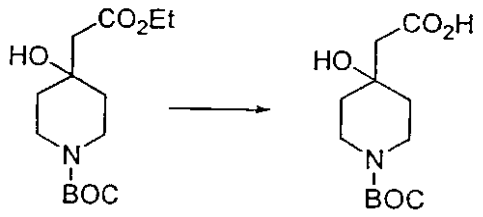
燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン混合物を使用する）で精製した（１．０ｇ、収率６１％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２８８。

【０１９４】

（調製実施例１８．１１）

【０１９５】

［化４７］



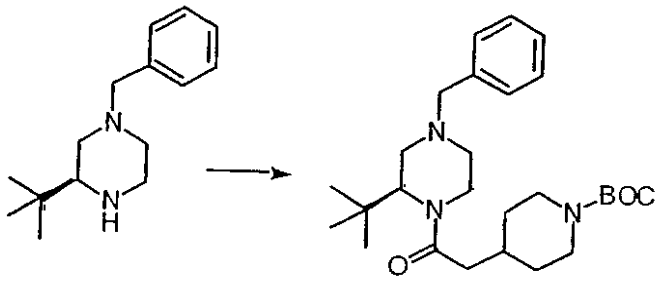
調製実施例１８．１０で調製した化合物（０．２４ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＮａＯＨ（３ｍＬ）中にて、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、H_2Oで希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。その水層を５％クエン酸で中和し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をH_2O、飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗化合物を、さらに精製することなく使用した（０．１７ｇ、収率７７％）。

【０１９６】

（調製実施例１９）

【０１９７】

［化４８］



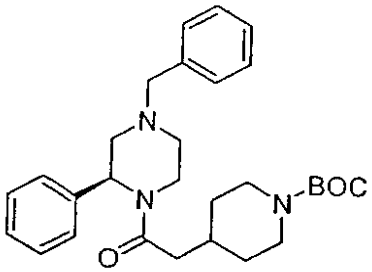
Ｎ－Ｂｏｃ－４－ピペリジン酢酸（これは、米国特許第５，８７４，４４２号で記述されている）（１０．０ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．７ｍＬ、１．０当量）のトルエン（５０ｍＬ）溶液に、０℃で、塩化トリメチルアセチル（５．１ｍＬ、１．０当量）を加えた。得られたスラリーを、０℃で、１．５時間攪拌した後、トルエン（２０ｍＬ）中の調製実施例１０から得た生成物（１０．０ｇ、４３ｍｍｏｌ、１．０５当量）を加え、得られた溶液を室温まで温め、そして一晩攪拌した。その反応混合物を、１Ｎ ＮａＯＨを加えることにより中和し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン溶液を使用する）で精製した（１１．１ｇ、収率５９％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝４５８。

【０１９８】

（調製実施例１９．１）

【０１９９】

［化４９］



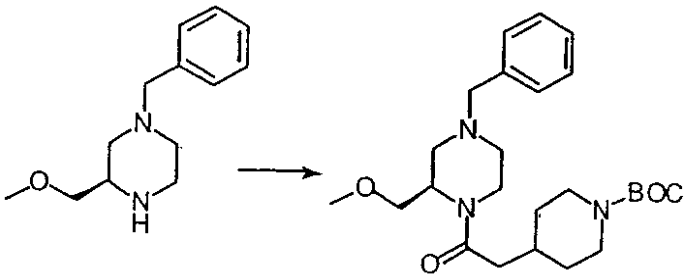
調製実施例１９で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した。

【０２００】

（調製実施例２０）

【０２０１】

［化５０］



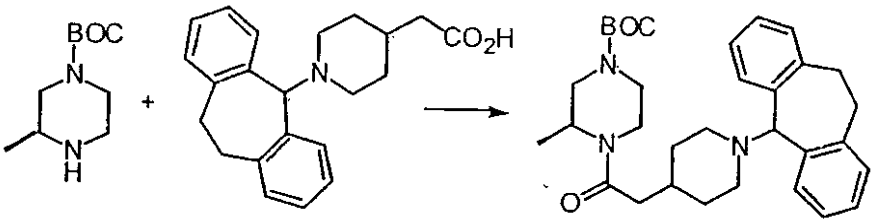
調製実施例１１から得た生成物（０．４９ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を使用して、調製実施例１９で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（０．８５ｇ、収率４６％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝４４６。

【０２０２】

（調製実施例２１）

【０２０３】

［化５１］



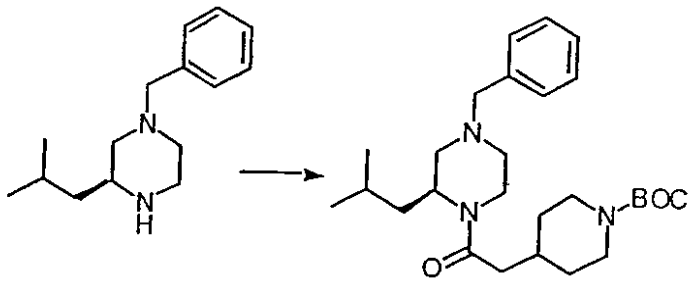
２（Ｓ）－メチル－４－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン（０．２２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）および実施例１８、工程Ｂから得た生成物（０．４４ｇ、１．２当量）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）溶液に、ＨＯＢｔ（０．１９ｇ、１．３当量）、ＮＭＭ（０．３０ｍＬ、２．５当量）およびＤＥＣ（０．２７ｇ、１．３当量）を加え、得られた溶液を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中の２％ＭｅＯＨ溶液を使用する）で精製した（０．５４ｇ、収率９４％）。ＦＡＢＭＳ：MH^+＝５１８。

【０２０４】

（調製実施例２２）

【０２０５】

［化５２］



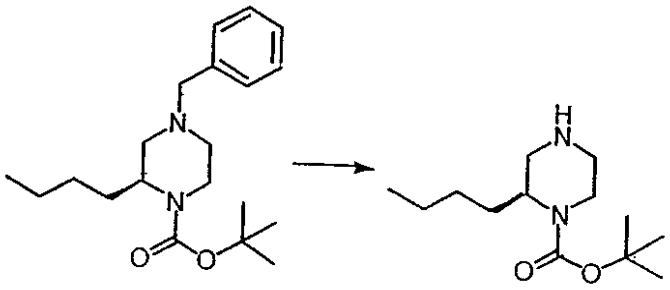
調製実施例７から得た生成物およびＮ－Ｂｏｃ－ピペリジン酢酸を使用して、調製実施例２１で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した。ＬＣＭＳ：MH^+＝４５８。

【０２０６】

（調製実施例２３）

【０２０７】

［化５３］



調製実施例１４（１０．４ｇ、３１．３ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１．９５ｇ）のＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）溶液を、Ｐａｒｒ装置にて、５０ｐｓｉで、一晩水素化した。その反応混合物をセリットで濾過し、その濾液を減圧中にて濃縮して、オイルとして、その生成物を得（６．９３ｇ、収率９１％）、これを、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：MH^+＝２４３。

【０２０８】

（調製実施例２４～２８．１０）

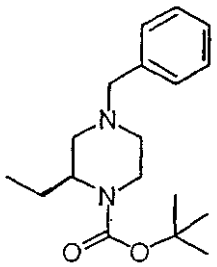
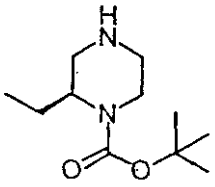
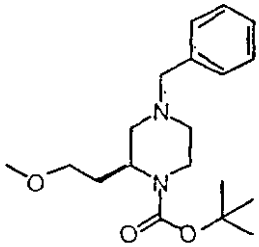
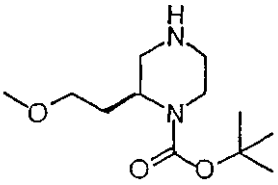
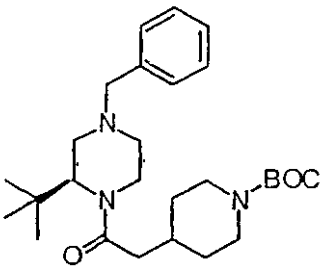
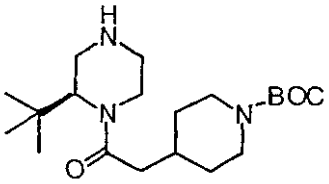
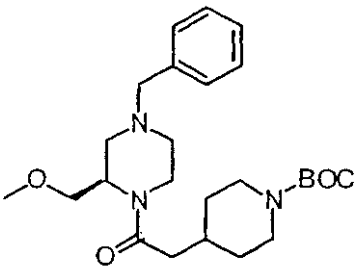
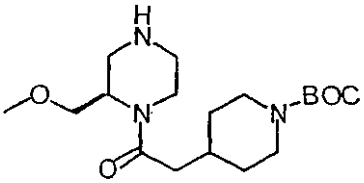
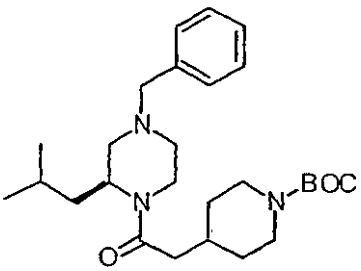
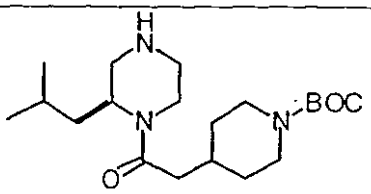
表４の２欄で列挙した調製実施例１５、１６、１９、１９．１、２０および２２から得た適当な化合物を使用して、調製実施例２３で示した手順とほぼ同じ手順により、表４の３欄で列挙した化合物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０２０９】

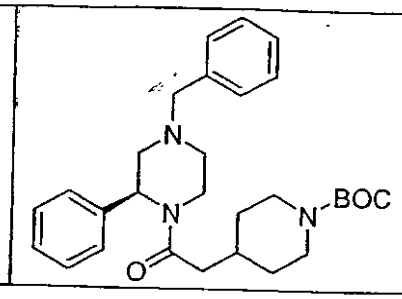
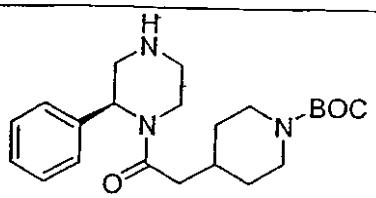
（表４）

【０２１０】

【表４－１】

調製 実施例	2 欄	3 欄	CMPD
24			LCMS: $MH^+ = 305$
25			LCMS: $MH^+ = 245$
26			LCMS: $MH^+ = 368$
27			LCMS: $MH^+ = 356$
28			LCMS: $MH^+ = 368$

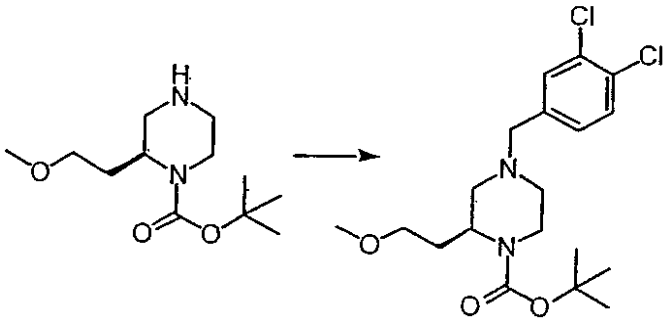
【０２１１】
【表４－２】

28.10			LCMS: MH+=

（調製実施例２９）

【０２１２】

［化５４］



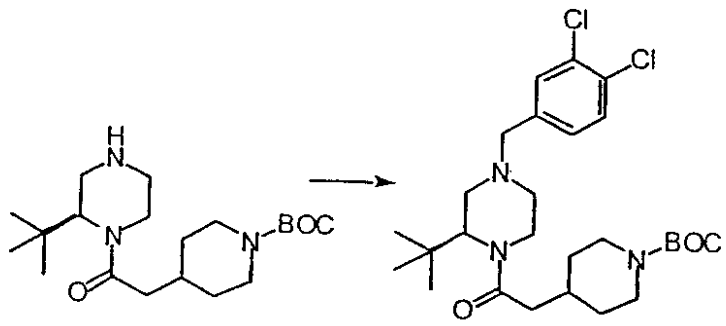
調製実施例２５から得た生成物（０．２５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）および３，４－ジクロロベンズアルデヒド（０．２３ｇ、１．３当量）のCH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に、ＮａＨＢ（ＯＡｃ）$_3$（０．３２ｇ、１．５当量）およびＡｃＯＨ（０．１４ｍＬ、２．４当量）を加え、得られた溶液を、室温で、９６時間攪拌した。その反応混合物を、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中の１０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した（０．２７ｇ、収率６６％）。ＦＡＢＭＳ：MH^+＝４０３。

【０２１３】

（調製実施例３０）

【０２１４】

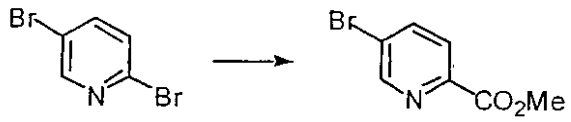
［化５５］



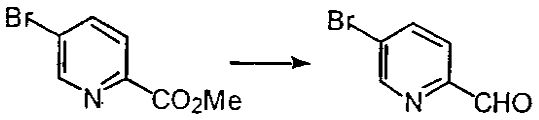
調製実施例２６から得た生成物を使用して、調製実施例２９で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（０．３３ｇ、収率９２％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝５２６。

【０２１５】

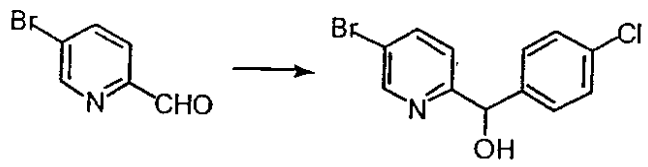
（調製実施例３１）
【０２１６】
［化５６］



２，５－ジブロモピリジン（１０ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１１．６ｍＬ、２．０当量）、１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（１．４ｇ、６ｍｏｌ％）およびＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．２８ｇ、３ｍｏｌ％）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）およびＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液を、ＣＯ（４０ｐｓｉ）下にて、５０℃で、６時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン混合物を使用する）で精製して、所望生成物（５．６ｇ、収率６１％）およびビスカルボニル化生成物（１．０ｇ）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝２１６。
【０２１７】
（調製実施例３２）
【０２１８】
［化５７］



調製実施例３１から得た生成物（１．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１５ｍＬ）溶液に、－５℃で、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１０．２ｍＬ、トルエン中で１Ｍ、２．２当量）を加えた。得られた溶液を１５分間攪拌した後、飽和Na_2SO_4でクエンチした。その残留物をCH_2Cl_2で抽出し、合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン混合物を使用する）で精製した（０．５５ｇ、収率６４％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝１８６。
【０２１９】
（調製実施例３３）
【０２２０】
［化５８］



１－クロロ－４－ヨードベンゼン（１．０７ｇ、１．４当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、－４０℃で、塩化イソプロピルマグネシウム（２．３ｍＬ、ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１．４当量）を滴下した。得られた溶液を、－４０℃で、２時間攪拌した後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の調製実施例３２（０．５６ｇ、３．２ｍｍｏｌ）から得た生成物を加えた。そ

の反応混合物を室温まで温め、そして３時間攪拌した。得られた溶液を、飽和NH_4Clを加えることによりクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の２０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製してオイル（０．３ｇ、収率３４％）を得た。ＦＡＢＭＳ：MH^+＝２９９。

【０２２１】

（調製実施例３３．１および３３．２）

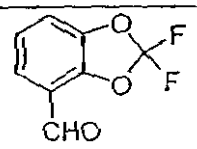
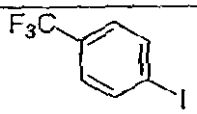
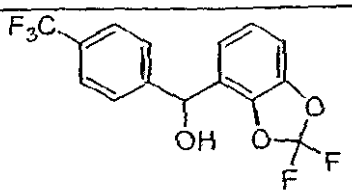
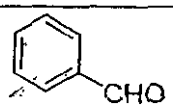
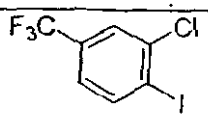
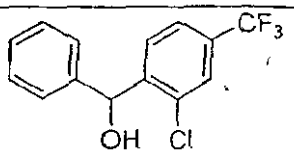
以下の表４．１の３欄で列挙したハロゲン化アリールおよび２欄で列挙したアリールアルデヒドを使用して、調製実施例３３で示した手順とほぼ同じ手順により、表４．１の４欄で示した生成物を調製した。

【０２２２】

（表４．１）

【０２２３】

【表４Ａ】

調製実施例	2欄	3欄	4欄
33.1			
33.2			

（調製実施例３４～４０）

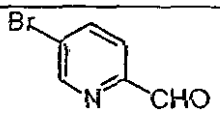
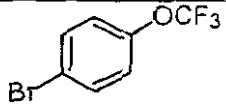
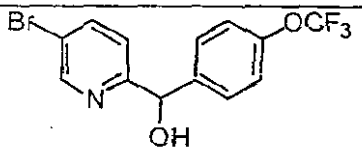
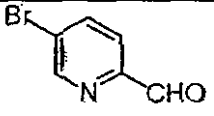
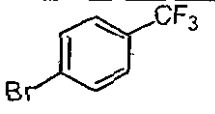
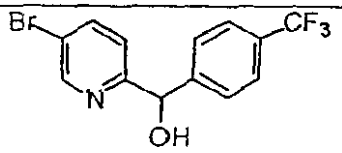
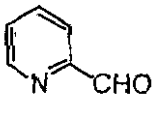
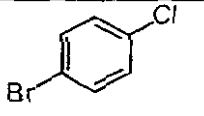
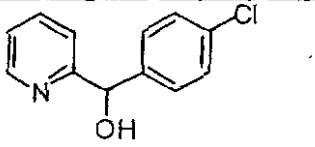
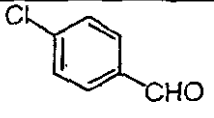
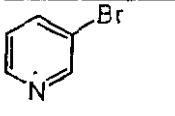
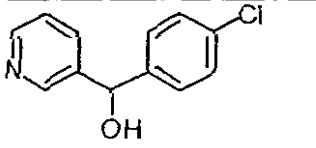
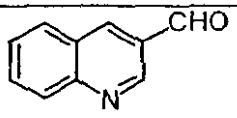
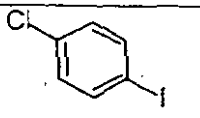
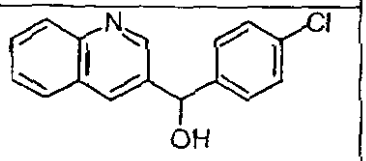
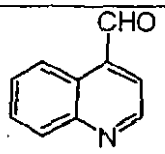
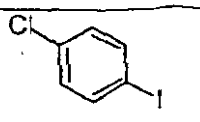
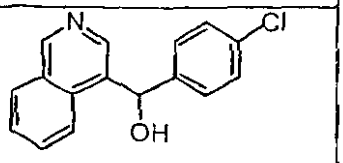
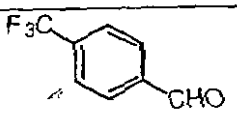
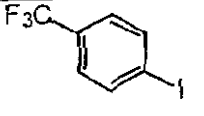
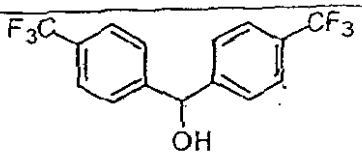
以下の表４．１、２欄のハロゲン化アリールおよび表４．２、３欄のアリールアルデヒドを使用して、調製実施例３３で示した手順とほぼ同じ手順により、表４．１、４欄で示した生成物を調製した。

【０２２４】

（表４．２）

【０２２５】

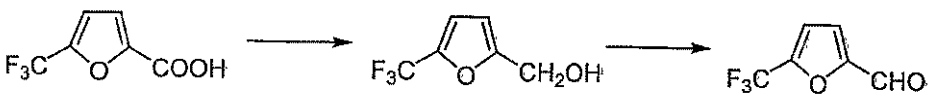
【表５】

調製実施例	2欄	3欄	4欄
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			

（調製実施例４０．１）

【０２２６】

［化５９］



無水Ｅｔ$_2$Ｏ（３ｍＬ）およびＬｉＡｌＨ$_4$（Ｅｔ$_2$Ｏ中で１．０Ｍ、２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）に溶解した５－トリフルオロメチル－２－フランカルボン酸（５００ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。その混合物を２時間還流し、次いで、室温で、２０時間攪拌した。５％ＫＯＨ水溶液（０．１５ｍＬ）を加え、この混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。無色オイル３４０ｍｇ（７４％）が得られた。

【０２２７】

このオイル（３３０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を無水１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ

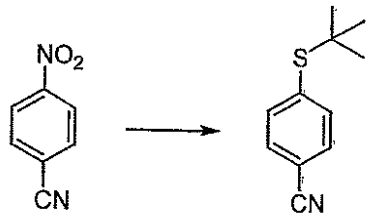
）に溶解し、ＢａＭｎＯ$_4$（２．０５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を攪拌し、そしてＮ$_2$下にて、３時間還流した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）を加え、この混合物をセリットで濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物（１１０ｍｇ）を、以下の調製実施例４１．６の調製に直接使用した。

【０２２８】

（調製実施例４０．２）

【０２２９】

［化６０］



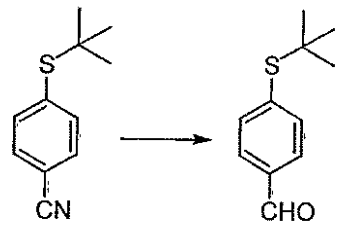
４－ニトロベンゾニトリル（２．９６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を（ＣＨ$_3$）$_3$ＣＳＮａ（３．３６ｇ、３０ｍｍｏｌ）と混合し、無水ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）を加え、その混合物を、室温で、２０時間攪拌した。この混合物をＨ$_2$Ｏ（１Ｌ）に注ぎ、そしてＥｔ$_2$Ｏ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をＨ$_2$Ｏ（３×３００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、そして濾過した。溶媒を蒸発させ、その残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ヘキサン（１：１）を使用する）で精製した。白色固形物（２．３８ｇ、６２％）が得られた。

【０２３０】

（調製実施例４０．３）

【０２３１】

［化６１］



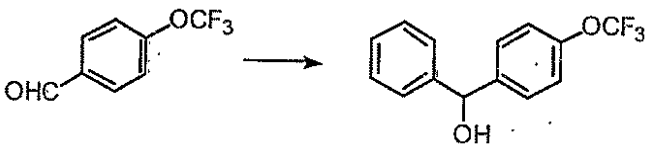
４－ｔｅｒｔ－ブチルチオベンゾニトリル（９６０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を無水トルエン（１０ｍＬ）に溶解し、その溶液を０℃まで冷却し、そしてＮ$_2$下にて、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン中で２０％、７．１ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、０℃で、２時間攪拌し、１Ｍ　ＨＣｌ（２×１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、そしてＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗アルデヒド８５０ｍｇ（これは、調製実施例４１．７の調製に直接使用した）を得た。

【０２３２】

（調製実施例４１）

【０２３３】

［化６２］



４－トリフルオロメトキシベンズアルデヒド（０．３ｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に、－７８℃で、臭化フェニルマグネシウム（３．１６ｍＬ、ＴＨＦ中で

１Ｍ、２．０当量）を滴下した。得られた溶液を、－７８℃で、１時間攪拌し、そして－４℃で、一晩保存した。その反応を、飽和NH_4Clを加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の１０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した（０．３９ｇ、収率９３％）。

【０２３４】

（調製実施例４１．１～４１．８）

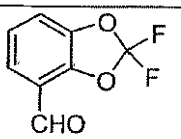
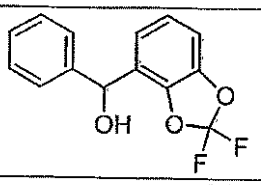
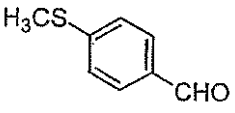
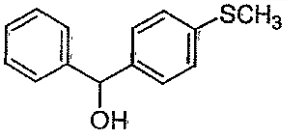
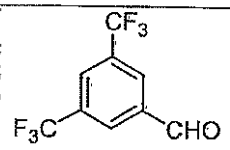
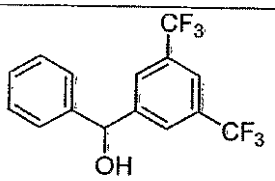
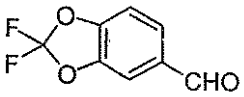
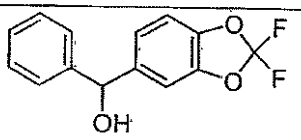
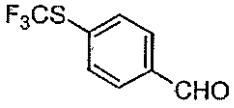
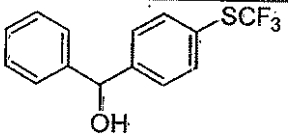
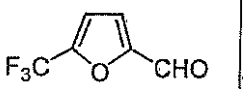
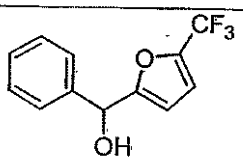
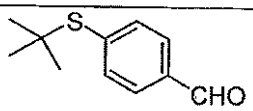
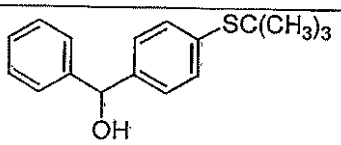
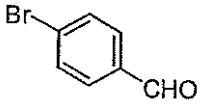
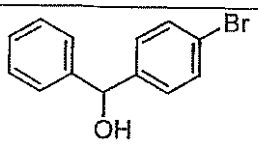
以下の表４．３の２列のアリールアルデヒドおよび臭化フェニルマグネシウムを使用して、調製実施例４１で示した手順とほぼ同じ手順により、表４．３の３列で示した生成物を調製した。

【０２３５】

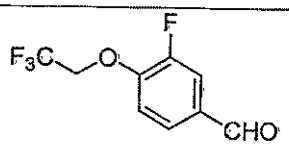
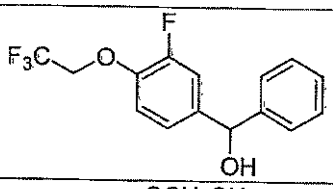
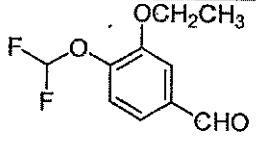
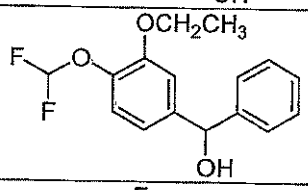
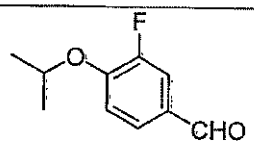
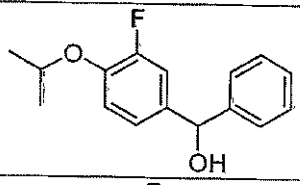
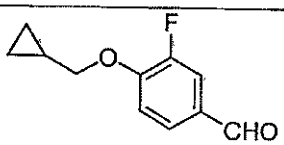
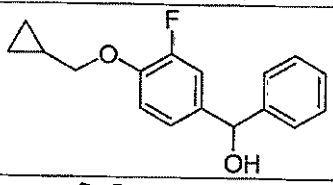
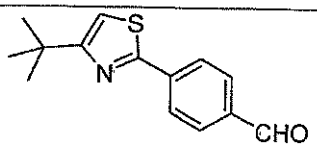
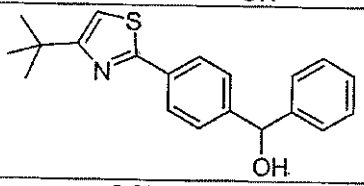
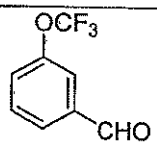
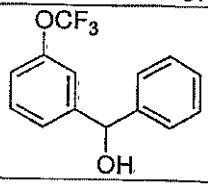
（表４．３）

【０２３６】

【表６】

調製用実施例	列２	列３
41.1		
41.2		
41.3		
41.4		
41.5		
41.6		
41.7		
41.8		

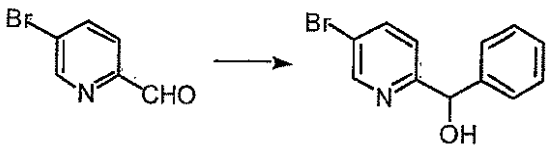
（調製実施例４１．１０～４１．１６）
以下の表４．４の２列の適当な化合物を単に置換して、調製実施例４１で示した手順とほぼ同じ手順により、表４．４の３列で示した化合物を調製した。
【０２３７】
（表４．４）
【０２３８】
【表７】

調製用実施例	列 2	列 3
41.10		
41.12		
41.13		
41.14		
41.15		
41.16		

（調製実施例４２）

【０２３９】

［化６３］

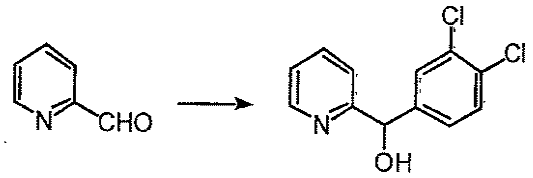


調製実施例３２で調製した３－ブロモピリジン－２－カルボキシアルデヒドを使用して、調製実施例４１で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した。ＬＣＭＳ：MH^+＝２６４．

（調製実施例４３）

【０２４０】

［化６４］



ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－ブロモ－３，４－ジクロロベンゼン（２．０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）に、－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（４．２５ｍＬ、ヘキサン中で２．５Ｍ、１．２当量）を滴下した。得られた橙色溶液を４０分間攪拌した後、ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（１．１ｍＬ、１．３当量）を滴下した。その反応混合物を、－７８℃で、２時間攪拌し、そして水を加えることにより、クエンチした。得られた溶液をCH_2Cl_2で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した。この部分的に精製した残基を、溶離液としてCH_2Cl_2溶液中３％ＭｅＯＨを使用して、再精製し、油状物を得た（０．３７ｇ、収率１６％）。

【０２４１】

（調製実施例４４～５４．１４）

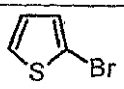
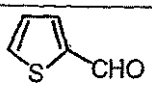
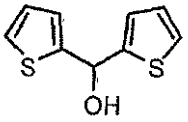
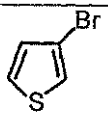
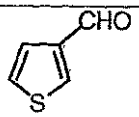
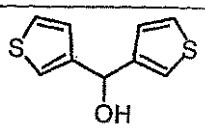
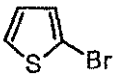
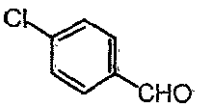
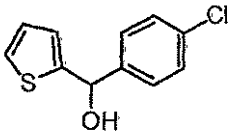
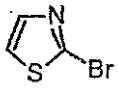
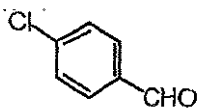
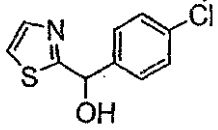
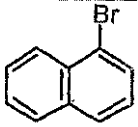
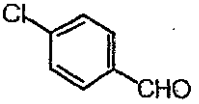
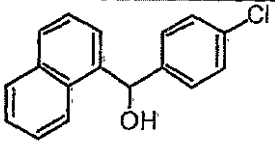
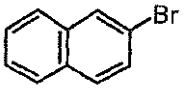
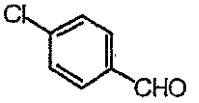
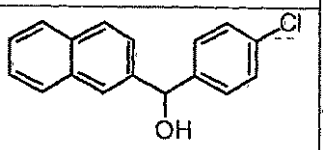
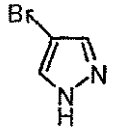
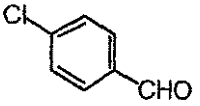
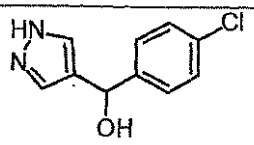
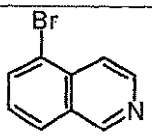
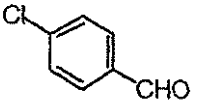
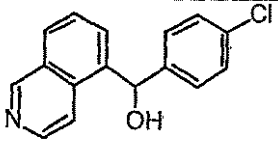
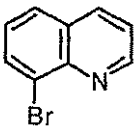
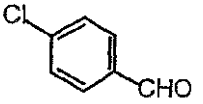
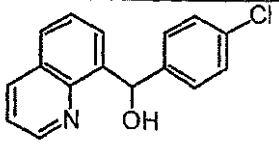
表５、２列のハロゲン化アリールおよび表５、３列のアリールアルデヒドを使用して、調製実施例４３で示した手順とほぼ同じ手順により、表５、４列で示した化合物を調製した。

【０２４２】

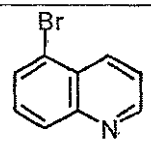
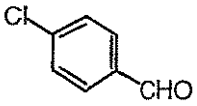
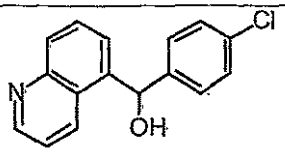
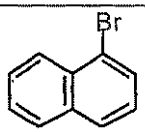
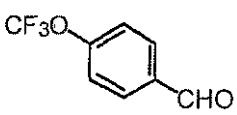
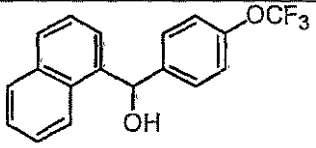
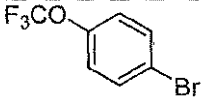
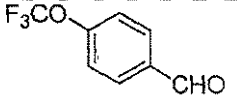
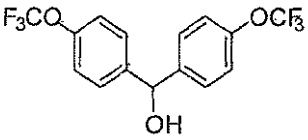
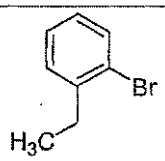
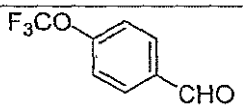
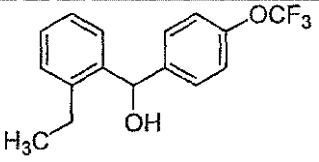
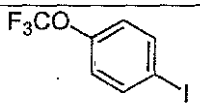
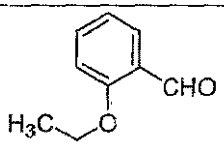
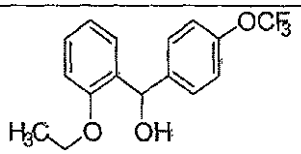
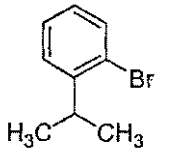
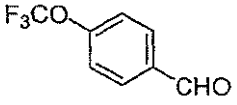
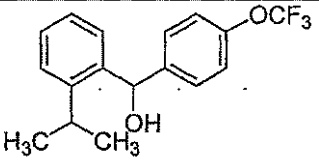
（表５）

【０２４３】

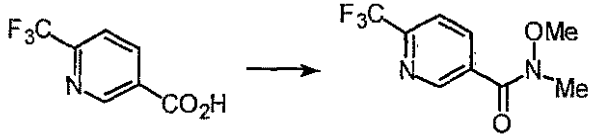
【表８－１】

調製用実施例	列 2	列 3	列 4 RR'CHOH
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			

【０２４４】
【表８－２】

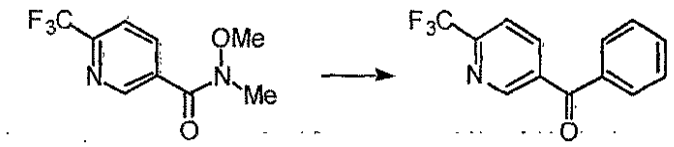
53			
54			
54.1			
54.12			
54.13			
54.14			

（調製実施例５５）
（工程Ａ）
【０２４５】
［化６５］



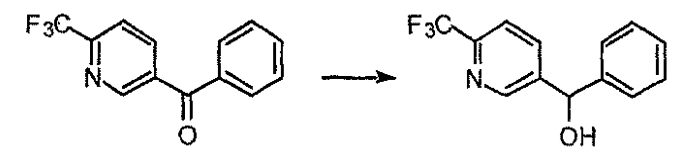
２－トリフルオロメチル－５－ピリジンカルボン酸（０．５０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２滴）のCH_2Cl_2（２０ｍＬ）溶液に、塩化オキサリル（０．２７ｍＬ、１．２当量）を滴下し、得られた溶液を還流状態まで加熱した。その反応混合物を冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）に再溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン（０．７ｍＬ、２．３当量）およびＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（０．１９ｇ、１．２当量）で処理した。得られた溶液を、室温で、３日間撹拌し、水（２５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、７０：３０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン混合物を使用する）で精製した（０．２９ｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２３５。

【０２４６】
（工程Ｂ）
【０２４７】
［化６６］



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の調製実施例５５、工程Ａから得た生成物（０．２３ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）に、０℃で、塩化フェニルマグネシウム（２．９１ｍＬ、ＴＨＦ中で１．０Ｍ、３．０当量）を加えた。得られた溶液を室温までゆっくりと温め、そして６時間攪拌した。その反応を、水を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の５０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した（０．２４ｇ、定量収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２５２。

【０２４８】
（工程Ｃ）
【０２４９】
［化６７］



調製実施例５５、工程Ｂから得た生成物（０．２３ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ）およびトルエン（３．０ｍＬ）中にて、室温で、$NaBH_4$（０．０５３ｇ、１．５当量）と共に、５時間攪拌した。得られた溶液を、水を加えることによりクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した（０．１５ｇ、収率６６％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２５４。

【０２５０】
（調製実施例５５．１）
【０２５１】
［化６８］

４－ヒドロキシベンゾフェノン（０．５０ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．５２ｇ、１．５当量）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチルエステルを加え、得られた溶液を、２時間にわたって、５０℃まで加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、そして抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮し

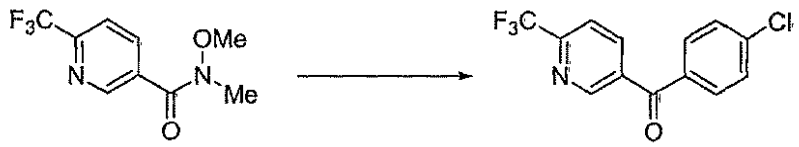
た。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、８０：２０のヘキサン：ＥｔＯＡｃ混合物を使用する）で精製した（０．６７ｇ、収率９４％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２８１。

【０２５２】

（調製実施例５５．１０）

【０２５３】

［化６９］



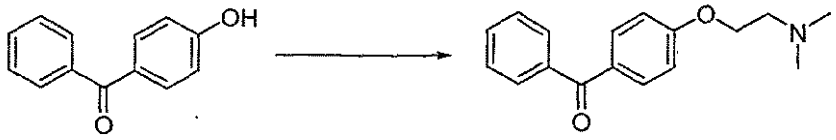
塩化４－クロロフェニルマグネシウムを単に置換して、調製実施例５５、工程Ｂで示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝。

【０２５４】

（調製実施例５５．１１）

【０２５５】

［化７０］



４－ヒドロキシベンゾフェノン（１．０ｇ、５．０４ｍｍｏｌ）、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩（１．０９ｇ、１．５当量）およびK_2CO_3（３．４８ｇ、５．０当量）の溶液を、アセトン（５０ｍＬ）中にて、還流状態で、２４時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、さらに３２時間攪拌した。その反応混合物をH_2Oで希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物を１Ｎ　ＨＣｌ（３×２５ｍＬ）で洗浄し、合わせた水性洗浄液を１Ｎ　ＮａＯＨで中和し、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、さらに精製することなく使用した（１．３６ｇ、収率１００％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２７０。

【０２５６】

（調製実施例５５．１２～５５．１４）

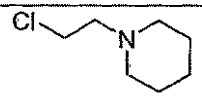
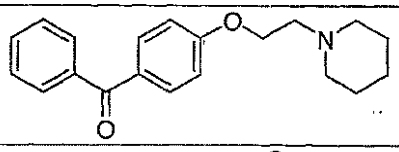
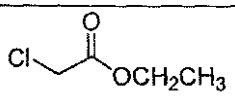
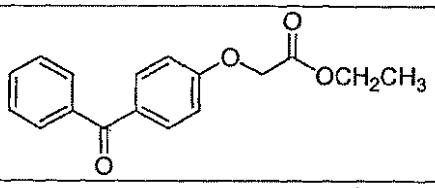
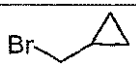
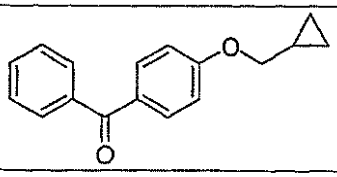
表５．１１の１列の適当な塩化物を単に置換して、調製実施例５５．１１で示した手順とほぼ同じ手順により、表５．１１の２列の表題化合物を調製した。

【０２５７】

（表５．１１）

【０２５８】

【表９】

調製用実施例	列 1	列 2
55.12		
55.13		
55.14		

（調製実施例５５．１５）

【０２５９】

［化７１］

４－ヒドロキシベンゾフェノン（１．０ｇ、５．０４ｍｍｏｌ）、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（０．７７ｇ、１．０当量）およびＮａＯＨ（０．２０ｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）およびH_2O（１．４ｍＬ）溶液を、２．５時間にわたって、１２０～１２５℃まで加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、１Ｎ　ＮａＯＨで希釈し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物をH_2O、飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そして減圧中にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の１５％ＥｔＯＡｃ溶液を使用する）で精製した（０．３９ｇ、収率３１％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２４９。

【０２６０】

（調製実施例５５．１６～５５．１７）

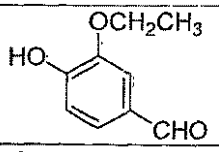
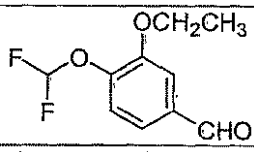
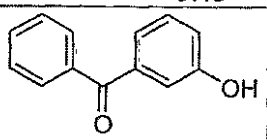
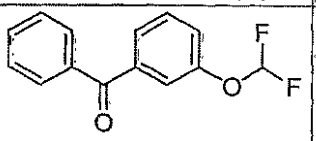
表５．１２の１列の適当な化合物を単に置換して、調製実施例１５で示した手順とほぼ同じ手順により、表５．１２の２列で示した化合物を調製した。

【０２６１】

（表５．１２）

【０２６２】

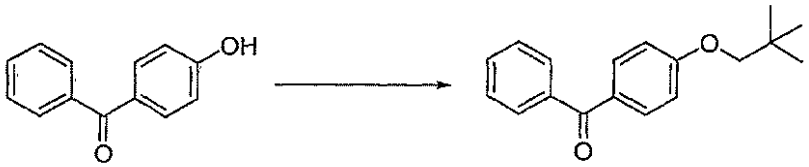
【表１０】

調製用実施例	列 1	列 2	CMPD
55.16			---
55.17			LCMS: MH^+=249

（調製用実施例５５．１８）

【０２６３】

［化７２］



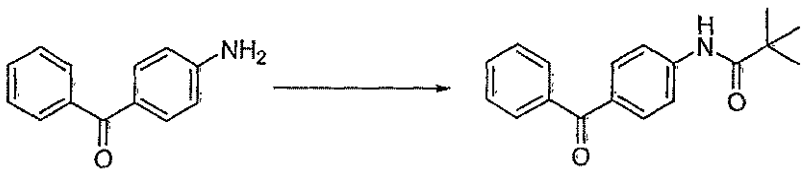
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ヒドロキシベンゾフェノン（２．０ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、臭化ネオペンチル（３．０５ｇ、２当量）、K_2CO_3（２．７９ｇ、２．０当量）、ＫＩ（２．８５ｇ、１．７当量）およびＣｕＩ（３８ｍｇ、２ｍｏｌ％）の溶液を、９５℃にて４８時間加熱した。この反応混合物を、室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。この合わせた有機物を、H_2Oおよびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、溶出液としてヘキサン溶液中３０％　ＥｔＯＡｃを使用して精製した（０．１ｇ、４％収率）。

【０２６４】

（調製用実施例５５．１９）

【０２６５】

［化７３］



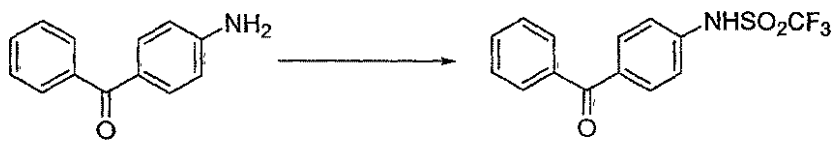
トリメチルアセチルクロリド（０．７５ｍＬ、１．２当量）を、CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の４－アミノベンゾフェノン（１．０ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．０６ｍＬ、１．５当量）の溶液に０℃にて添加した。この得られた溶液を１．５時間撹拌し、室温まで温め、そして飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチした。この得られた溶液をCH_2Cl_2で抽出し、この合わせた有機物を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって、溶出液としてヘキサン溶液中３０％　ＥｔＯＡｃを使用して精製した（１．２８ｇ、９０％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２８２。

【０２６６】

（調製用実施例５５．１９１）

【０２６７】

［化７４］



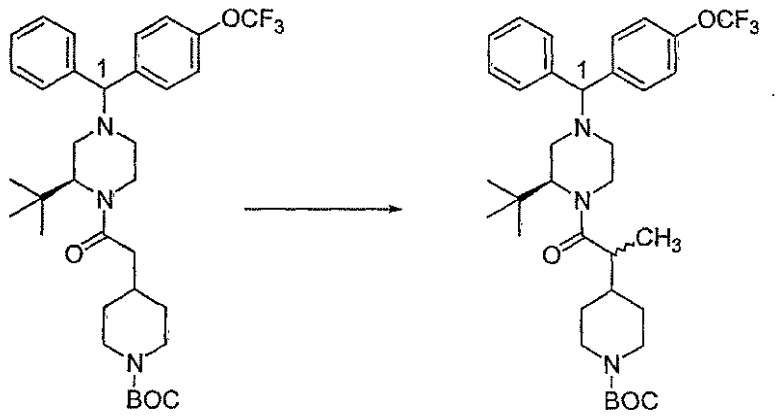
基本的に調製用実施例５５．１９に示される同じ手順によって、トリフルオロスルホン酸無水物のみを代えて、上記の化合物を調製した。

【０２６８】

（調製用実施例５５．１９２）

【０２６９】

［化７５］



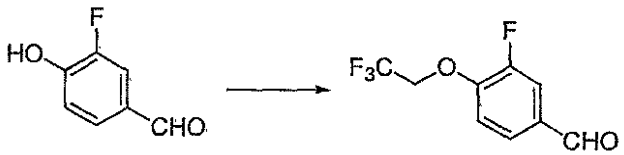
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の調製用実施例１７７からの化合物（０．２５ｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃にてヘキサメチルジシラザンリチウム（０．８９ｍＬ、ヘキサン中２．０Ｍ、２．２当量）を滴下した。この得られた溶液を５分間撹拌し、そしてＭｅＩ（０．２ｍＬ、０．８当量）を添加した。この得られた溶液を室温まで温め、そして一晩撹拌した。この得られた混合物を、H_2Oで希釈し、そしてCH_2Cl_2で抽出した。この合わせた有機物を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって、溶出液として７５：２５のヘキサン：ＥｔＯＡｃ溶液を使用して精製した（０．０３０ｇ、１２％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝６３２。

【０２７０】

（調製用実施例５５．２）

【０２７１】

［化７６］



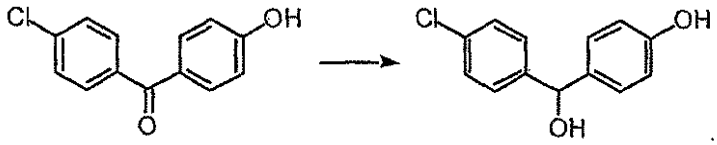
基本的に調製用実施例５５．１に示される同じ手順によって、３－フルオロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒドのみを代えて、上記の化合物を調製した（０．７０ｇ、８９％収率）：ＬＣＭＳ　MH^+＝２２３。

【０２７２】

（調製用実施例５６）

【０２７３】

［化７７］



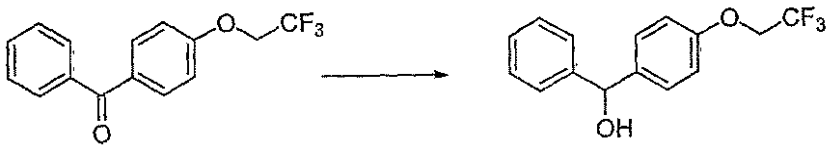
基本的に調製用実施例５５、工程Ｃに示される同じ手順によって、４－クロロ－４’－ヒドロキシベンゾフェノン（２．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を使用して、上記の化合物を得た（０．７７ｇ、３４％収率）。

【０２７４】

（調製用実施例５６．１）

【０２７５】

［化７８］



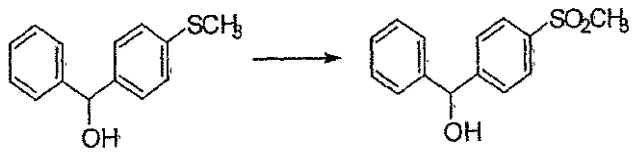
基本的に調製用実施例５５、工程Ｃに示される同じ手順によって、調製用実施例５５．１からの生成物を使用して、上記の化合物を調製し（０．６３ｇ、９７％収率）、そしてさらに精製することなく使用した。

【０２７６】

（調製用実施例５６．２）

【０２７７】

［化７９］



４－メチルチオベンズハイドロール（１．１５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を酢酸（２５ｍＬ）に溶解し、そしてH_2O_2（H_2O中３５％、５．０ｍＬ）を添加した。この混合物を４０℃で３日間撹拌し、そして$NaHCO_3$（１００ｇ）上に注いだ。水（８００ｍＬ）を添加し、そしてこの混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。この合わせた抽出物を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒をエバポレートした。この残渣を、CH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃ（５：１）を用いたシリカのカラムクロマトグラフィーによって、で精製した。白色固体（１．２１ｇ、９２％）を得た。

【０２７８】

（調製用実施例５６．３および５６．４）

４－トリフルオロメチルスルホニルベンズハイドロールおよび４－ｔ－ブチルスルホニルベンズハイドロールを、調製用実施例５６．２に記載されるのと同様の方法を使用して調製した。

【０２７９】

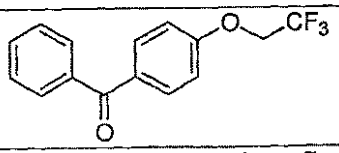
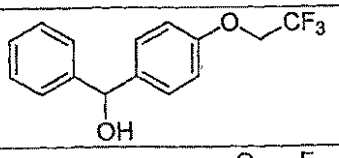
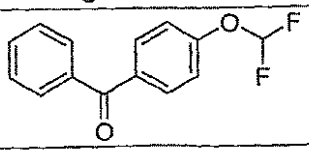
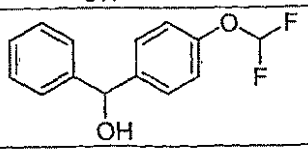
（調製用実施例５６．１０～５６．５２）

基本的に調製用実施例５６に示される同じ手順によって、表５．１４の列２の適切な化合物のみを代えて、表５．１４の列２の化合物を調製した：

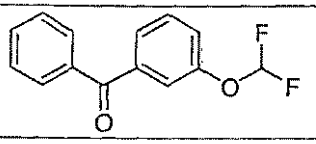
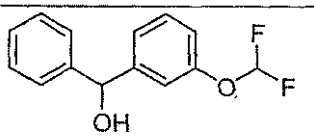
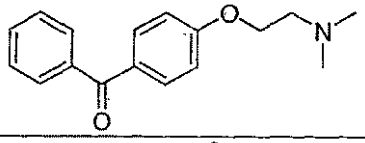
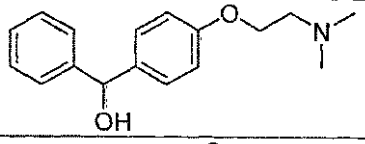
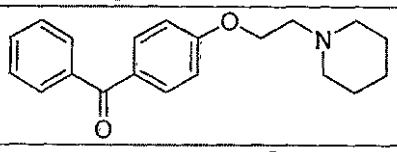
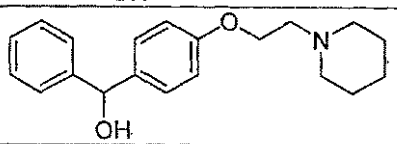
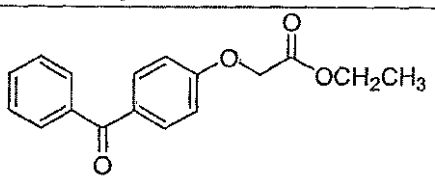
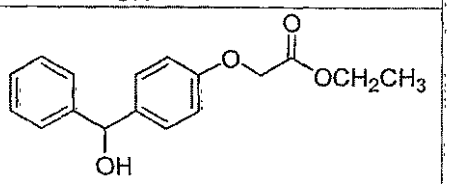
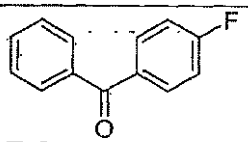
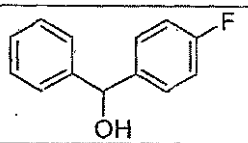
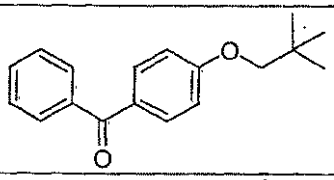
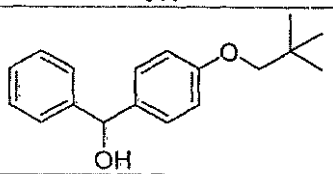
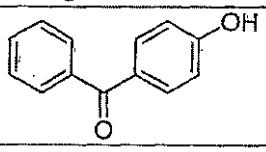
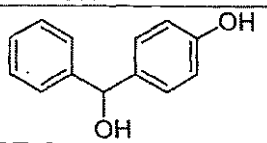
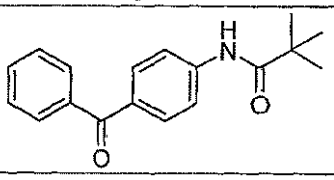
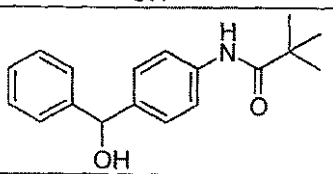
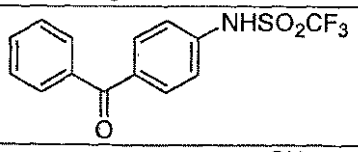
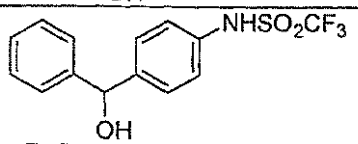
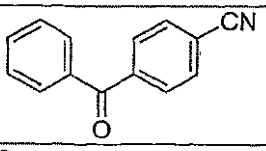
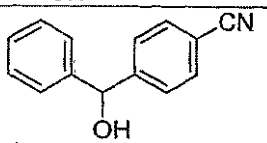
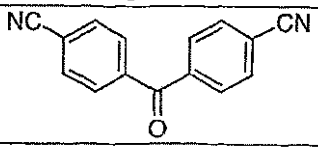
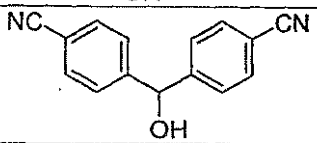
（表５．１４）

【０２８０】

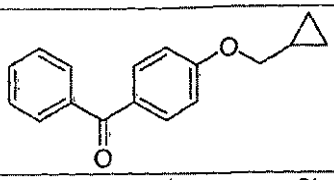
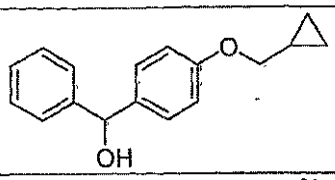
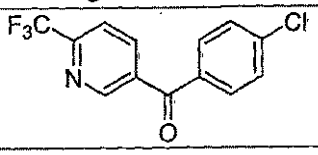
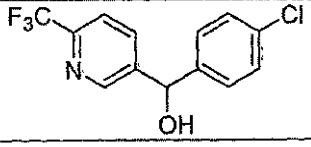
【表１１－１】

調製用実施例	列１	列２
56.10		
56.11		

【０２８１】
【表１１－２】

56.12		
56.13		
56.14		
56.15		
56.16		
56.17		
56.18		
56.19		
56.20		
56.21		
56.22		

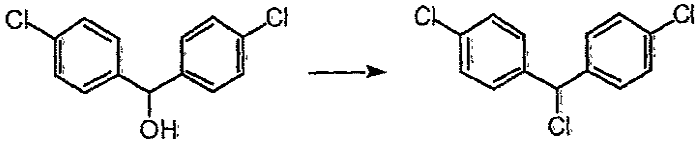
【０２８２】
【表１１－３】

56.23		
56.24		

（調製用実施例５７）

【０２８３】

［化８０］



トルエン（１０ｍＬ）中の４－４’－ジクロロベンズハイドロール（１．０ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃にてＳＯＣｌ$_2$（０．５２ｍＬ、１．７当量）を滴下した。この得られた溶液を、０℃にて１時間撹拌し、そして室温まで温め、そして一晩撹拌した。この粗反応混合物を減圧下で濃縮し、上記の化合物を得、これをさらに精製することなく使用した（１．０２ｇ、９５％収率）。

【０２８４】

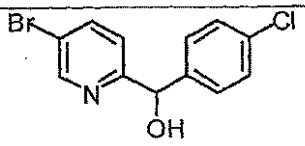
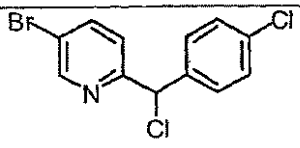
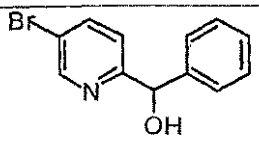
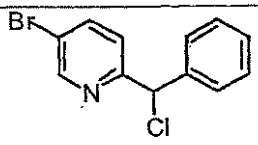
（調製用実施例５８～８２．４３）

基本的に調製用実施例５７に示される同じ手順によって、表６の列３の化合物を、表６の列２の対応するアルコールから調製した：

（表６）

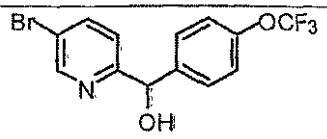
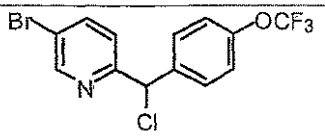
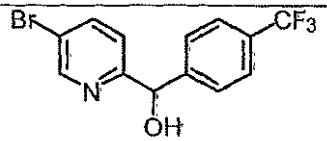
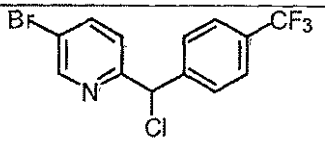
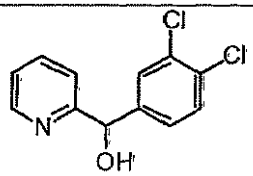
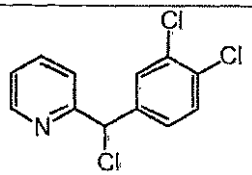
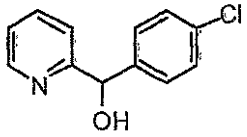
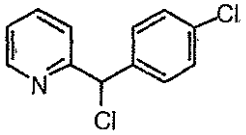
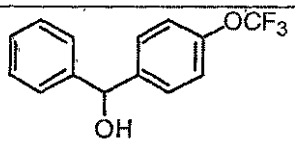
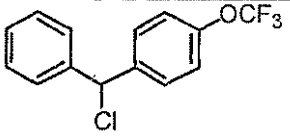
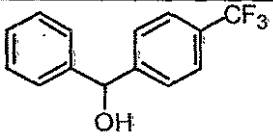
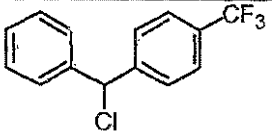
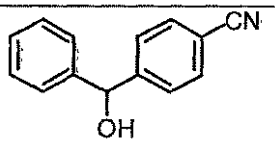
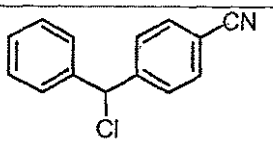
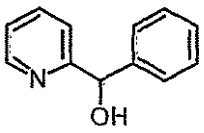
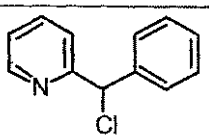
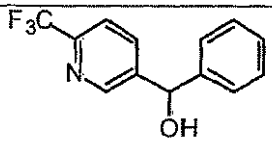
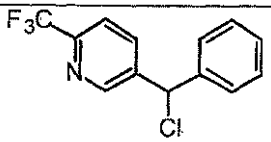
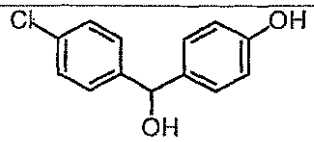
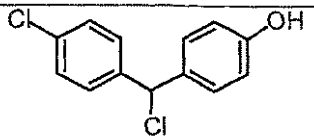
【０２８５】

【表１２－１】

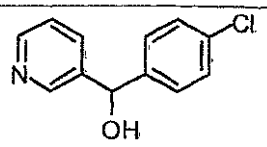
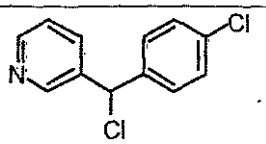
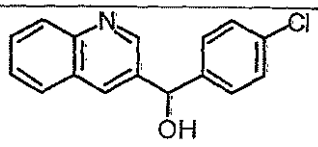
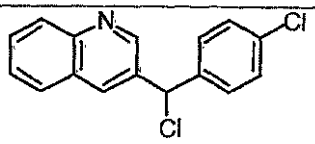
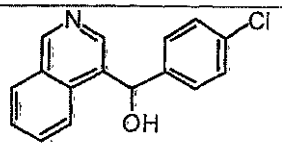
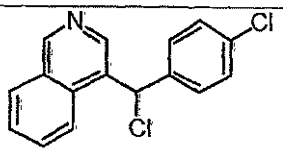
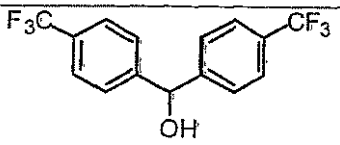
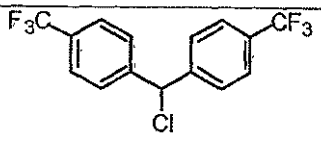
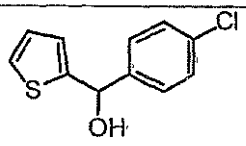
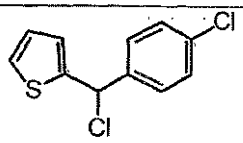
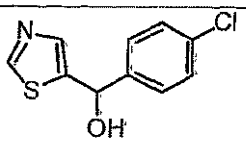
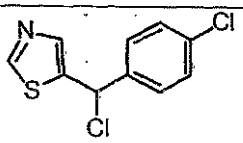
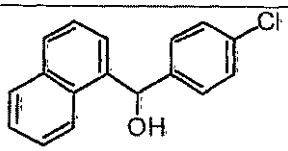
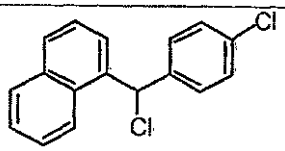
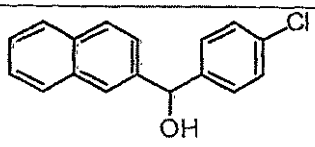
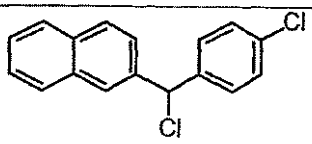
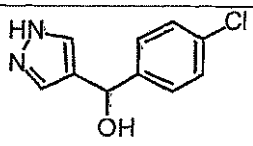
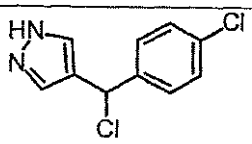
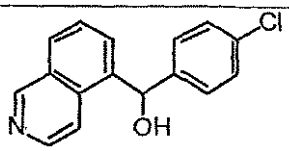
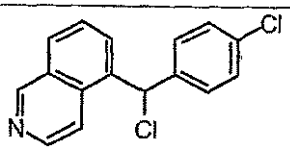
調製用実施例	列２	列３
58		
59		

【０２８６】

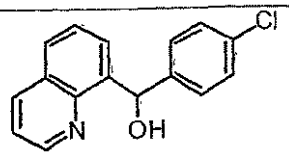
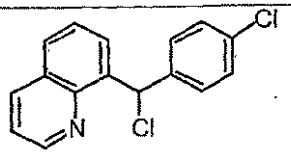
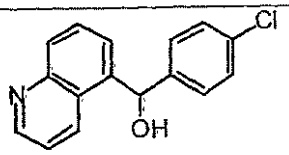
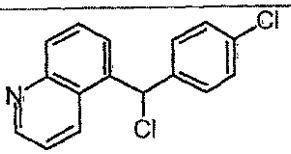
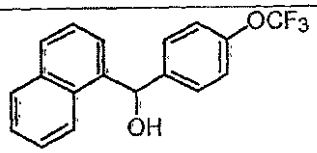
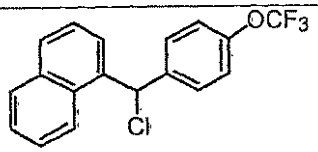
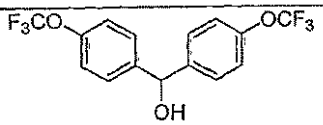
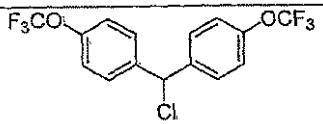
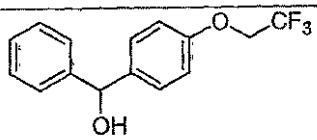
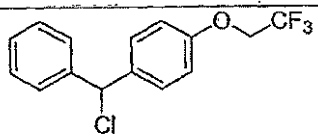
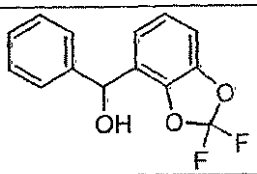
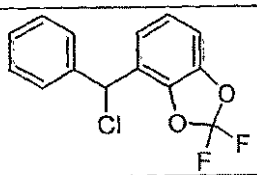
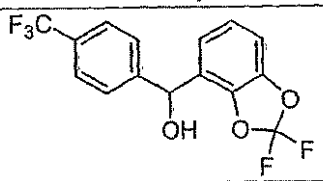
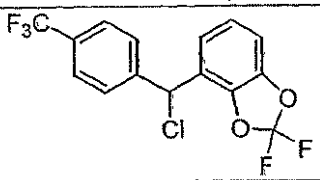
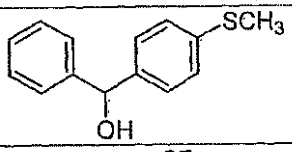
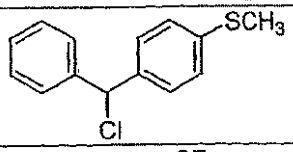
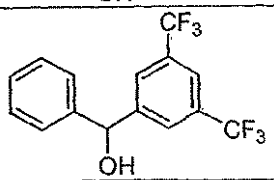
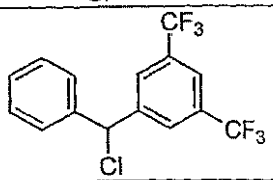
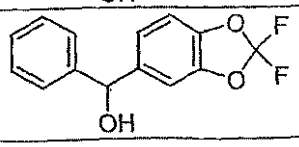
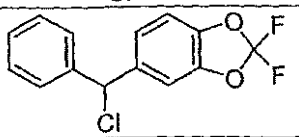
【表１２－２】

60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

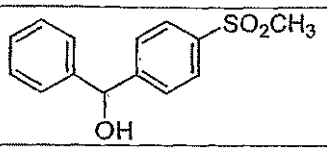
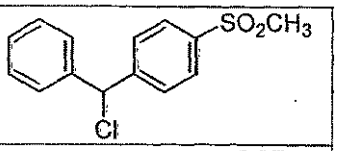
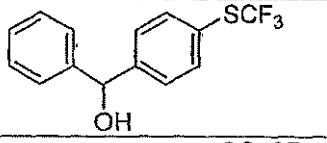
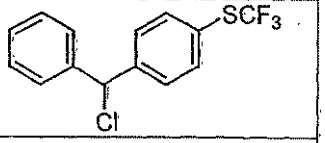
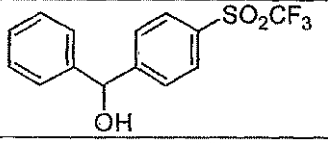
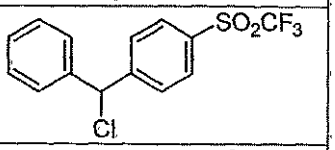
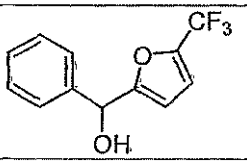
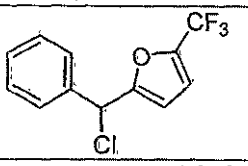
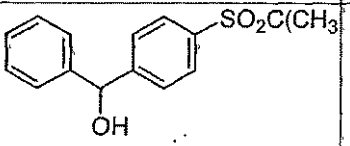
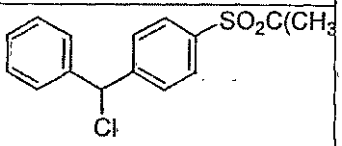
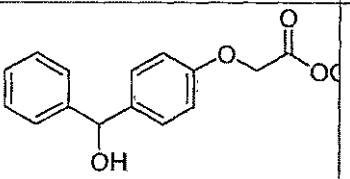
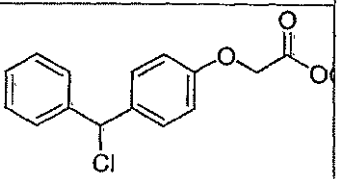
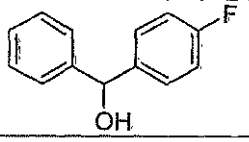
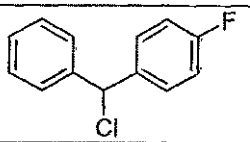
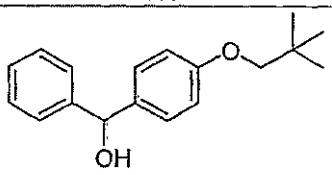
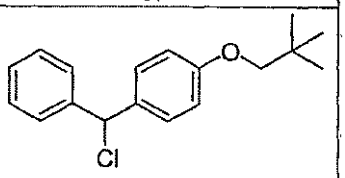
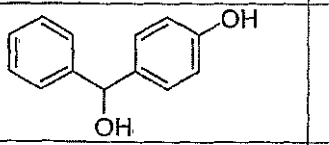
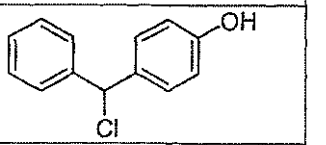
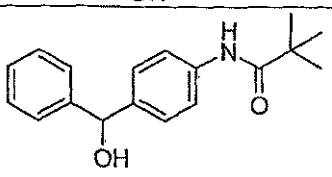
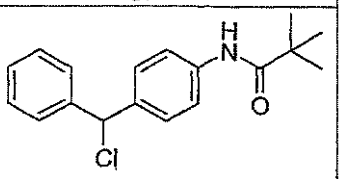
【０２８７】
【表１２－３】

70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

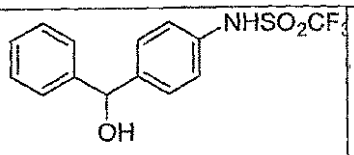
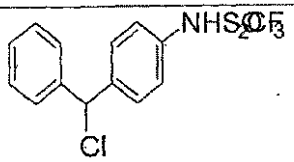
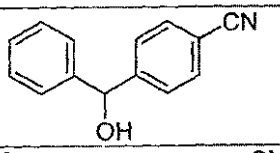
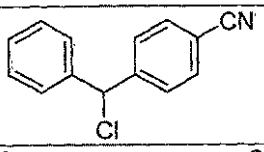
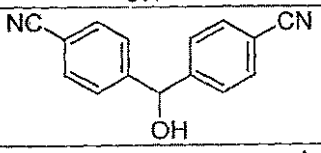
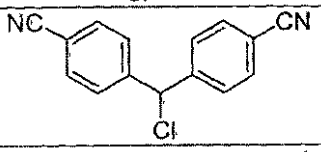
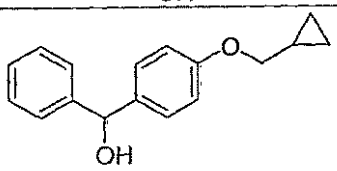
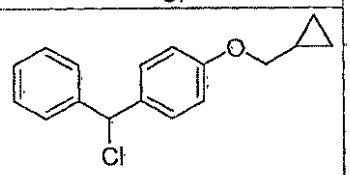
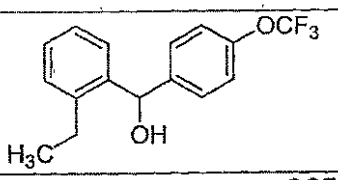
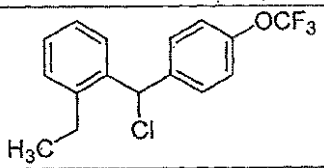
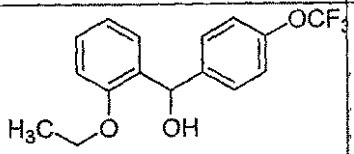
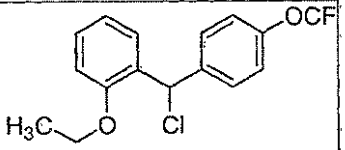
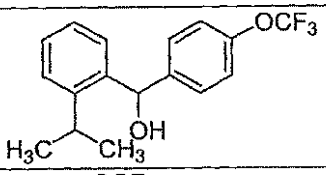
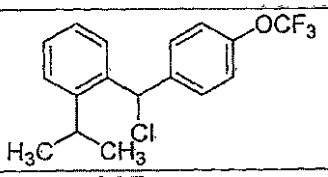
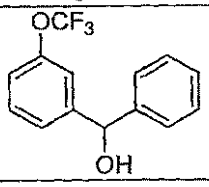
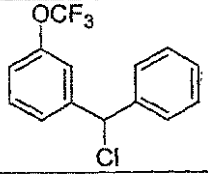
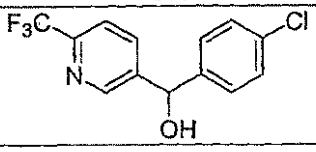
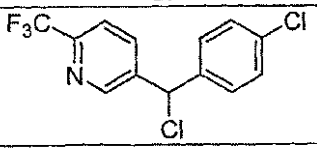
【０２８８】
【表１２－４】

80		
81		
82		
82.1		
82.2		
82.3		
82.4		
82.5		
82.6		
82.7		

【０２８９】
【表１２－５】

82.8		
82.9		
82.10		
82.11		
82.12		
82.30		
82.31		
82.32		
82.33		
82.34		

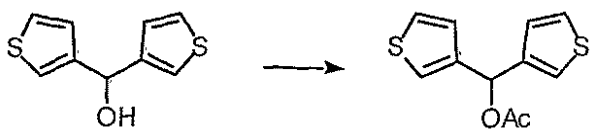
【０２９０】
【表１２－６】

82.35		
82.36		
82.37		
82.38		
82.39		
82.40		
82.41		
82.42		
82.43		

（調製用実施例８３）

【０２９１】

［化８１］



Ac_2O（１０２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３０３ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）をN_2のもと無水CH_2Cl_2（５ｍＬ）中のビス（３－チエニル）メタノールの攪拌溶

液に添加した。この混合物を、１６時間攪拌して、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に注ぎ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１０ｍＬ）で抽出した。この抽出物を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして、その溶媒をエバポレートした。この残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、７０ｍｇ（５８％）の固体を与えた。

【０２９２】

（調製実施例８４）

【０２９３】

［化８２］

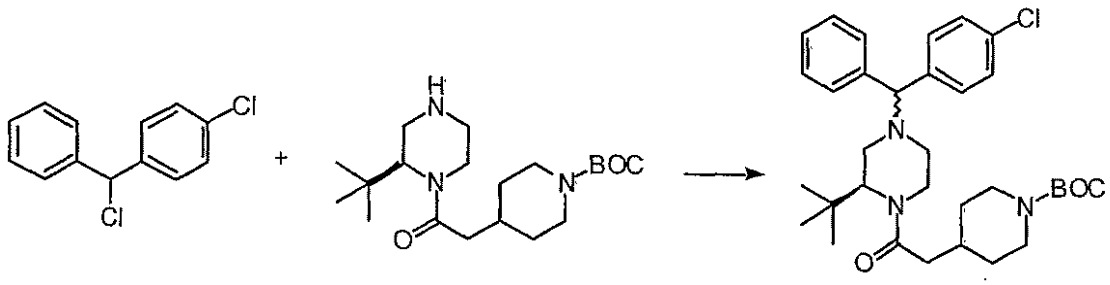
調製実施例８３に示したものと本質的に同じ手順によって、ビス（２－チエニル）メタノールを用いて、上記の化合物を調製した。

【０２９４】

（調製実施例８５）

【０２９５】

［化８３］



ＣＨ$_3$ＣＮ（２５ｍＬ）中の、調製実施例２６からの生成物（０．３５ｇ，０．９５ｍｍｏｌ）、４－クロロベンズヒドリルクロリド（０．２７ｍＬ、１．２当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（０．３３ｇ，２．５当量）およびＫＩ（０．０６３ｇ，４０ｍｏｌ％）の溶液を、加熱して２２時間に亘って還流させた。この反応混合物を冷却し、水で希釈し、そしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。この合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、６０：４０のヘキサン：ＥｔＯＡｃ混合物を溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（０．３２ｇ，５９％収量）。ＬＣＭＳ＝５６８。

【０２９６】

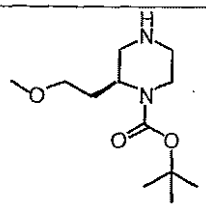
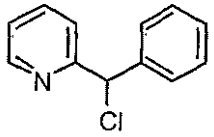
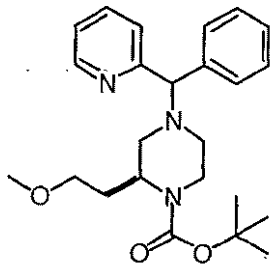
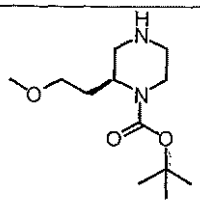
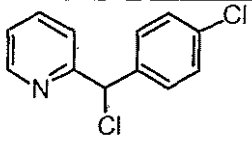
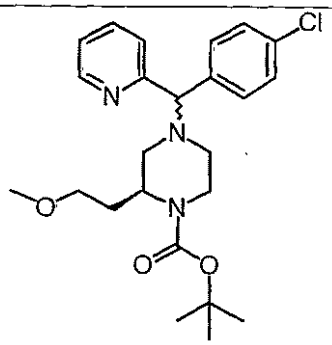
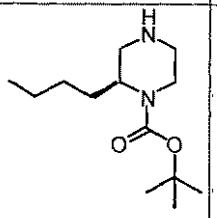
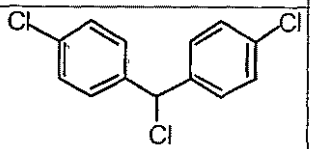
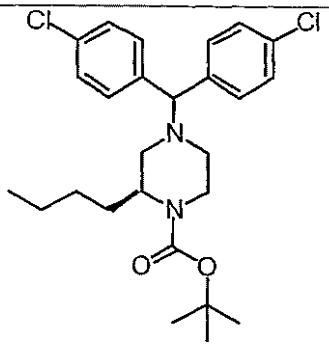
（調製実施例８６～１０６．２８Ｌ）

調製実施例８５において示したものと本質的に同じ手順によって、以下の表７の第２列におけるアミンおよび表７の第３列におけるクロリドを使用して、表７の第４列（ＣＭＰＤ）の化合物を、調製した。

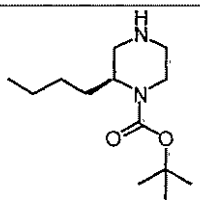
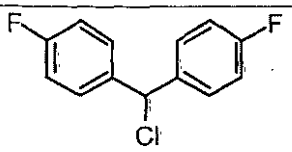
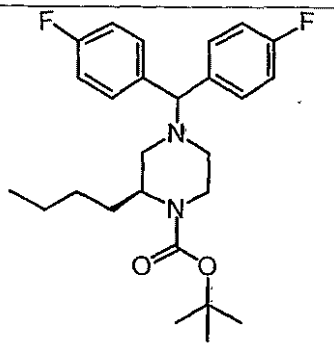
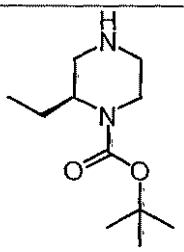
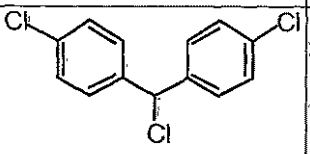
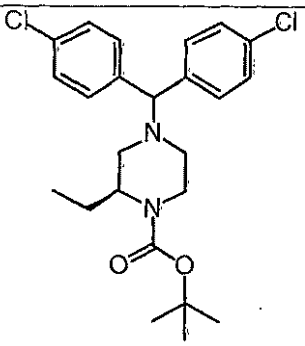
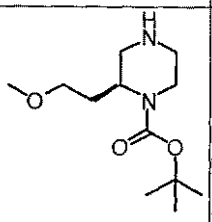
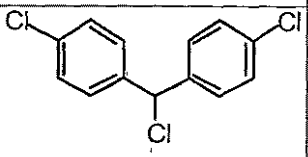
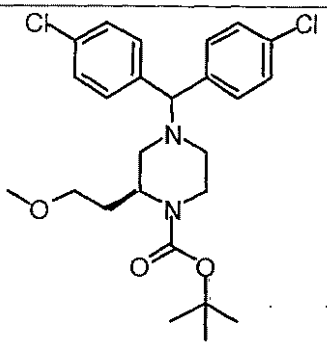
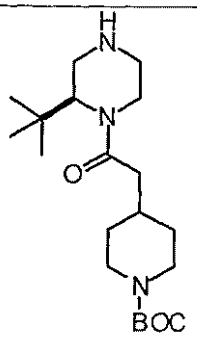
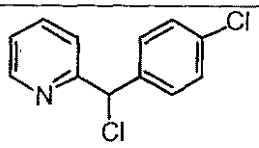
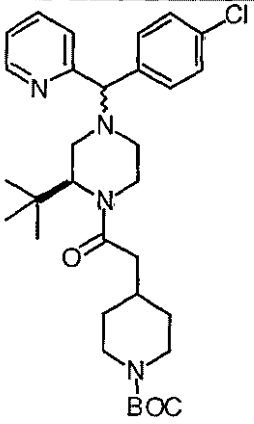
【０２９７】

【表１３－１】

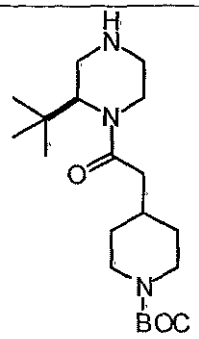
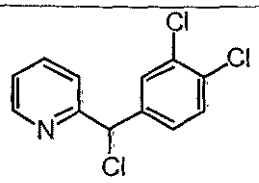
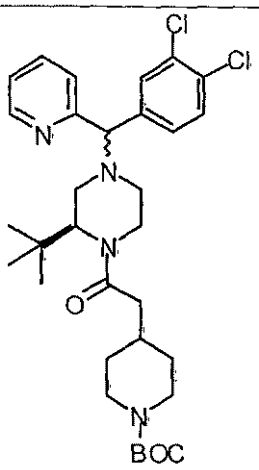
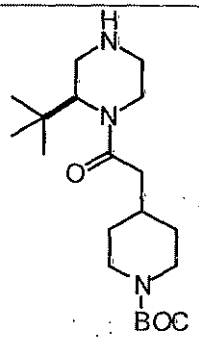
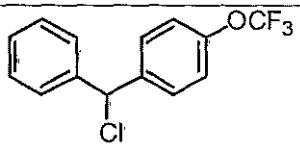
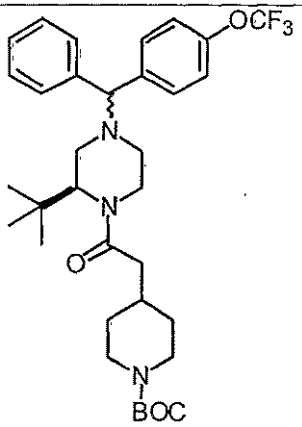
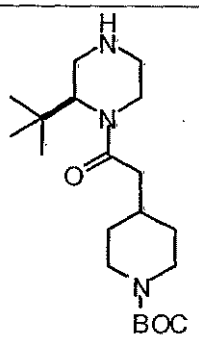
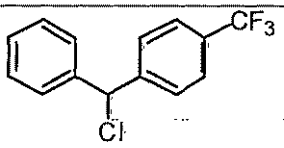
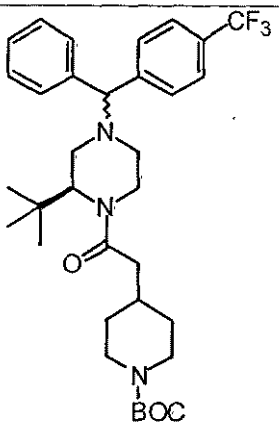
表7

調製実施例	第2列	第3列	第4列	CMPD
86				LCMS: MH^+ = 312
87				---
88				---

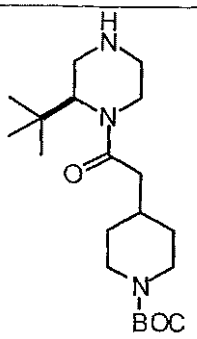
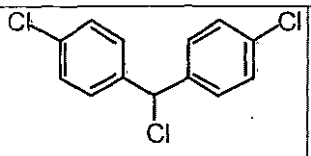
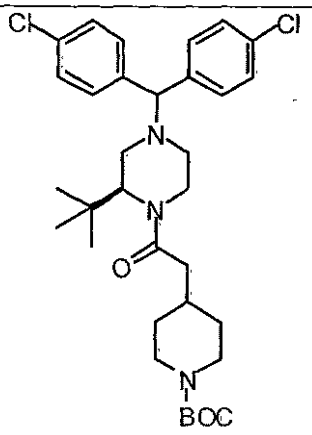
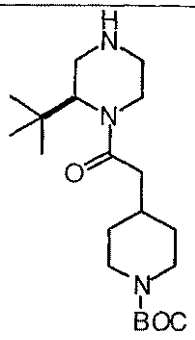
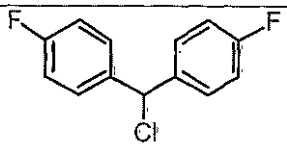
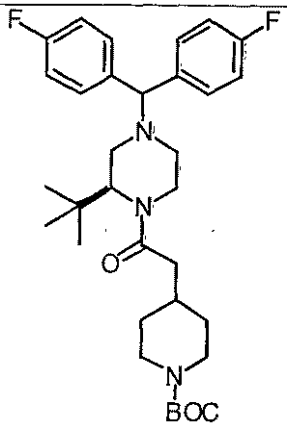
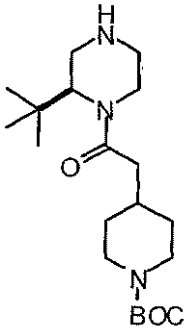
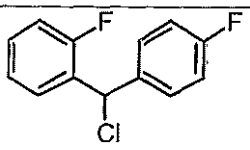
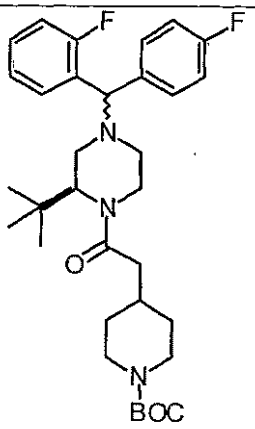
【０２９８】
【表１３－２】

89				FAB MS: MH^+ = 445
90				LCMS: MH^+ = 449
91				FAB MS: MH^+ = 479
92				LCMS: MH^+ = 569

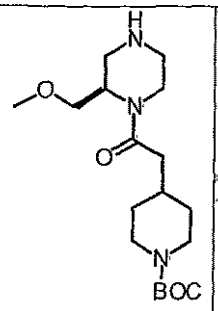
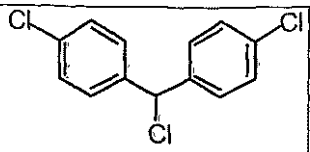
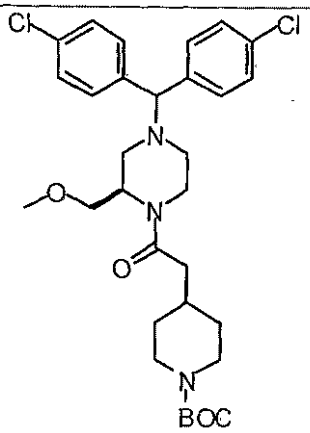
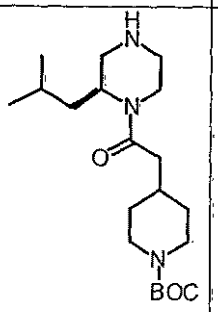
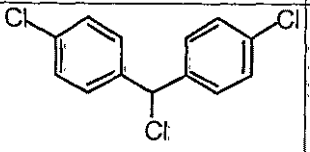
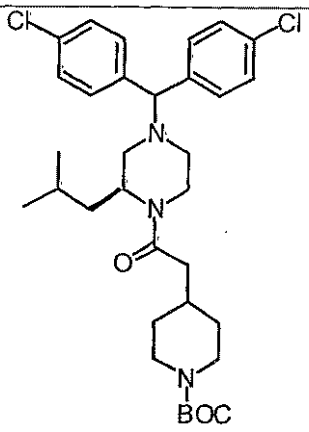
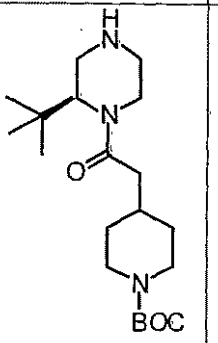
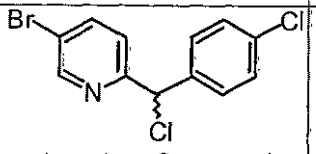
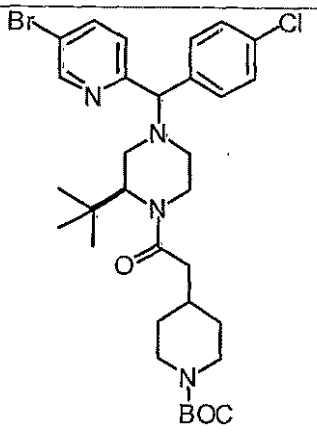
【０２９９】
【表１３－３】

93				---
94				LCMS: MH^+ = 618
95				LCMS: MH^+ = 602

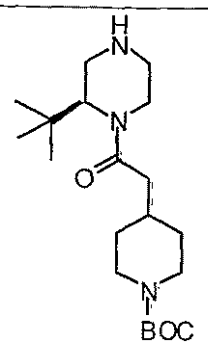
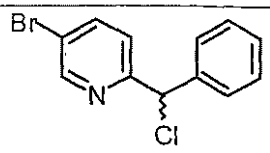
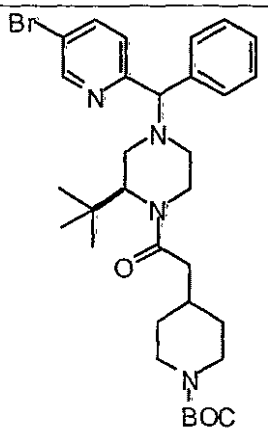
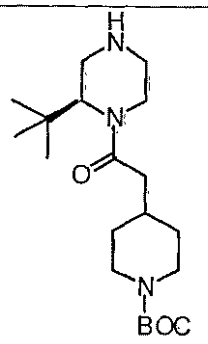
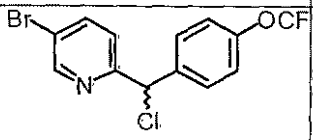
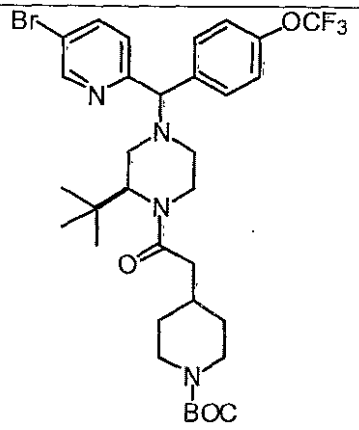
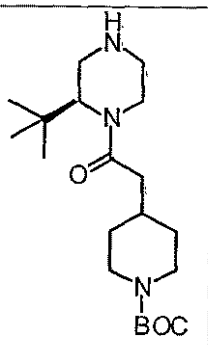
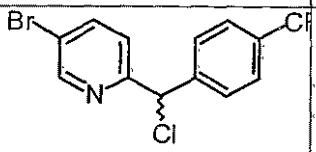
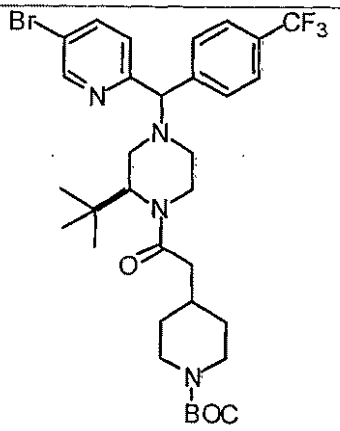
【０３００】
【表１３－４】

96				LCMS: MH^+ = 602
97				LCMS: MH^+= 570
98				LCMS: MH^+ = 570

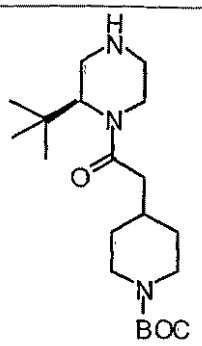
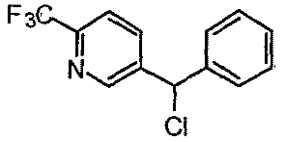
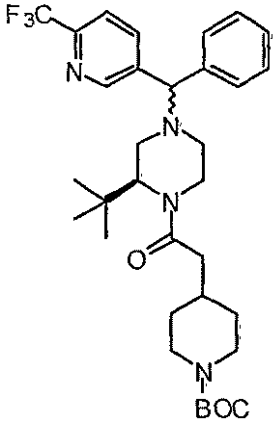
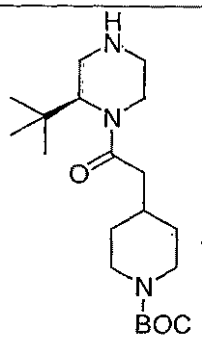
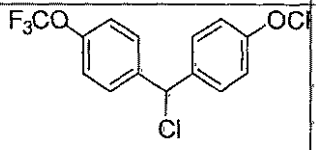
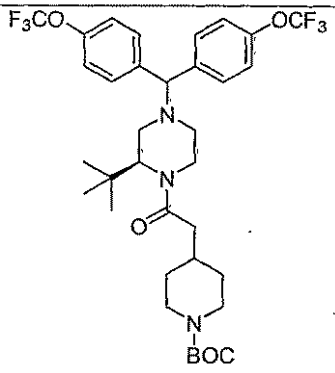
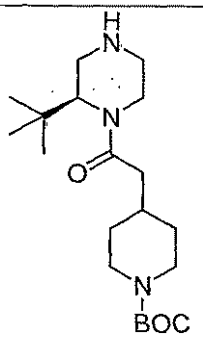
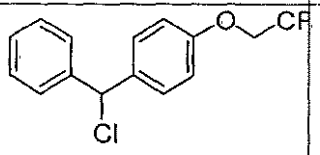
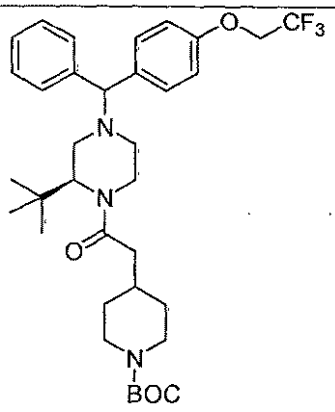
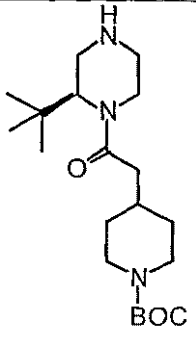
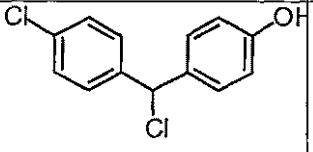
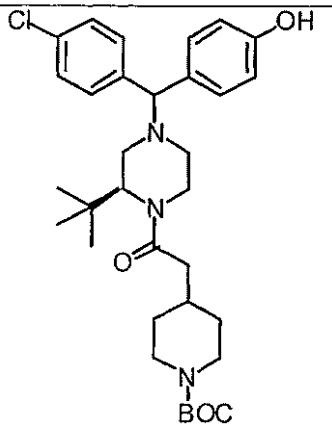
【０３０１】
【表１３－５】

99				LCMS: MH^+ = 590
100				LCMS: MH^+ = 602
101				LCMS: MH^+ = 647

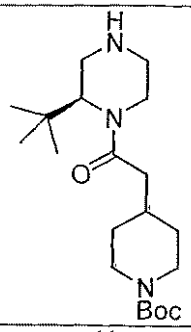
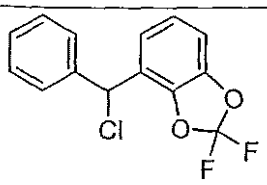
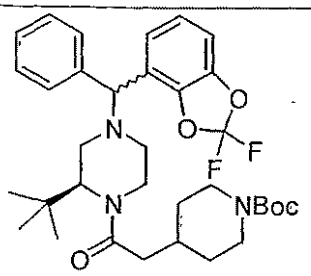
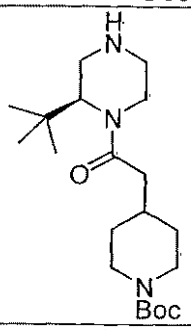
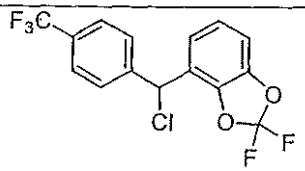
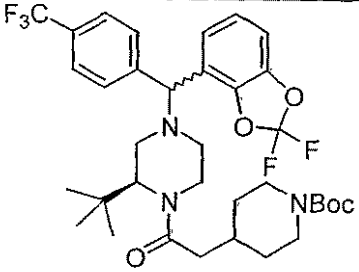
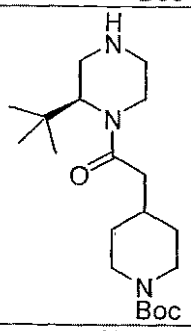
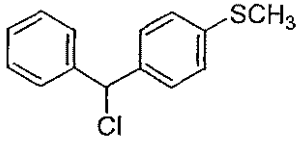
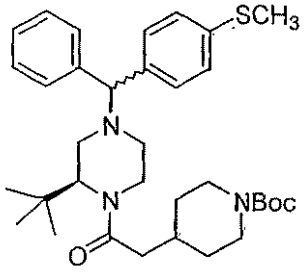
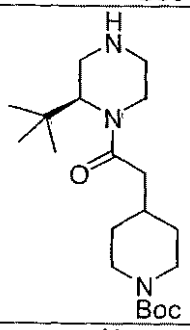
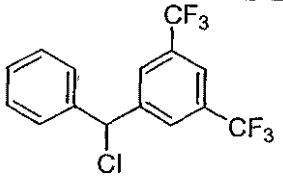
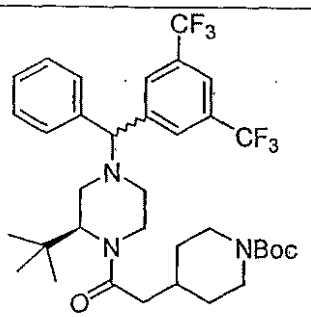
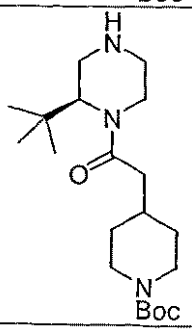
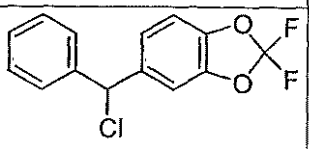
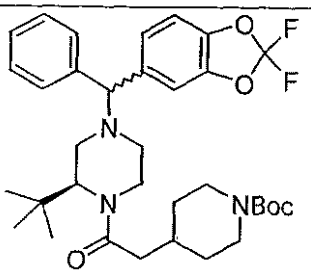
【０３０２】
【表１３－６】

102				LCMS: MH^+ = 613
103				LCMS: MH^+ = 697
104				LCMS: MH^+ = 681

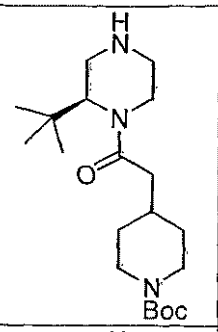
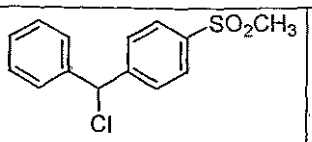
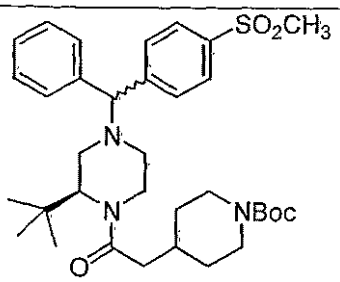
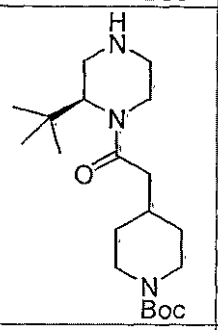
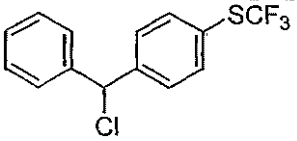
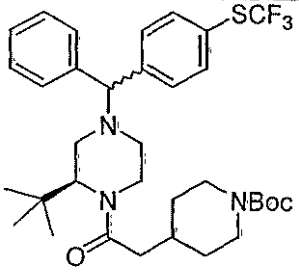
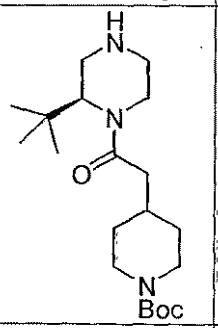
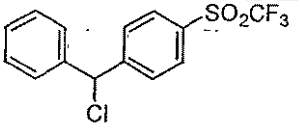
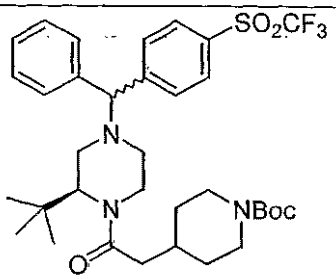
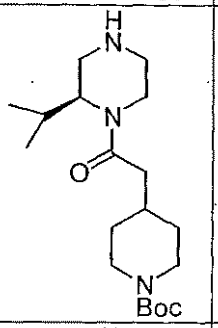
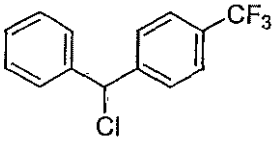
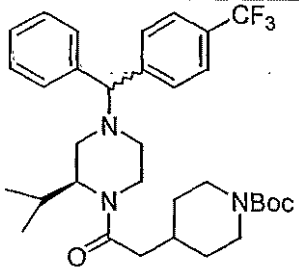
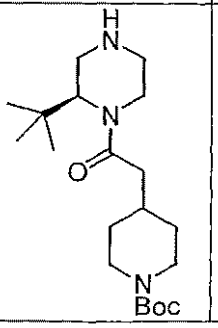
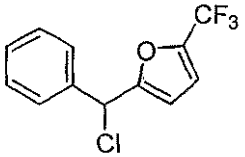
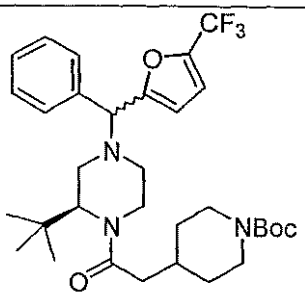
【０３０３】
【表１３－７】

105				----
105.1				LCMS: MH^+ = 702
105.2				LCMS: MH^+ = 632
106				LCMS: MH^+ = 584

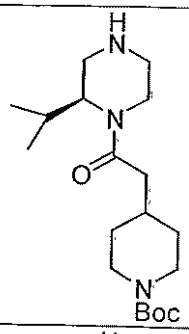
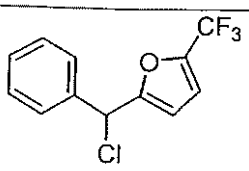
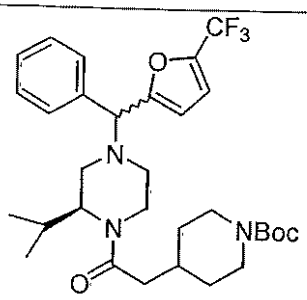
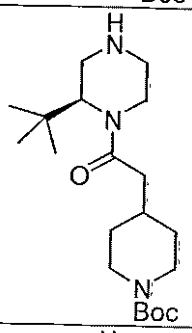
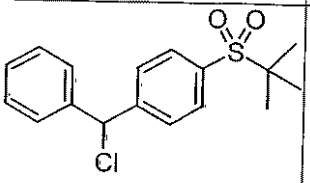
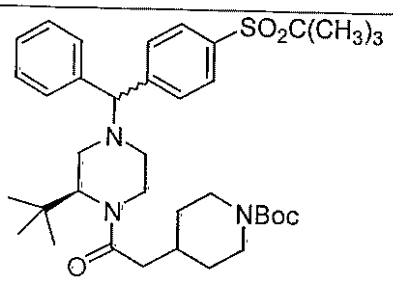
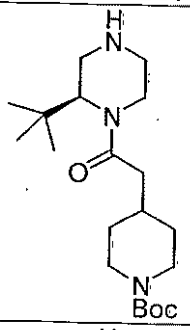
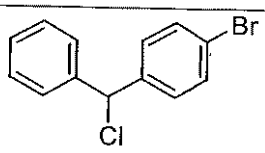
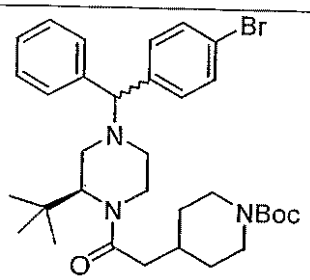
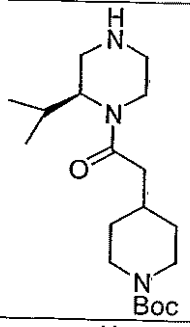
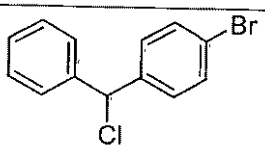
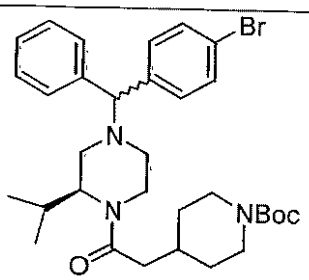
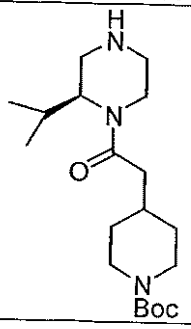
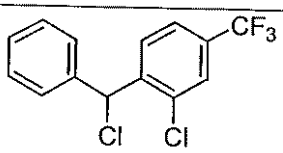
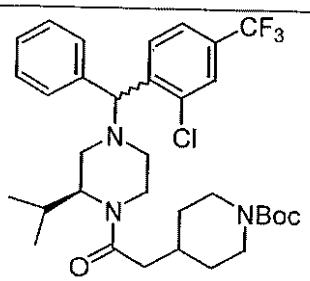
【０３０４】
【表１３－８】

106.1				
106.2				
106.3				
106.4				
106.5				

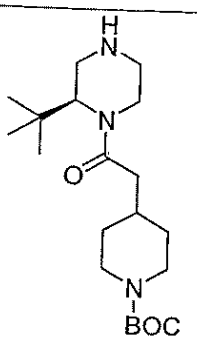
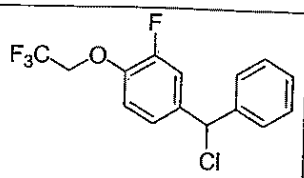
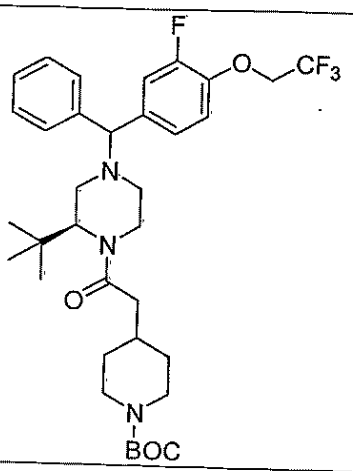
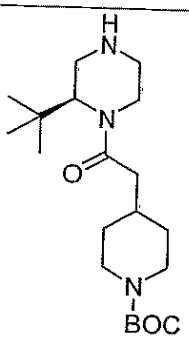
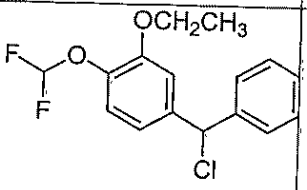
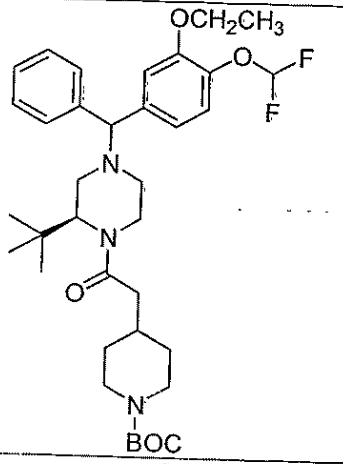
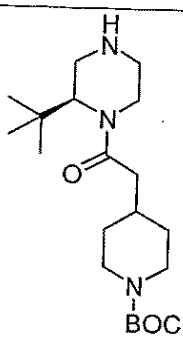
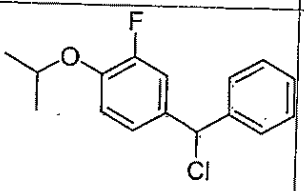
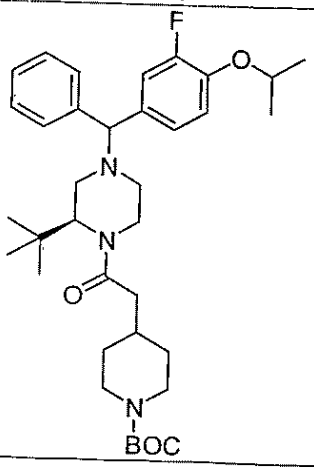
【０３０５】
【表１３－９】

106.6				
106.7				
106.8				
106.9				
106.10				

【０３０６】
【表１３－１０】

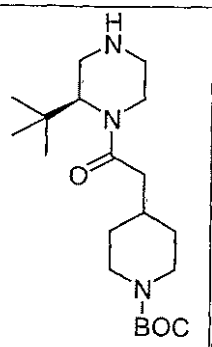
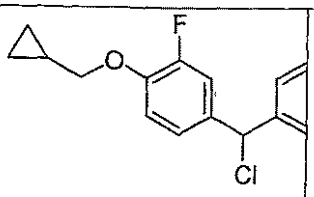
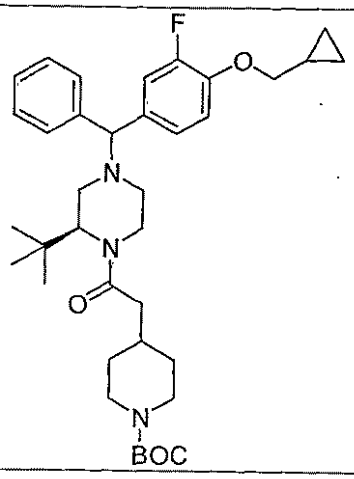
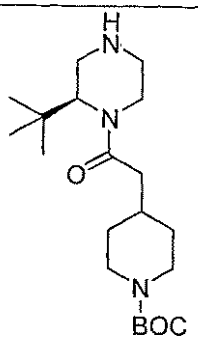
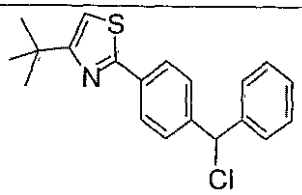
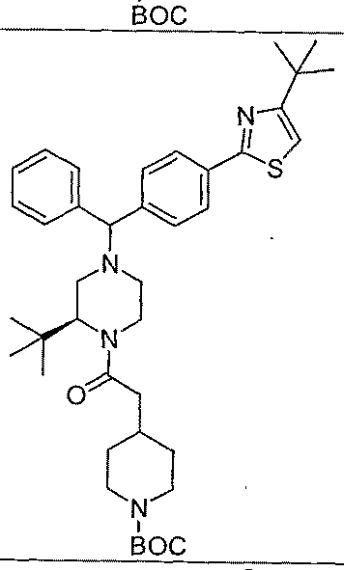
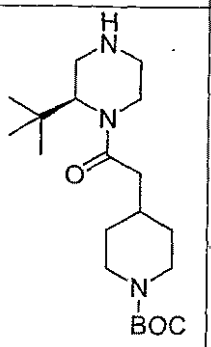
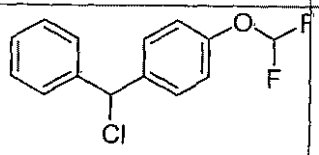
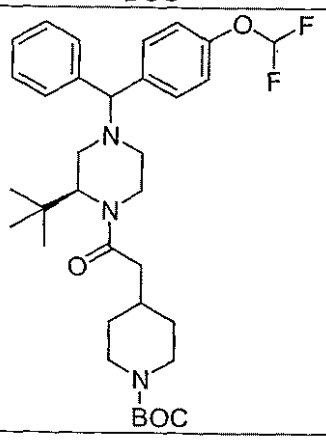
106. 11				
106. 12				
106. 13				
106. 14				
106. 15				

【０３０７】
【表１３－１１】

106.16				LCMS: MH^+= 650
106.17				LCMS: MH^+= 644
106.18				LCMS: MH^+= 610

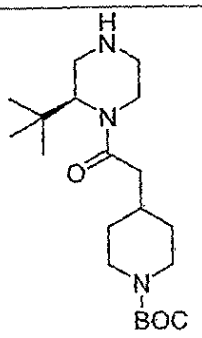
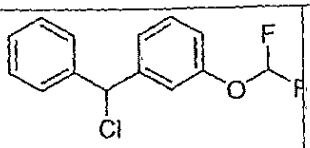
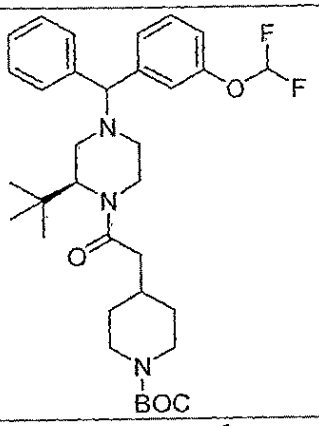
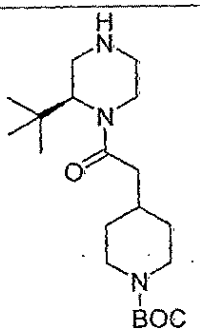
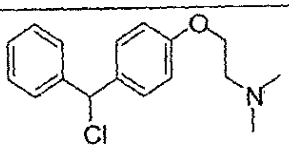
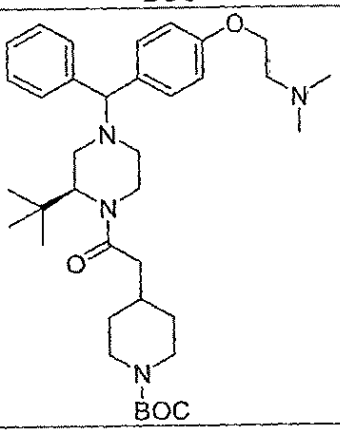
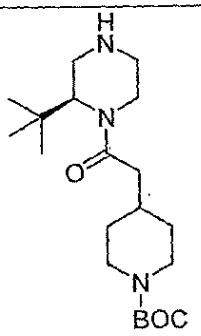
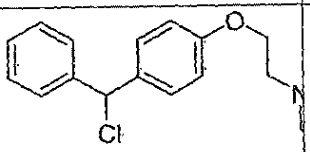
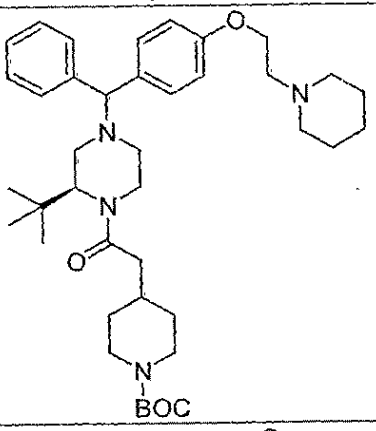
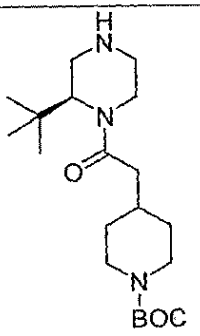
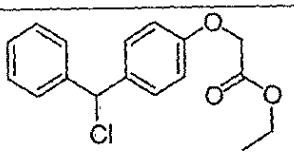
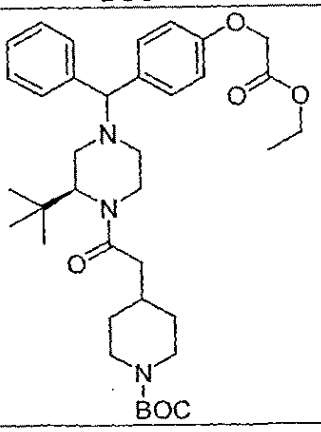
【０３０８】

【表１３－１２】

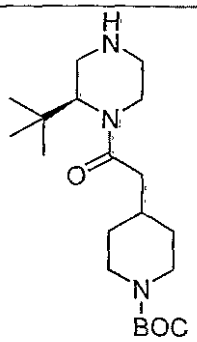
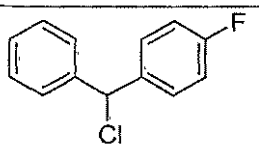
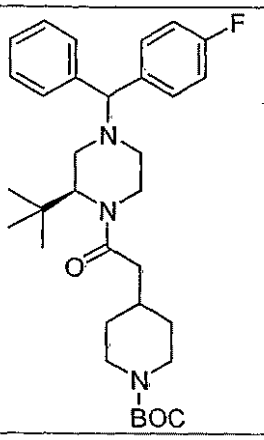
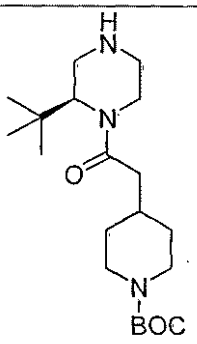
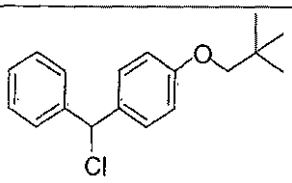
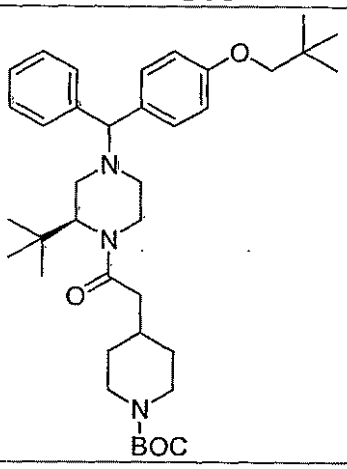
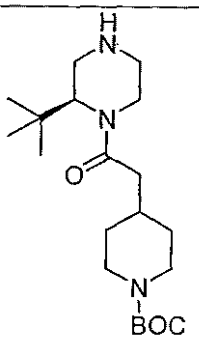
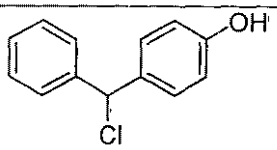
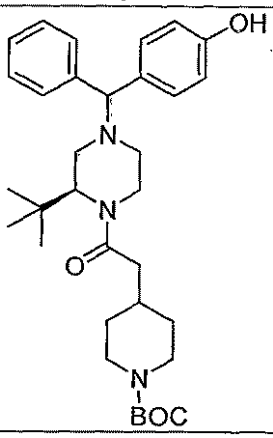
106.19				LCMS: MH^+= 622
106.20				LCMS: MH^+= 673
106.21				LCMS: MH^+= 600

【０３０９】

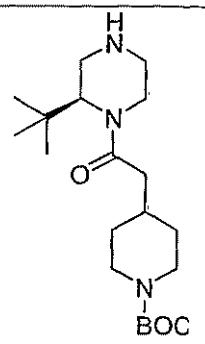
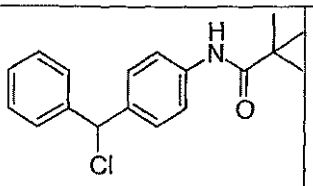
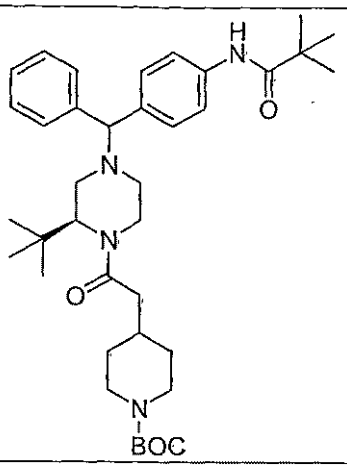
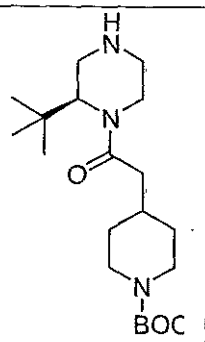
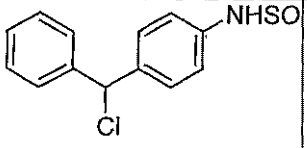
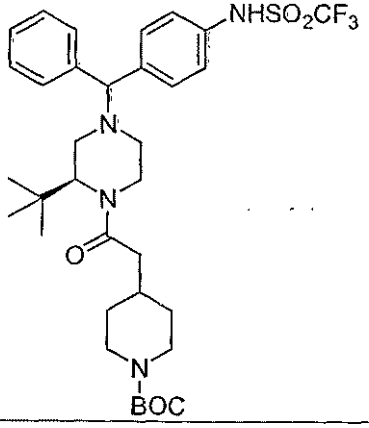
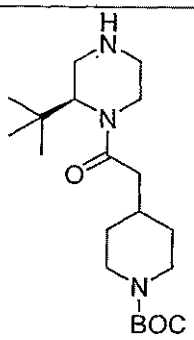
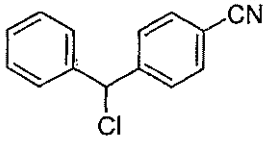
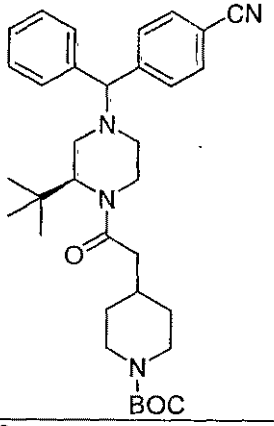
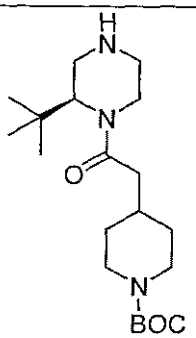
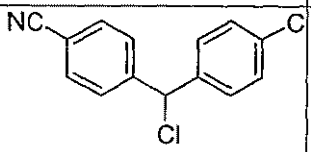
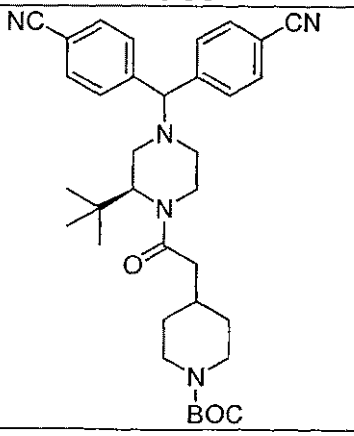
【表１３－１３】

106.22				LCMS: MH^+= 600
106.23				LCMS: MH^+= 621
106.24				LCMS: MH^+= 661
106.25				LCMS: MH^+= 636

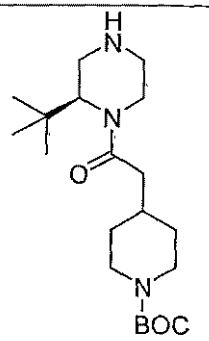
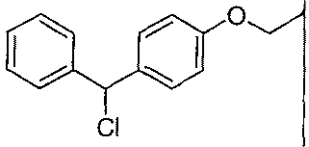
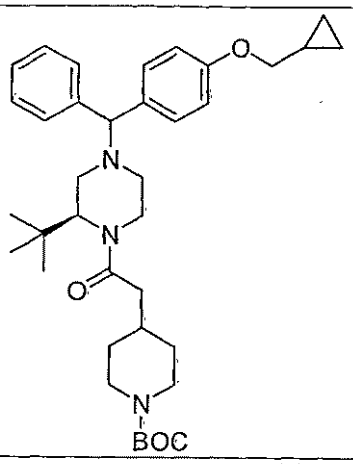
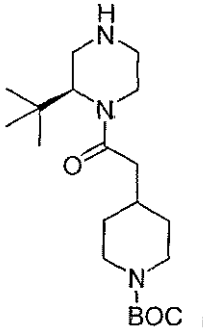
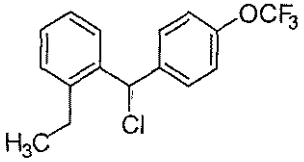
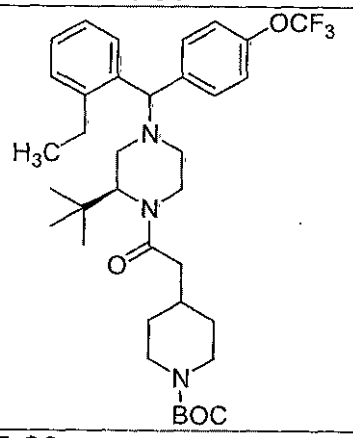
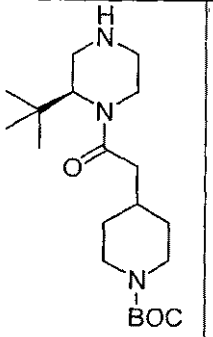
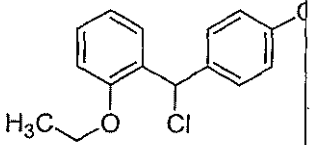
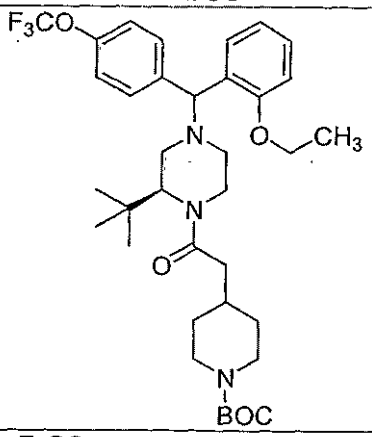
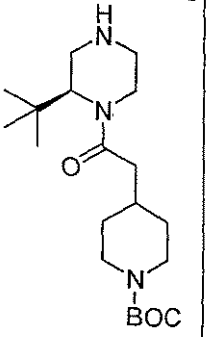
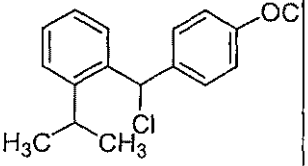
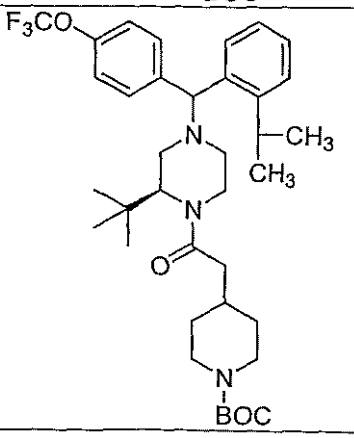
【０３１０】
【表１３－１４】

106. 26				LCMS: MH^+= 552
106. 27				LCMS: MH^+= 620
106. 28				LCMS: MH^+= 550

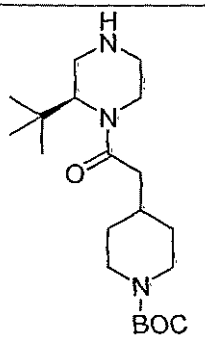
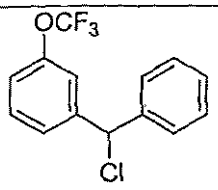
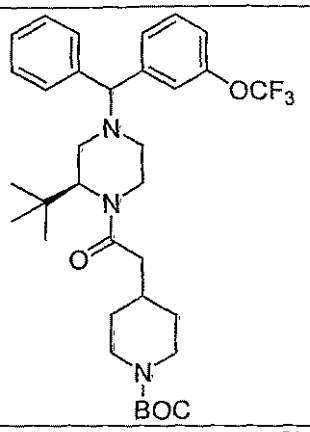
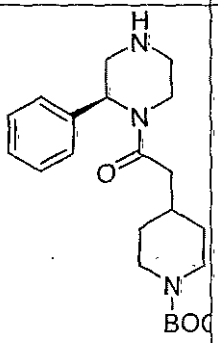
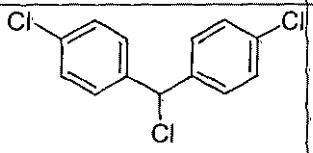
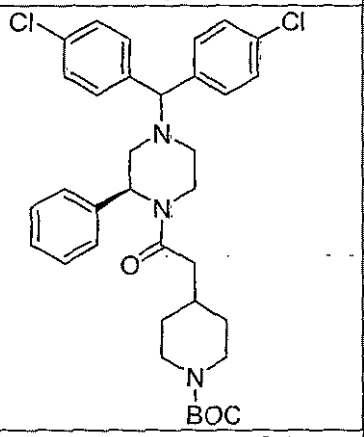
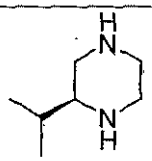
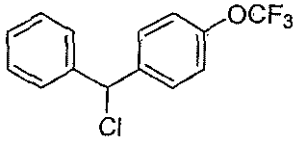
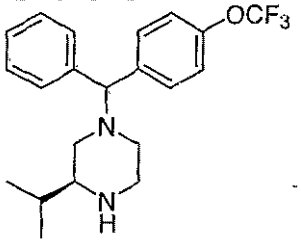
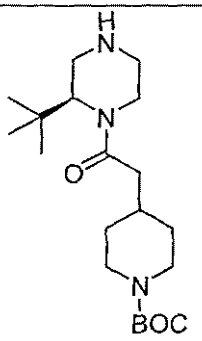
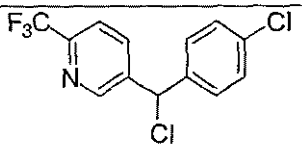
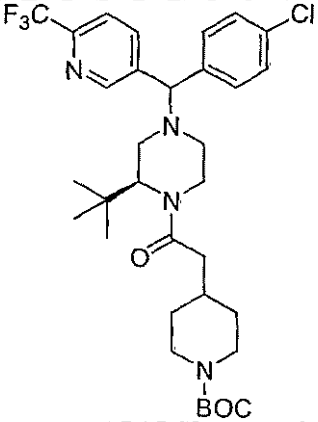
【０３１１】
【表１３－１５】

106. 28A				LCMS: MH^+= 633
106. 28B				LCMS: MH^+= 681
106. 28C				LCMS: MH^+= 559
106. 28D				LCMS: MH^+= 584

【０３１２】
【表１３－１６】

106. 28E				LCMS: MH^+= 604
106. 28F				LCMS: MH^+= 646
106. 28G				LCMS: MH^+= 662
106. 28H				LCMS: MH^+= 660

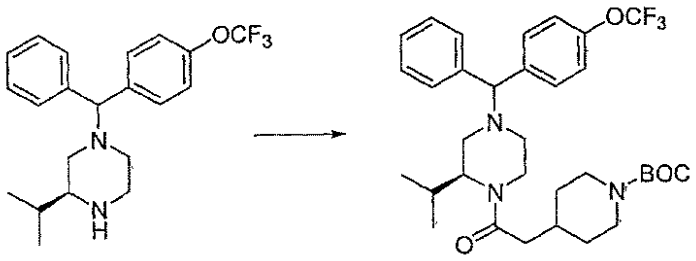
【０３１３】
【表１３－１７】

106. 28I				LCMS: MH^+= 618
106. 28				LCMS: MH^+= 622
106. 28K				LCMS: MH^+= 379
106. 28L				LCMS: MH^+= 637

（調製実施例１０６．２８Ｍ）

【０３１４】

［化８４］



調製実施例１０６．２８Ｋから得た生成物を単に置換して、調製実施例２１で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（収率５４％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝６０４。

【０３１５】

（調製実施例１０６．２９および１０６．３０）

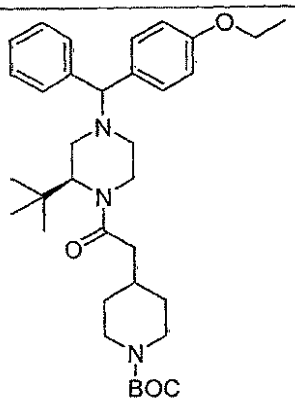
調製実施例１０６．２８で調製した化合物および表７．１の２欄のヨウ化物を単に置換して、調製実施例５５．１１で示した手順とほぼ同じ手順により、表７．１の３欄で示した化合物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０３１６】

（表７．１）

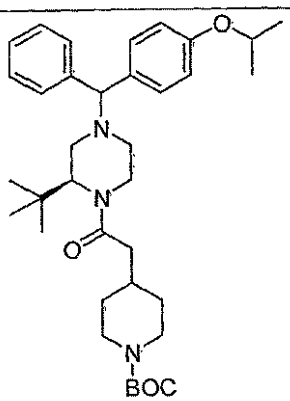
【０３１７】

【表１４－１】

調製実施例	２欄	３欄	CMPD
106.29	ヨウ化エチル		LCMS: MH^+=578

【０３１８】

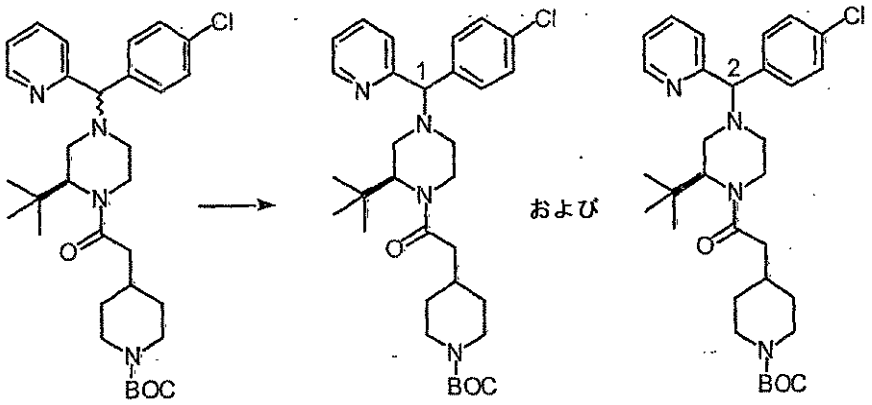
【表１４－２】

106.30	ヨウ化イソプロピル		LCMS:MH^+ =592

（調製実施例１０７および１０８）

【０３１９】

［化８５］



調製実施例９２から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：

調製実施例１０７（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝５６９。

【０３２０】

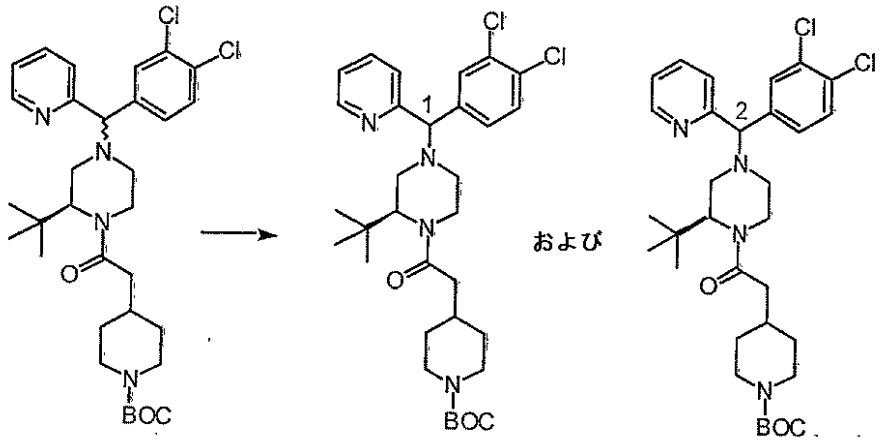
調製実施例１０８（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝５６９。

【０３２１】

（調製実施例１０９および１１０）

【０３２２】

［化８６］



フラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ＥｔＯＡｃ中の１０％ヘキサン溶液を使用する）により、調製実施例９３から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：

調製実施例１０９（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。

【０３２３】

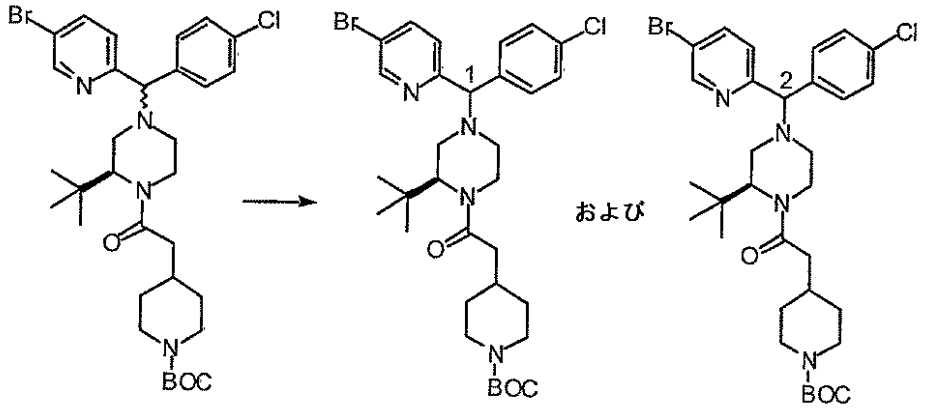
調製実施例１１０（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。

【０３２４】

（調製実施例１１１および１１２）

【０３２５】

［化８７］



ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡを使用する）を使用して、調製実施例１０１から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：
調製実施例１１１（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６４７。

【０３２６】

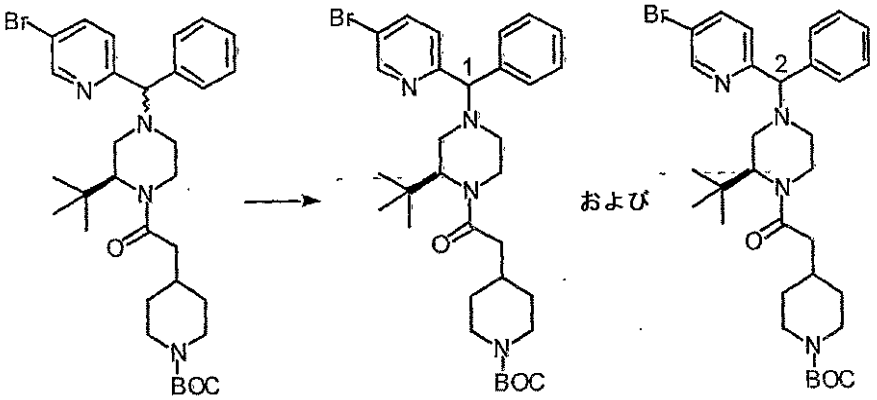
調製実施例１１２（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６４７。

【０３２７】

（調製実施例１１３および１１４）

【０３２８】

［化８８］



ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡを使用する）を使用して、調製実施例１０２から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：
調製実施例１１３（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６１３。

【０３２９】

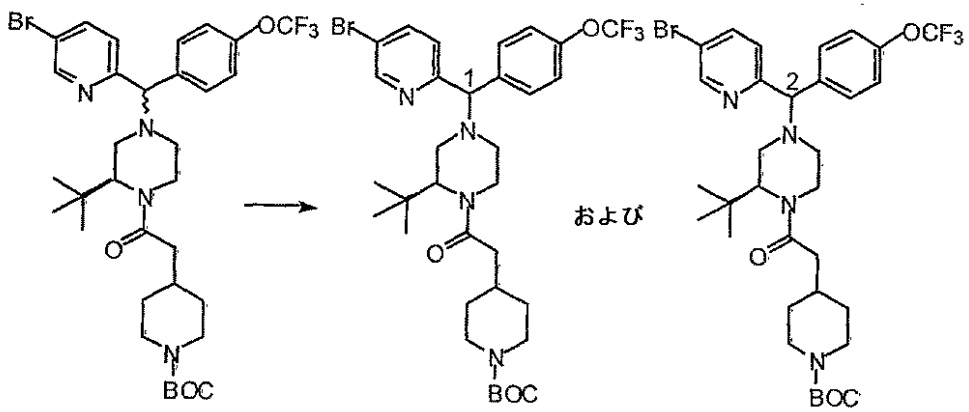
調製実施例１１４（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６１３。

【０３３０】

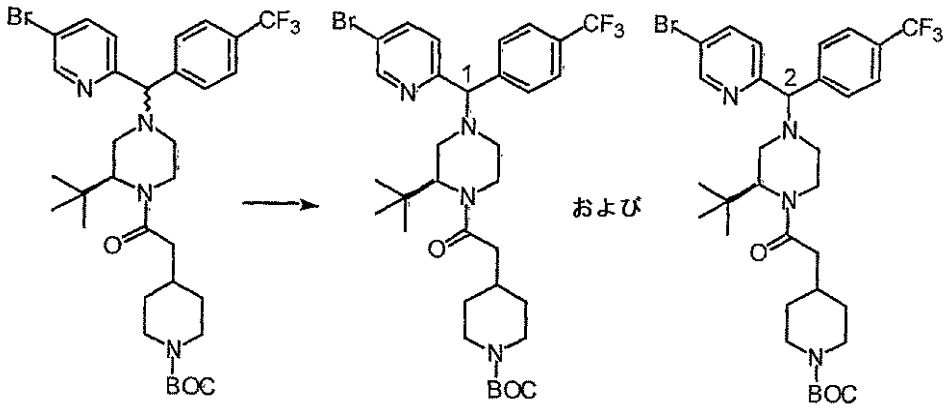
（調製実施例１１５および１１６）

【０３３１】

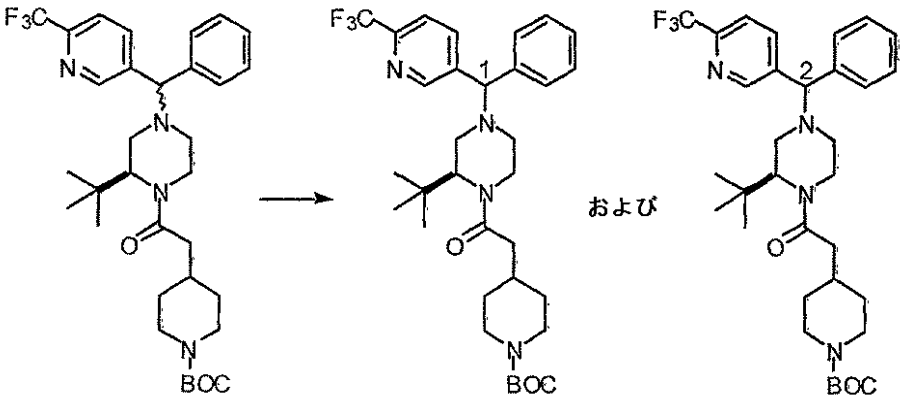
［化８９］



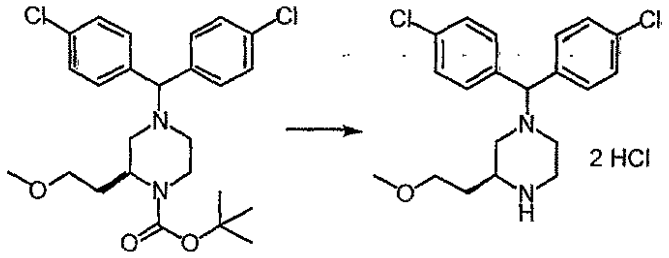
ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡを使用する）を使用して、調製実施例１０３から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：
調製実施例１１５（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６９７。
【０３３２】
調製実施例１１６（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６９７。
【０３３３】
（調製実施例１１７および１１８）
【０３３４】
［化９０］



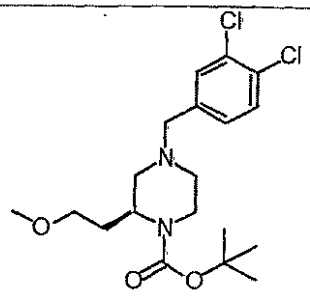
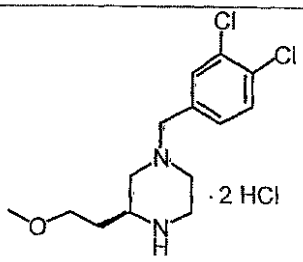
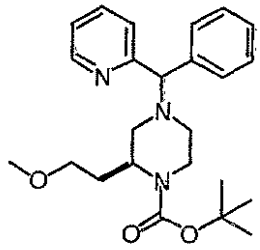
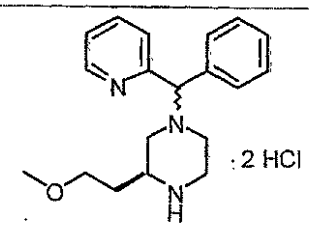
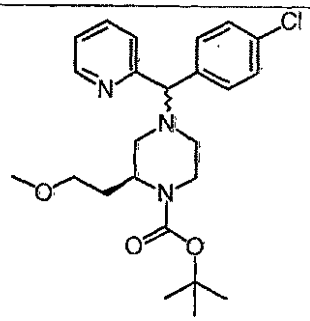
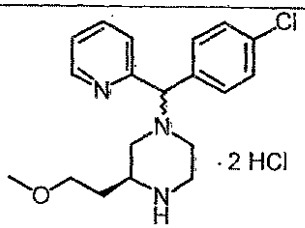
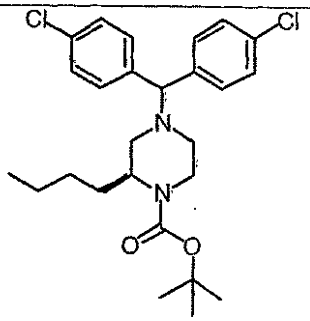
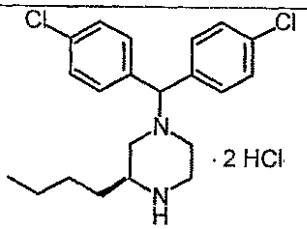
ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡを使用する）を使用して、調製実施例１０４から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：
調製実施例１１７（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６８１。
【０３３５】
調製実施例１１８（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６８１。
【０３３６】
（調製実施例１１９および１２０）
【０３３７】
［化９１］



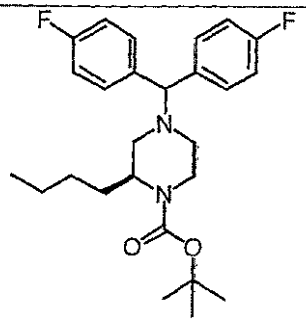
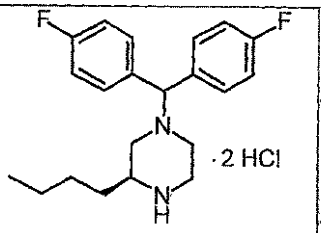
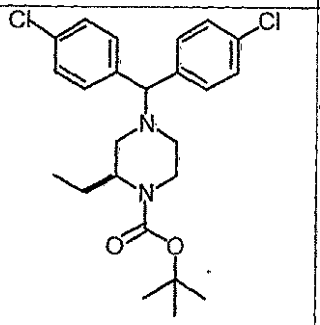
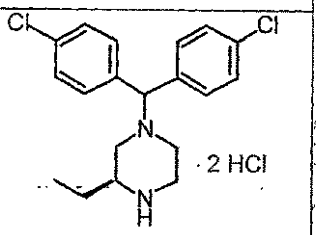
ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡを使用する）を使用して、調製実施例１０５から得た生成物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：
調製実施例１１９（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。
【０３３８】
調製実施例１２０（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。
【０３３９】
（調製実施例１２４）
【０３４０】
［化９２］



調製実施例９１から得た生成物（０．２８ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を、室温で、４Ｍ　ＨＣｌ中にて、１時間攪拌した。得られた溶液を減圧下にて濃縮し、さらに精製することなく使用した。
【０３４１】
（調製実施例１２５～１３０）
表９、２欄で示した化合物を使用して、調製実施例１２４で示した手順とほぼ同じ手順により、表９、３欄の化合物を調製した。
【０３４２】
（表９）
【０３４３】
【表１５－１】

調製実施例	2欄	3欄
125		
126		
127		
128		

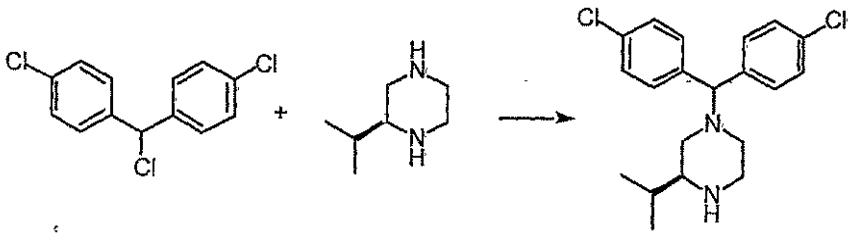
【０３４４】
【表１５－２】

129		
130		

（調製実施例１３４）

【０３４５】

［化９３］



調製実施例５７から得た生成物（２．１３ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、調製実施例６から得た生成物（１．０ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（０．２３ｇ、２０ｍｏｌ％）のCH_3CN（５０ｍＬ）溶液を、一晩加熱し還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中のＭｅＯＨ中の５％（１０％NH_4OH）溶液を使用する）で精製して、固形物を得た（１．８ｇ、収率６４％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝３６３。

【０３４６】

（調製実施例１３５～１４４．１０）

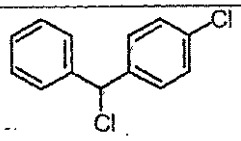
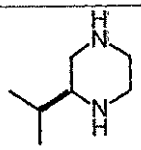
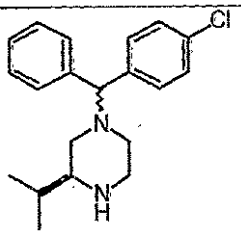
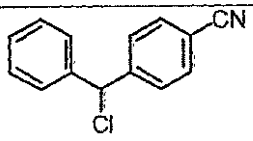
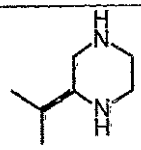
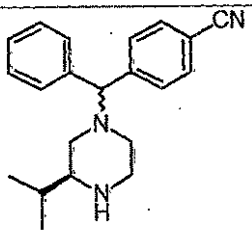
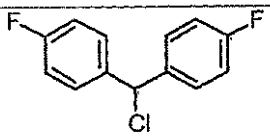
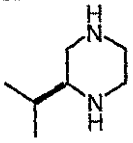
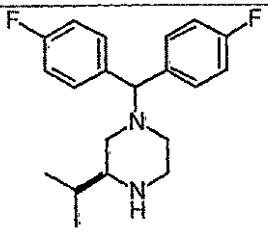
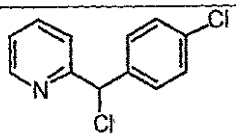
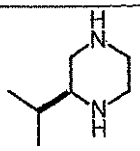
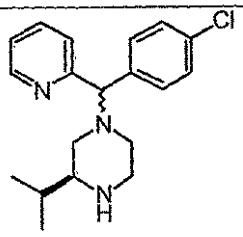
表１０の２欄で示した塩化物および表１０の３欄で示したアミンを使用して、調製実施例１３４で示した手順とほぼ同じ手順により、表１０の４欄の生成物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０３４７】

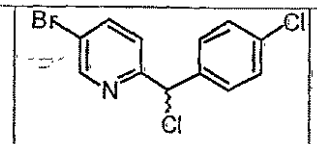
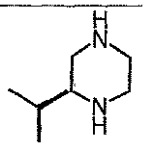
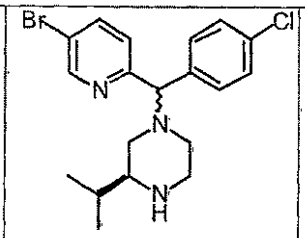
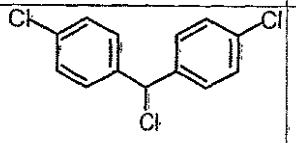
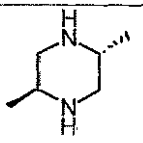
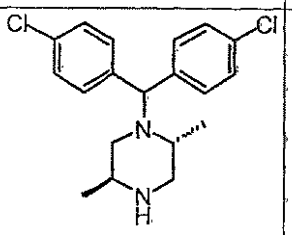
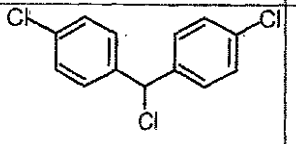
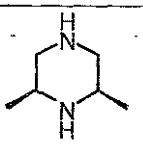
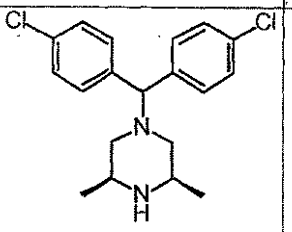
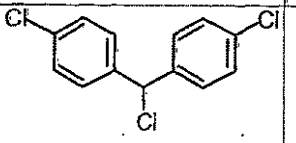
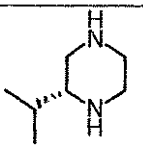
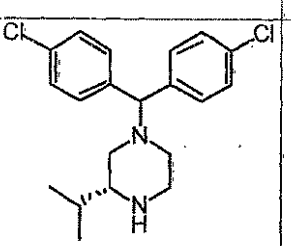
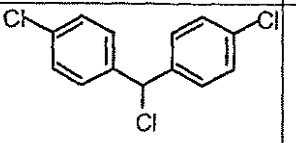
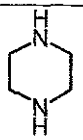
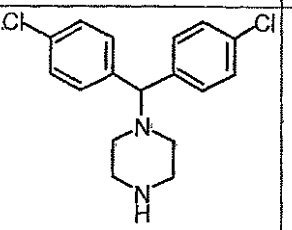
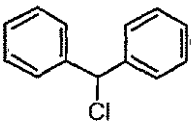
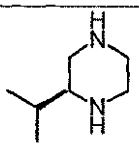
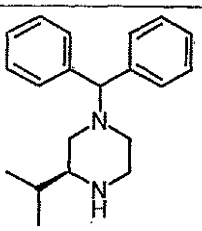
（表１０）

【０３４８】

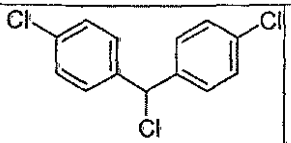
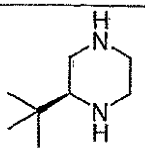
【表１６－１】

調製 実施例	2欄	3欄	4欄	CMPD
135				---
136				LCMS: MH^+ = 320
137				LCMS: MH^+ = 331
138				LCMS: MH^+ = 330

【０３４９】
【表１６－２】

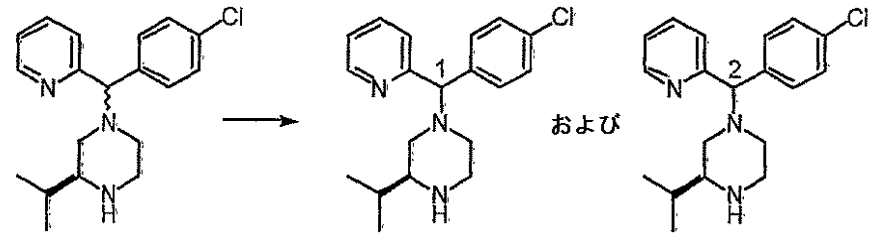
139				LCMS: $MH^+ = 408$
140				LCMS: $MH^+ = 349$
141				LCMS: $MH^+ = 349$
142				LCMS: $MH^+ = 363$
143				FABMS: $MH^+ = 321$
144				LCMS: $MH^+ = 295$

【０３５０】
【表１６－３】

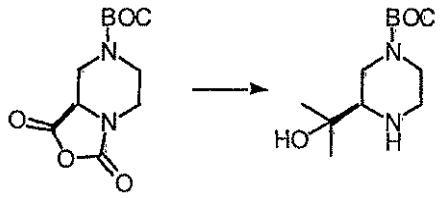
144.10			LCMS: MH^+=377	

（調製実施例１４５および１４６）
【０３５１】

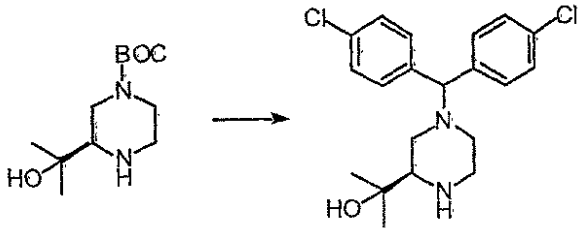
［化９４］



調製実施例１３８からの生成物のジアステレオマーの混合物を、CH_2Cl_2中５％（ＭｅＯＨ中１０％NH_4OH）を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって分離することによって、生成物を調製した：
調製実施例１４５（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝３３０。
【０３５２】
調製実施例１４６（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝３３０。
【０３５３】
（調製実施例１４９）
（工程Ａ）
【０３５４】
［化９５］



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の無水物（１．５ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、－１０℃で、ＭｅＭｇＢｒ（５．８５ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、３．０当量）を添加した。得られた溶液を－１０℃で１時間攪拌し、室温に温め、そして１時間攪拌した。この反応混合物を、飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物を、CH_2Cl_2中１０％　ＭｅＯＨ溶液を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（０．２０ｇ、１４％収率）。ＬＣＭＳ：MH^+＝２４５。
【０３５５】
（工程Ｂ）
【０３５６】
［化９６］



調製実施例１４９の工程Ａからの生成物を、ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（４．０ｍＬ）中で室温で１０分間攪拌し、そしてこの反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、そして調製実施例３０からの生成物（０．２４ｇ、１．２当量）、K_2CO_3（０．９１ｇ、８当量）およびＫＩ（０．０５４ｇ、４０ｍｏｌ％）を添加した。得られた溶液を一晩加熱還流した。この反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物を、CH_2Cl_2中１０％の（ＭｅＯＨ中１０％

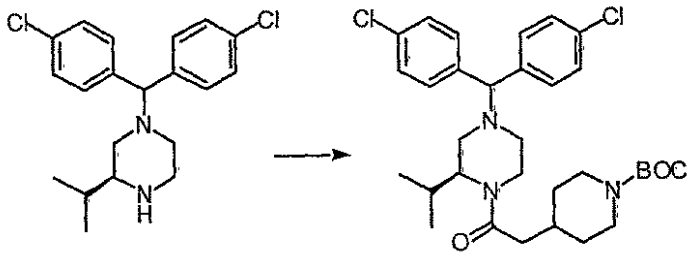
ＮＨ$_4$ＯＨ）を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（０．２０ｇ、収率６５％）。ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝３７９。

【０３５７】

（調製実施例１５０）

【０３５８】

［化９７］



調製実施例１３４からの生成物（０．５ｇ、１．２当量）、Ｎ－Ｂｏｃ－４－ピペラジン酢酸（０．２８ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ＤＥＣ（０．２８ｇ、１．３当量）、ＯＨＢｔ（０．２０ｇ、１．３当量）およびＮＭＭ（９０．３１ｍＬ、２．５当量）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中室温で３日間攪拌した。この反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$に注ぎ、そしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。

【０３５９】

粗製生成物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中５％の（ＭｅＯＨ中１０％　ＮＨ$_4$ＯＨ）を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、固形物を得た（０．５７ｇ、８５％収率）。ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝５８８。

【０３６０】

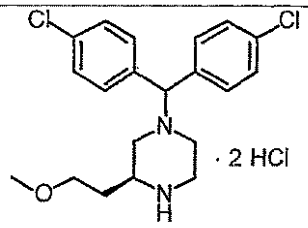
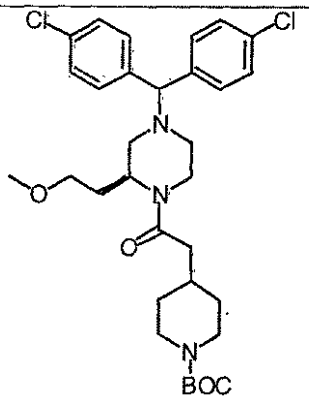
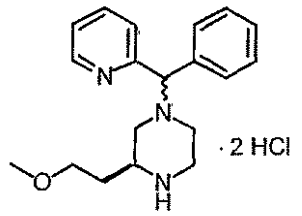
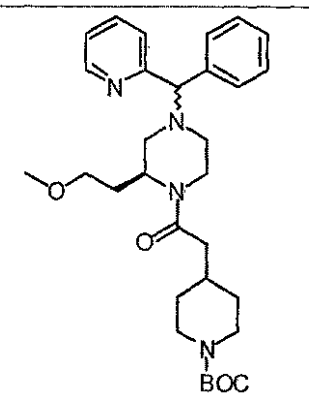
（調製実施例１５１～１７２）

調製実施例１５０に記載の手順とほぼ同じ手順により、表１１の欄２に示されるような化合物を使用して、表１１の欄３における生成物を調製した：

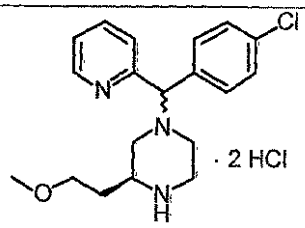
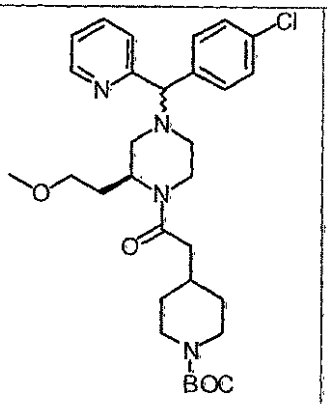
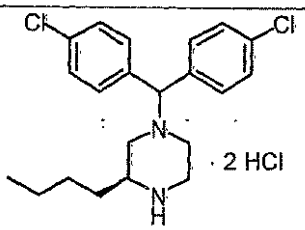
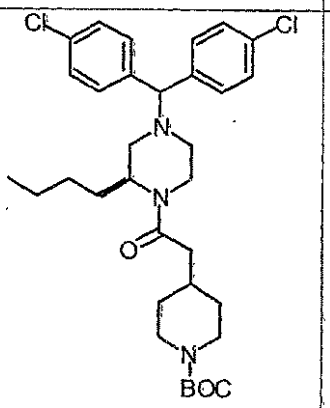
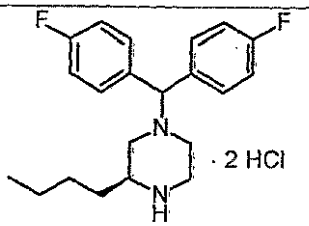
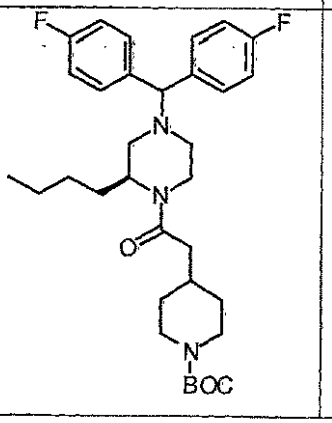
（表１１）

【０３６１】

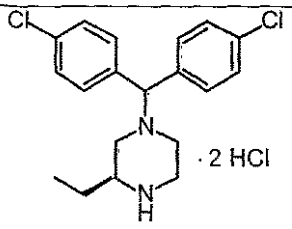
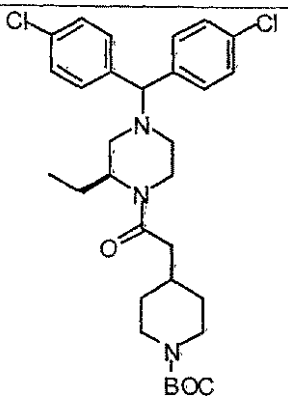
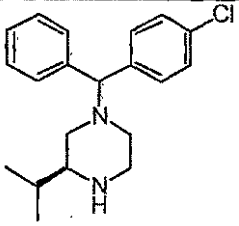
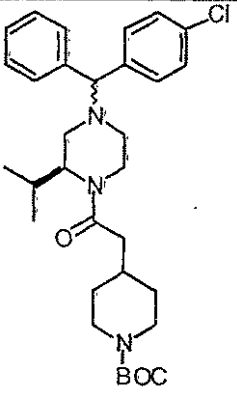
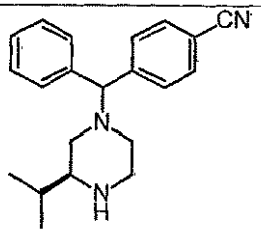
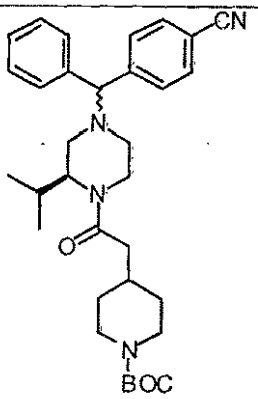
【表１７－１】

調製実施例	2欄	3欄	CMPD
151			---
152			LCMS: $MH^+ = 537$

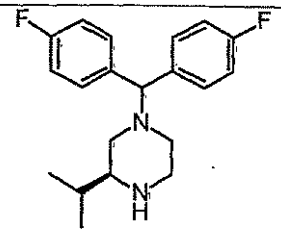
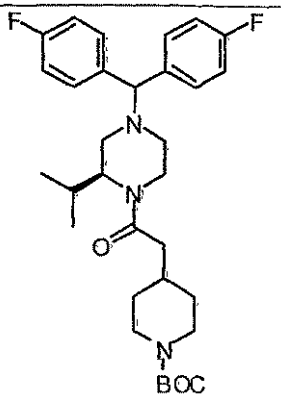
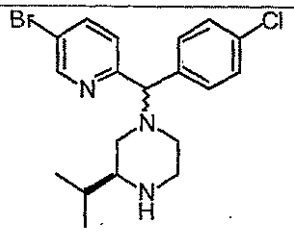
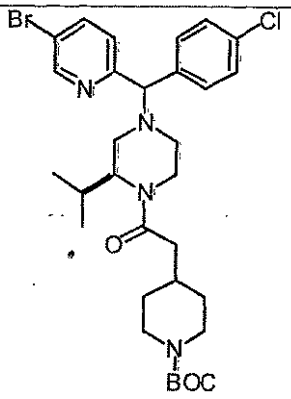
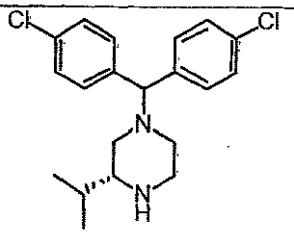
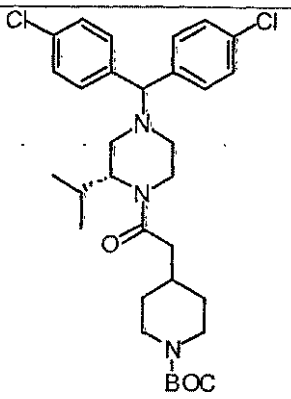
【０３６２】
【表１７－２】

153			LCMS: $MH^+ = 571$
154			FABMS: $MH^+ = 602$
155			FABMS: $MH^+ = 570$

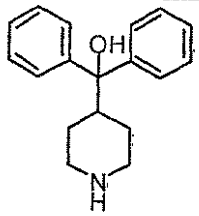
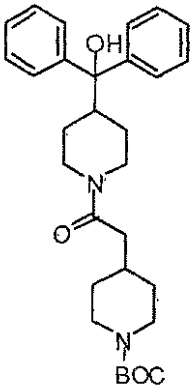
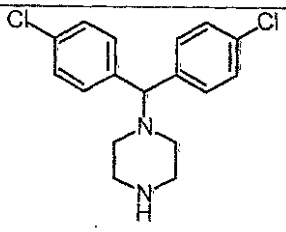
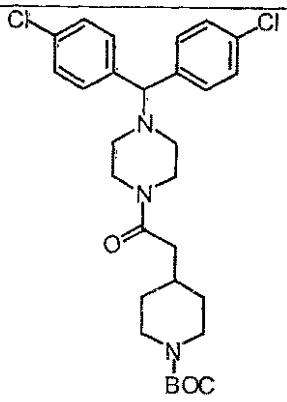
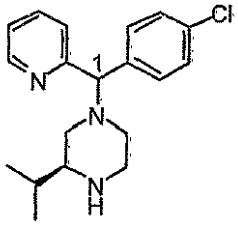
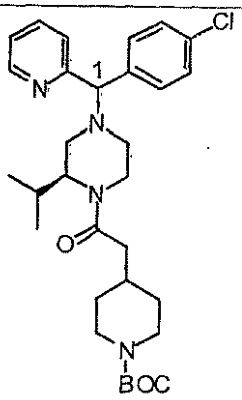
【０３６３】
【表１７－３】

156			LCMS: $MH^+ = 574$
157			LCMS: $MH^+ = 554$
158			LCMS: $MH^+ = 545$

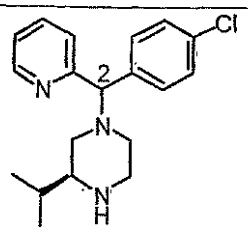
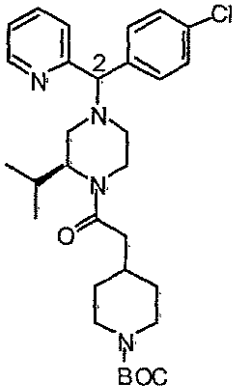
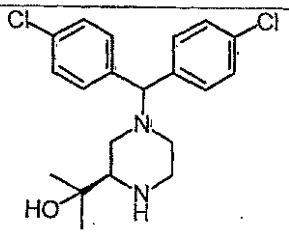
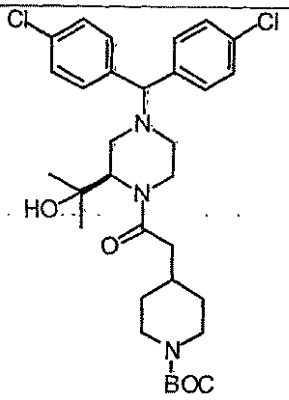
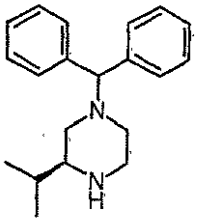
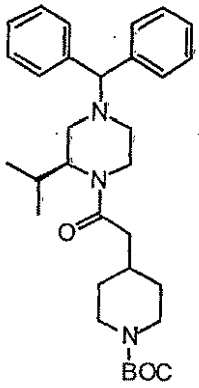
【０３６４】
【表１７－４】

159			LCMS: $MH^+ = 556$
160			LCMS: $MH^+ = 633$
161			LCMS: $MH^+ = 588$

【０３６５】
【表１７－５】

162			FABMS: MH^+ = 493
163			FABMS: MH^+ = 546
164			LCMS: MH^+ = 555

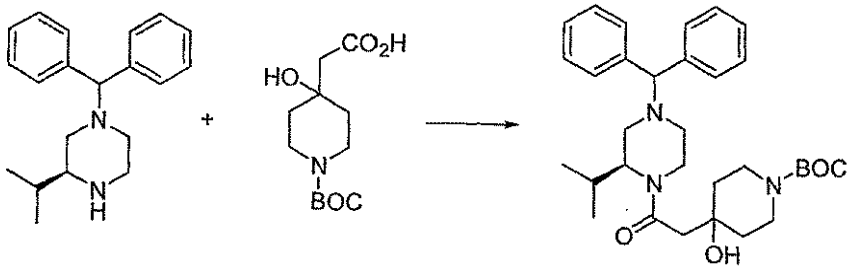
【０３６６】
【表１７－６】

165			LCMS: $MH^+ = 555$
171			LCMS: $MH^+ = 604$
172			LCMS: MH+ = 520

（調製実施例１７２．１０）

【０３６７】

［化９８］



調製実施例１４４で調製した化合物（０．１６ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）および調製実施例１８．１１で調製した化合物（０．１７ｇ、１．２当量）を単に置換して、調製実施例１５０で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（０．１１ｇ、収率３１％）。ＬＣＭＳ：MH^+ ＝５３６。

【０３６８】

（調製実施例１７３および１７４）

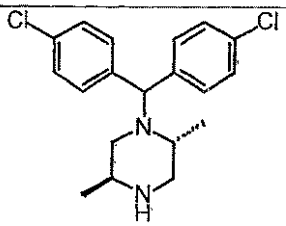
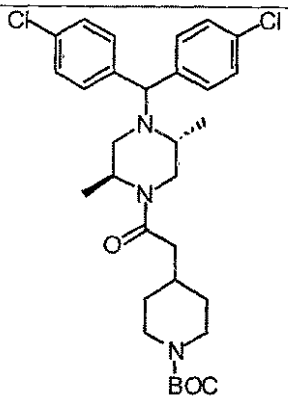
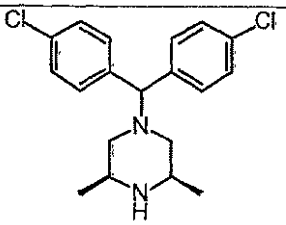
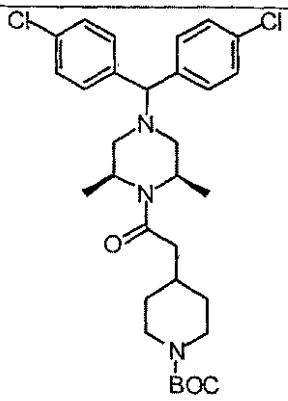
表１２、２欄で示した化合物を使用して、調製実施例１９で示した手順とほぼ同じ手順により、表１２、３欄で示した生成物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０３６９】

（表１２）

【０３７０】

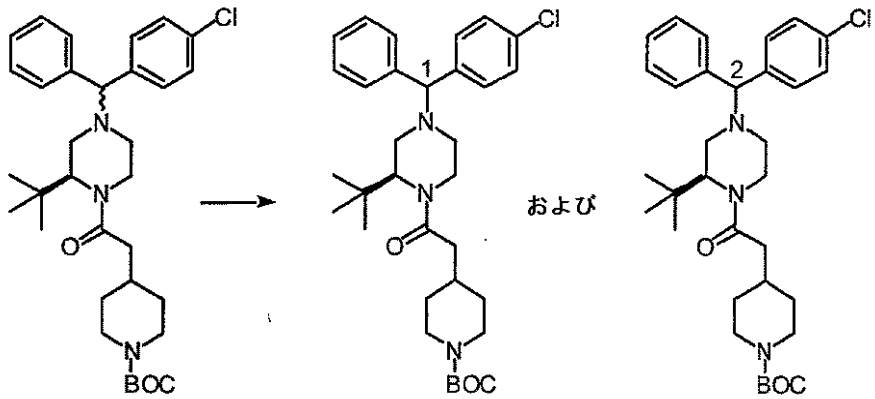
【表１８】

調製実施例	２欄	３欄	CMPD
173			LCMS: MH^+ = 574
174			LCMS: MH^+ = 574

（調製実施例１７５および１７６）

【０３７１】

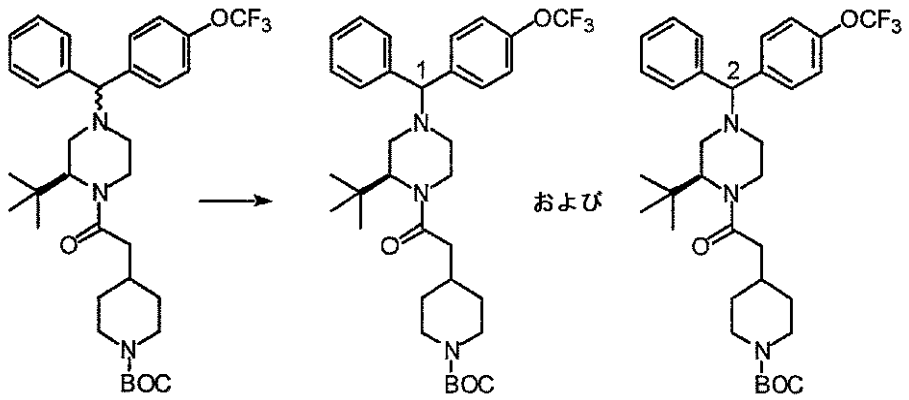
［化９９］



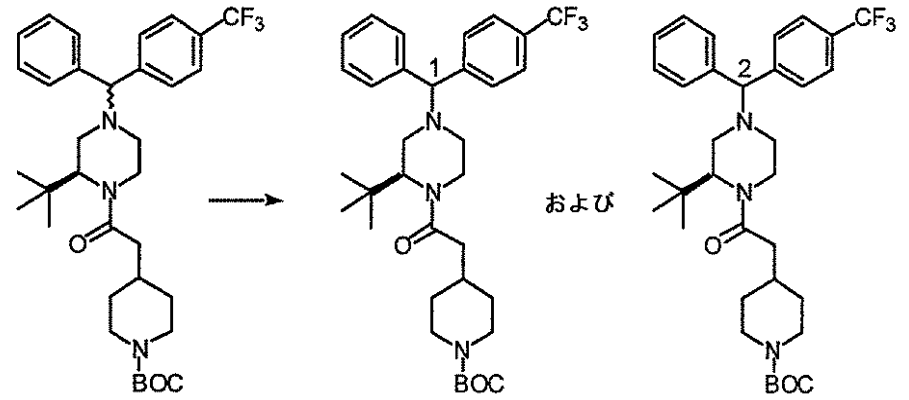
ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤカラムを備えた分取ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）を使用して、調製実施例８５から得た生成物を、個々のジアステレオマーに分離した。異性体１の溶出に続いて、この溶離液を、異性体２の溶出のために、０．２％ＤＥＡとの９０：１０のヘキサン：ＩＰＡ混合物に調節した。

【０３７２】

調製実施例１７５（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝５６８。
【０３７３】
調製実施例１７６（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝５６８。
【０３７４】
（調製実施例１７７および１７８）
【０３７５】
［化１００］

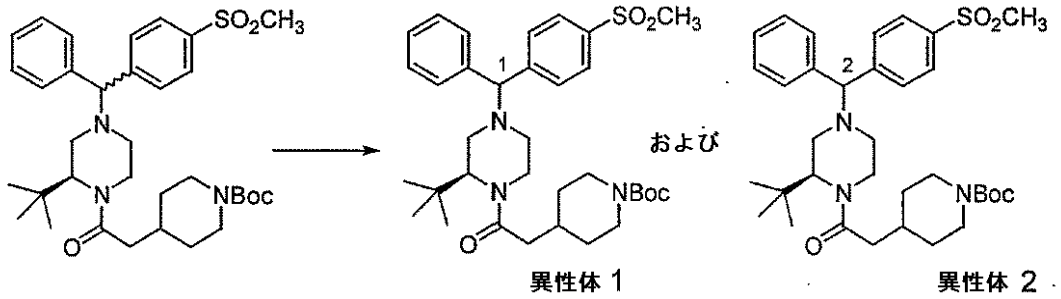


ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤカラム（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）を使用して、調製実施例９４から得た生成物を、個々のジアステレオマーに分離した。異性体１の溶出に続いて、この溶離液を、異性体２の溶出のために、０．２％ＤＥＡとの９０：１０のヘキサン：ＩＰＡ混合物に調節した。
【０３７６】
調製実施例１７７（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝６１８。
【０３７７】
調製実施例１７８（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝６１８。
【０３７８】
（調製実施例１７９および１８０）
【０３７９】
［化１０１］

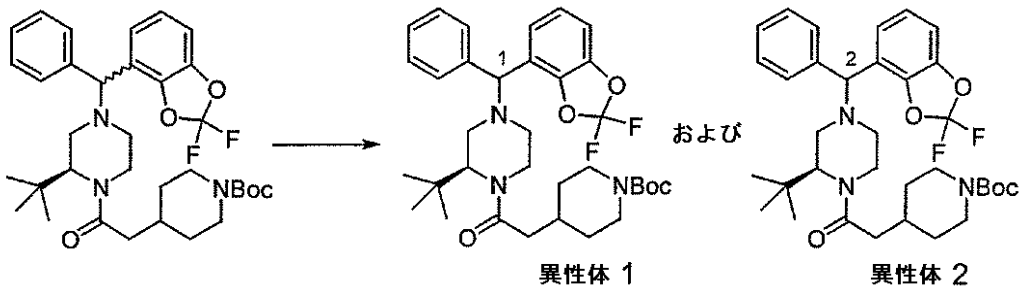


ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤカラム（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）を使用して、調製実施例９５から得た生成物を、個々のジアステレオマーに分離した。
【０３８０】
調製実施例１７９（第一溶出異性体－１）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝６０３、融点＝６９～７４℃。
【０３８１】
調製実施例１８０（第二溶出異性体－２）：ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝６０３、融点＝７４～７９℃。

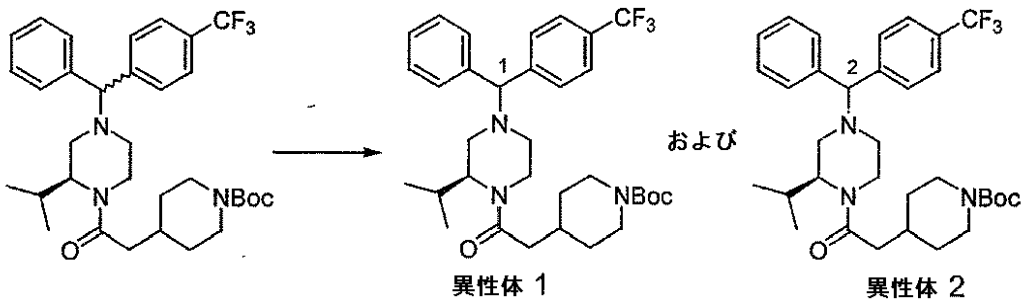
【０３８２】
（調製実施例１８０．１および１８０．２）
【０３８３】
［化１０２］



調製実施例１０６．６から得た生成物を、ここで示した２種の個々のジアステレオマーに分離した。Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムでのクロマトグラフィー（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）により、白色固形物として調製実施例１８０．１（第一溶出異性体）および白色固形物として調製実施例１８０．２（第二溶出異性体）が得られた。
【０３８４】
（調製実施例１８０．３および１８０．４）
【０３８５】
［化１０３］



調製実施例１０６．１から得た生成物を、上で示した２種の個々のジアステレオマーに分離した。Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムでのクロマトグラフィー（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９８：２のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）により、調製実施例１８０．３（第一溶出異性体）＝異性体１および調製実施例１８０．４（第二溶出異性体）＝異性体２が得られた。
【０３８６】
（調製実施例１８０．５および１８０．６）
【０３８７】
［化１０４］



調製実施例１０６．９から得た生成物を、上で示した２種の個々のジアステレオマーに分離した。Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムでのクロマトグラフィー（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）により、調製実

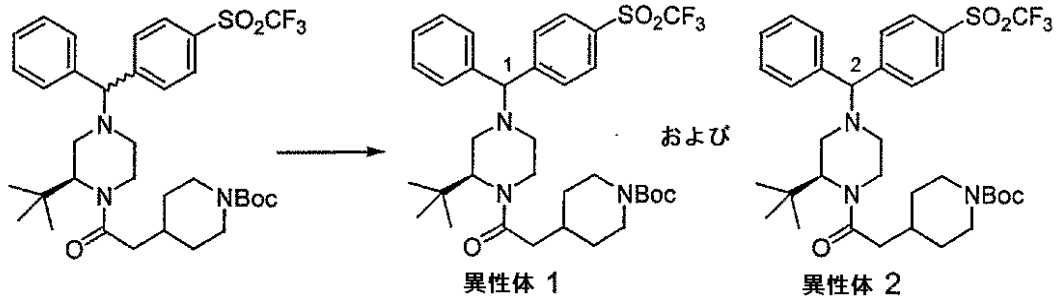
施例１８０．５（第一溶出異性体）＝異性体１および調製実施例１８０．６（第二溶出異性体）＝異性体２が得られた。

【０３８８】

（調製実施例１８０．７および１８０．８）

【０３８９】

［化１０５］



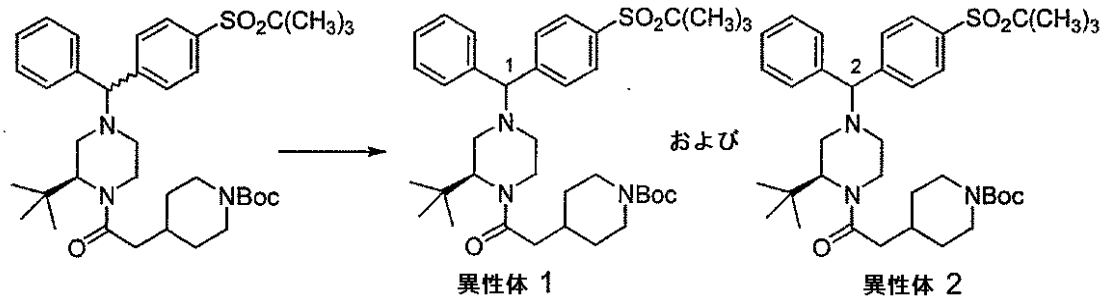
調製実施例１０６．８から得た生成物を、上で示した２種の個々のジアステレオマーに分離した。Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムでのクロマトグラフィー（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの９０：１０のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）により、調製実施例１８０．７（第一溶出異性体）＝異性体１および調製実施例１８０．８（第二溶出異性体）＝異性体２が得られた。

【０３９０】

（調製実施例１８０．９および１８０．１０）

【０３９１】

［化１０６］



調製実施例１０６．１２から得た生成物を、上で示した２種の個々のジアステレオマーに分離した。Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムでのクロマトグラフィー（これは、溶離液として、０．２％ＤＥＡとの８５：１５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）により、調製実施例１８０．９（第一溶出異性体）＝異性体１および調製実施例１８０．１０（第二溶出異性体）＝異性体２が得られた。

【０３９２】

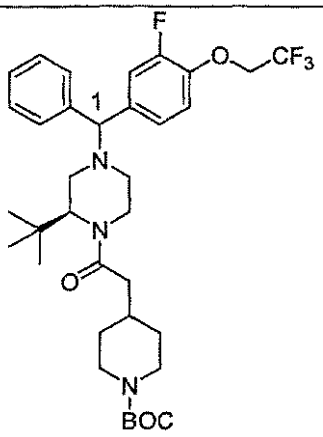
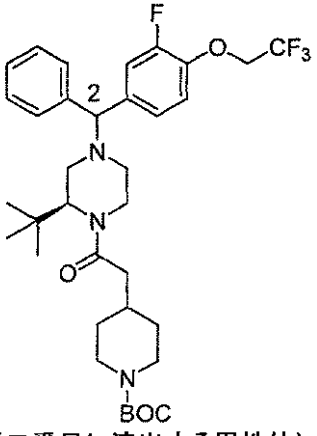
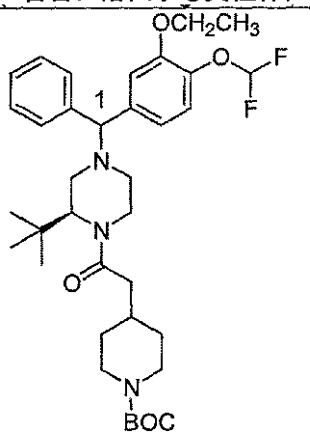
（調製実施例１８０．１０Ａ～１８０．３９）

表１２．１の２欄で示した調製実施例から得たジアステレオマー混合物を単に置換し、また、表１２．１の３欄の溶離溶媒を単に置換して、調製実施例１８０で示した手順とほぼ同じ手順により、表１２．１の４欄の化合物（ＣＭＰＤ）を調製した：

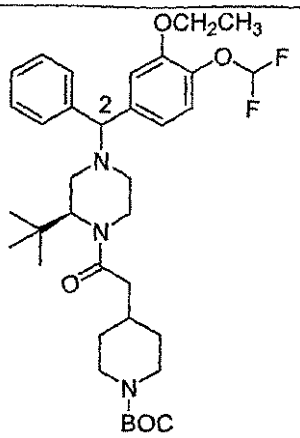
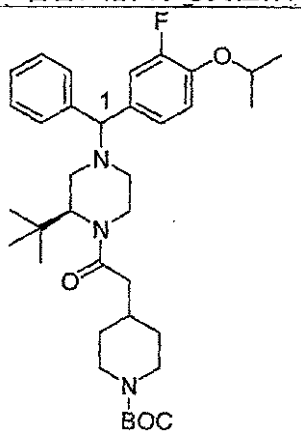
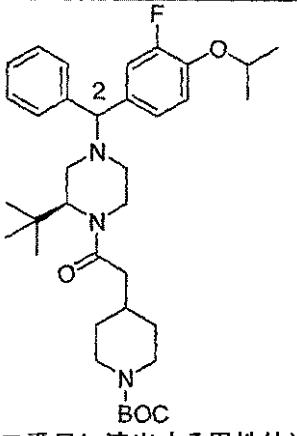
（表１２．１）

【０３９３】

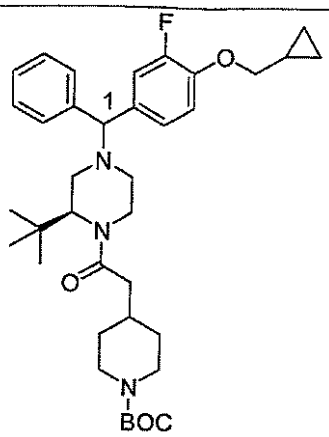
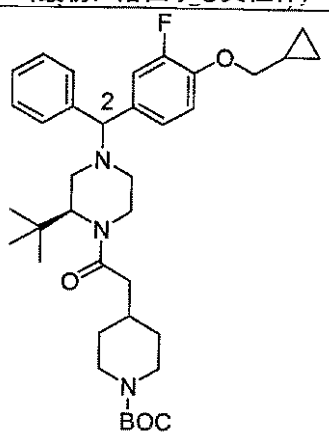
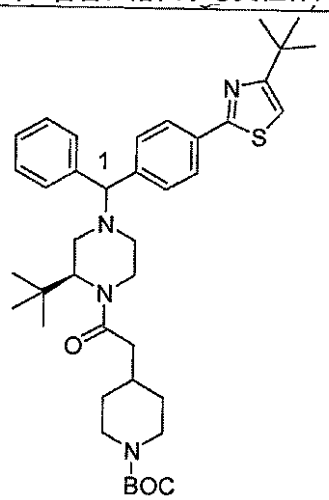
【表１９－１】

調製実施例	2 欄	3 欄	4 欄	CMPD
180.10 A	106.16	95:5 hex : IPA (0.2% DEA を含む)	 (最初に溶出する異性体)	LCMS: MH^+=650
180.11	106.16		 (二番目に溶出する異性体)	LCMS: MH^+=650
180.12	106.17	97 : 3 hex : IPA (0.1% DEA を含む)	 (最初に溶出する異性体)	LCMS: MH^+=644

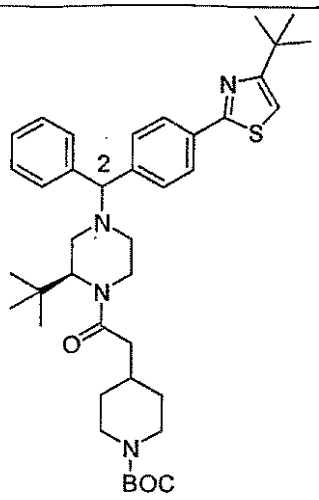
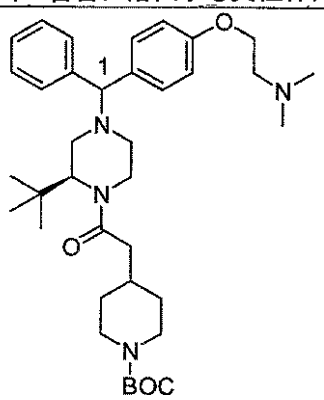
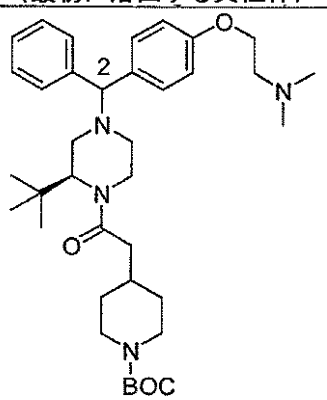
【０３９４】
【表１９－２】

180.13	106.17		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=644
180.14	106.18	97 : 3 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=610
180.15	106.18		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=610

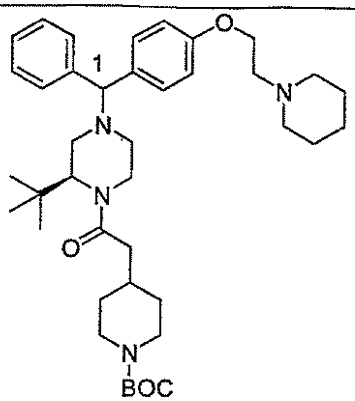
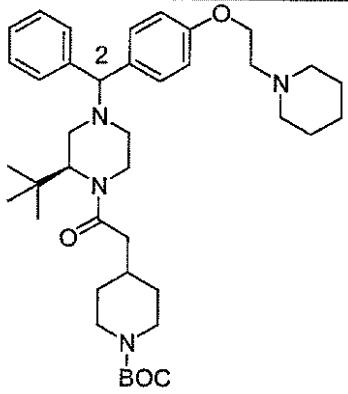
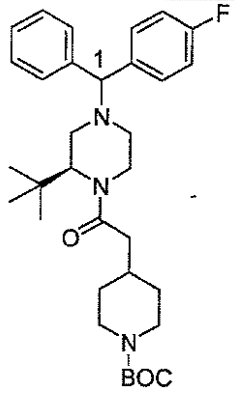
【０３９５】
【表１９－３】

180.16	106.19	97 : 3 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=622
180.17	106.19		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=622
180.18	106.20	97:3 hex : IPA （0.2% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=673

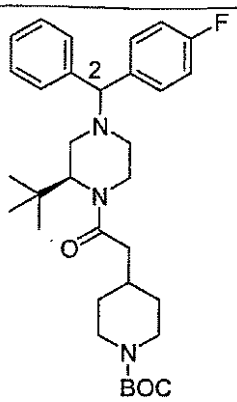
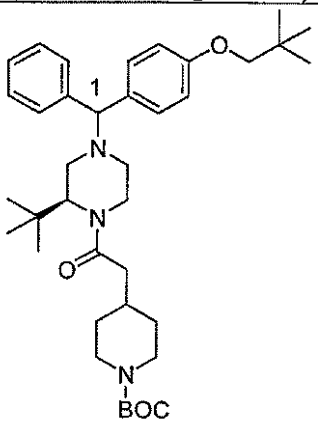
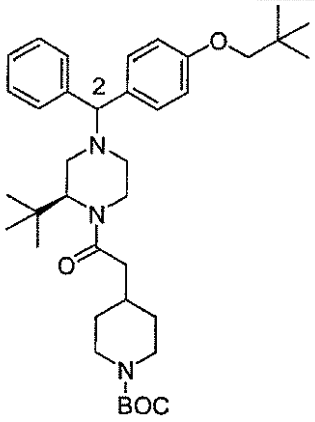
【０３９６】
【表１９－４】

180.19	106.20		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=673
180.20	106.23	93.5:6.5 hex : IPA （0.2% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=621
180.21	106.23		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=621

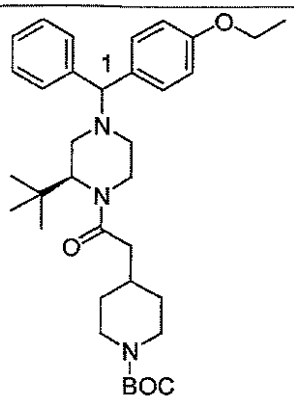
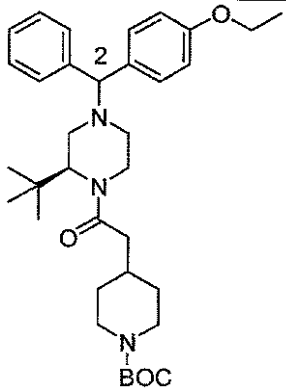
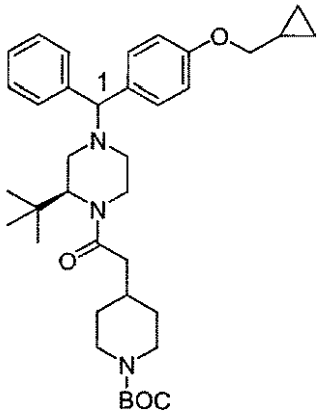
【０３９７】
【表１９－５】

180.22	106.24	95 : 5 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=661
180.23	106.24		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=661
180.24	106.26	97 : 3 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=552

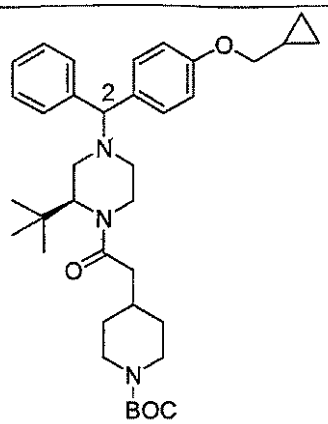
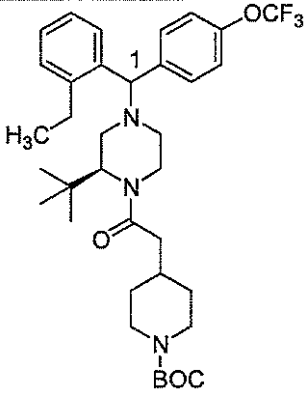
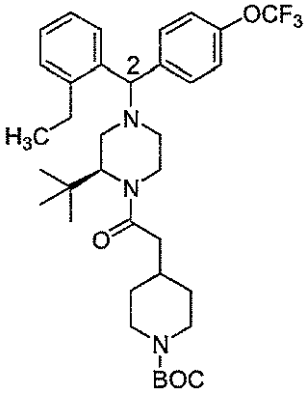
【０３９８】
【表１９－６】

180.25	106.26		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=552
180.26	106.27	98 :2 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=620
180.27	106.27		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=620

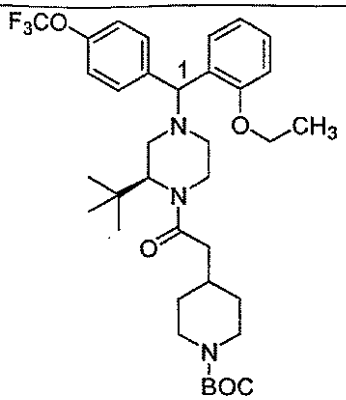
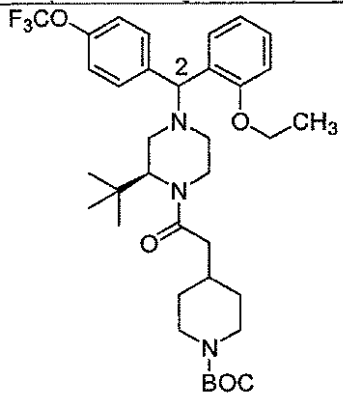
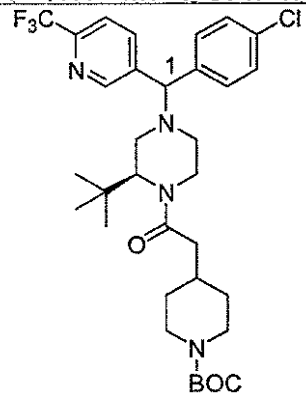
【０３９９】
【表１９－７】

180.28	106.29	95 : 5 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=578
180.29	106.29		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=578
180.30	106.28E		 （最初に溶出する異性体）	

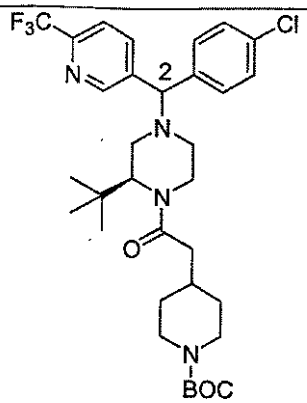
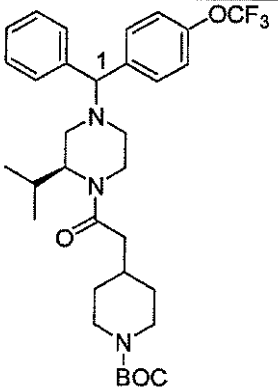
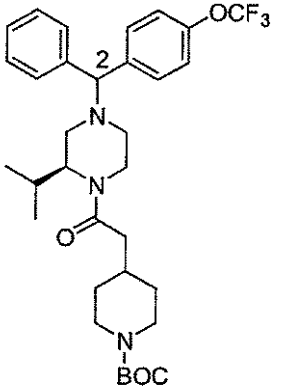
【０４００】
【表１９－８】

180.31	106.28E	95:5 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=604
180.32	106.28F	98 : 2 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=646
180.33	106.28F		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=646

【０４０１】
【表１９－９】

180.34	106.28G	99 : 1 hex : IPA （0.1% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=662
180.35	106.28G		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=662
180.36	106.28L	93:7 hex : IPA （0.2% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=637

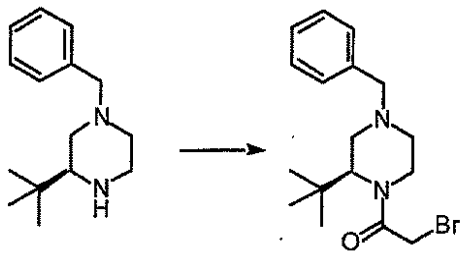
【０４０２】
【表１９－１０】

180.37	106.28L		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=637
180.38	106.28M	95 : 5 hex : IPA （0.2% DEA を含む）	 （最初に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=604
180.39	106.28M		 （二番目に溶出する異性体）	LCMS: MH^+=604

（調製実施例１８１）

【０４０３】

［化１０７］



（工程Ａ）

CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の調製実施例１０から得た生成物（１．６４ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（１．１９ｇ、２当量）に、０℃で、臭化ブロモアセチル（０．６８ｍＬ、１．１当量）を滴下した。得られた溶液を室温までゆっくりと暖め、そして一晩撹拌した。その反応混合物を、水を加えることによりクエンチし、そしてCH_2C

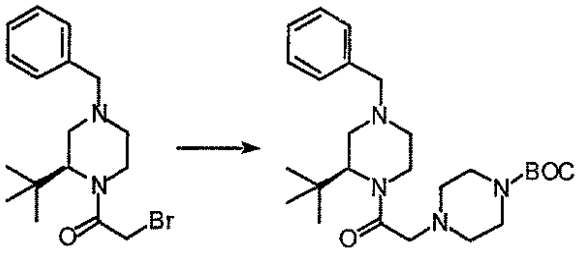
l_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物（２．２ｇ、収率９２％）を、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：MH^+＝３５３。

【０４０４】

（工程Ｂ）

【０４０５】

［化１０８］



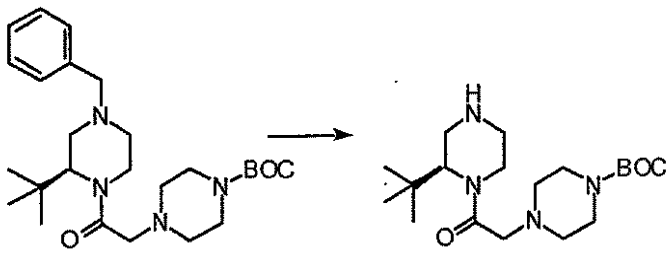
CH_3CN（５０ｍＬ）中の調製実施例１８１、工程Ａから得た生成物（２．２ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．７２ｇ、２．０当量）に、Ｎ－ＢＯＣ－ピペラジン（１．３５ｇ、１．２当量）を加えた。得られた溶液を、２時間にわたって、還流状態まで加熱し、冷却し、そして水で希釈した。得られた溶液をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、５０：５０のＥｔＯＡｃ：ヘキサン溶液を使用する）で精製した（０．７７ｇ、収率２７％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝４５９。

【０４０６】

（工程Ｃ）

【０４０７】

［化１０９］



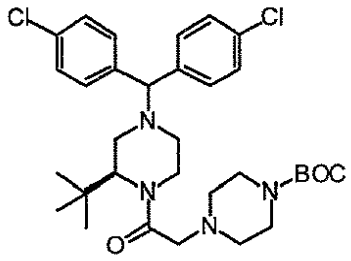
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の調製実施例１８１、工程Ｂから得た生成物（０．７７ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（２．１２ｇ、２０当量）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１．４８ｇ、５０％湿分）を、４時間にわたって、還流状態まで加熱した。得られた溶液を冷却し、セライトのプラグで濾過し、そして濃縮した。その残留物をCH_2Cl_2に取り、そして水で洗浄した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2で７％（ＭｅＯＨ中で１０％NH_4OH）溶液を使用する）で精製した（０．５７ｇ、収率９２％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝３６９。

【０４０８】

（工程Ｄ）

【０４０９】

［化１１０］



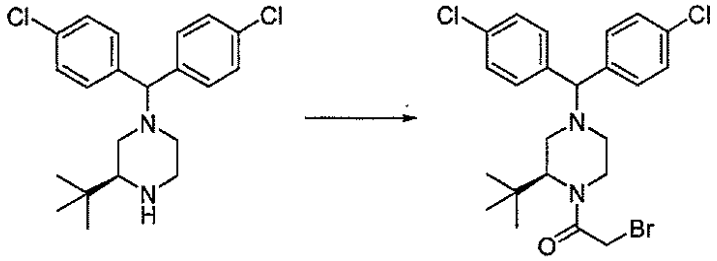
調製実施例１８１、工程Ｃから得た生成物を使用して、調製実施例８５で示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した（０．１４ｇ、収率１６％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。

【０４１０】

（調製実施例１８１．１１）

【０４１１】

［化１１１］



調製実施例１４４．１０で調製した化合物を単に置換して、調製実施例１８１、工程Ａで示した手順とほぼ同じ手順により、上記化合物を調製した。ＬＣＭＳ：MH^+＝４９７。

【０４１２】

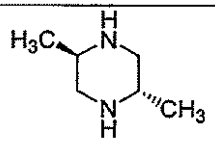
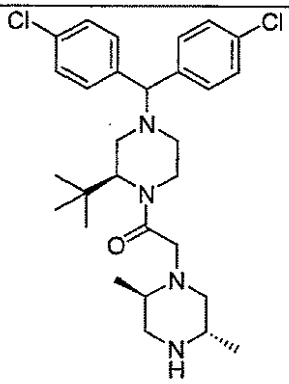
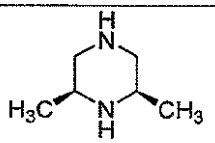
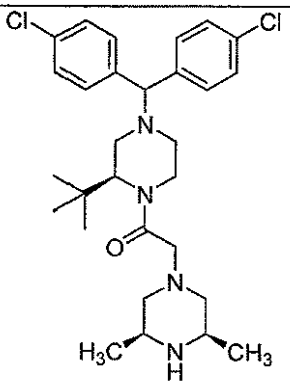
（調製実施例１８１．１２および１８１．１３）

表１２．１の２欄の化合物を単に置換して、調製実施例１８１、工程Ｂで示した手順とほぼ同じ手順により、表１２．１の３欄の化合物（ＣＭＰＤ）を調製した：

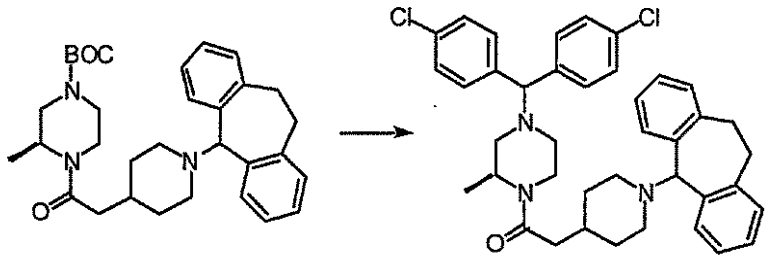
（表１２．１）

【０４１３】

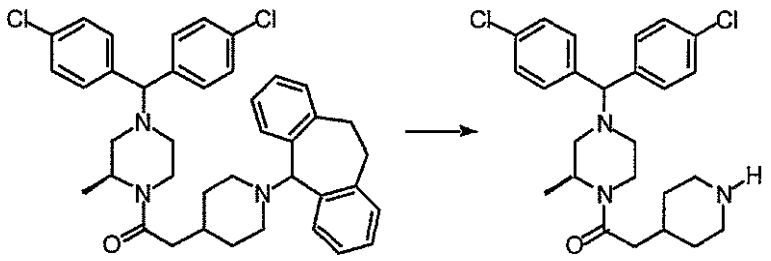
【表２０】

調製実施例	2欄	3欄	CMPD
181.12			LCMS: MH^+= 531
181.13			LCMS: MH^+= 531

（調製実施例１８２）
（工程Ａ）
【０４１４】
［化１１２］



調製実施例２１から得た生成物（０．５３ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（８．０ｍＬ）中にて、室温で、３０分間攪拌し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をCH_3CN（１０ｍＬ）で希釈し、そして調製実施例１３４で示した手順とほぼ同じ手順により、その生成物を調製した（０．０５ｇ、収率２５％）。ＦａＢＭＳ：MH^+＝６５２。
【０４１５】
（工程Ｂ）
【０４１６】
［化１１３］



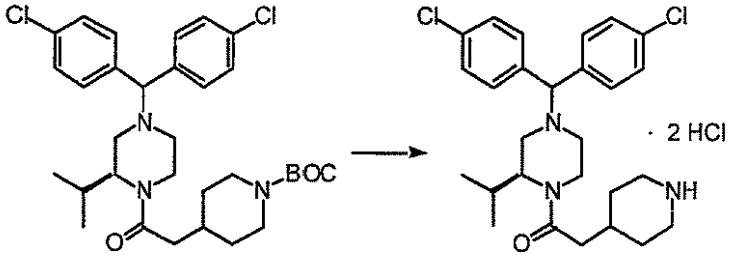
１：１のCH_2Cl_2：HCO_2H中の調製実施例１８２、工程Ａから得た生成物（０．０３ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、室温で５時間、次いで、還流状態で一晩撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2で１％（ＭｅＯＨ中で１０％NH_4OH）からCH_2Cl_2で２０％（ＭｅＯＨ中で１０％NH_4OH）までの勾配カラムを使用する）で精製した（０．０１ｇ、収率４８％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝４６０。

【０４１７】

（調製実施例１８３）

【０４１８】

［化１１４］



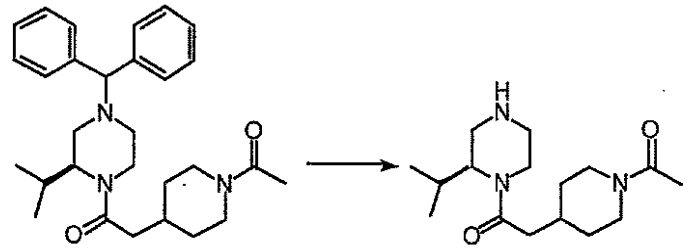
調製実施例１５０から得た生成物（０．３５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で、ジオキサン（４ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌ中にて、３０分間撹拌した。得られた溶液を、減圧下にて濃縮した。その残留物をCH_2Cl_2に溶解し、そして１Ｎ　ＮａＯＨを加えることにより中和し、分離し、その有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、固形物（０．３１ｇ、収率９４％）を得、これを、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：MH^+＝４８８。

【０４１９】

（調製実施例２３９）

【０４２０】

［化１１５］



以下の実施例６１１から得た生成物（１．００ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）および$HCOONH_4$（２．７７ｇ、４４．０ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液を、N_2下にて、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．１７ｇ）の無水ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）懸濁液に加えた。その混合物を、N_2下にて、１６時間撹拌し、２５０CH_2Cl_2（２５０ｍＬ）に注ぎ、そしてセライトで濾過した。溶媒を蒸発させ、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2中の１１％ＭｅＯＨ（１０％NH_4OH）を使用する）で精製して、

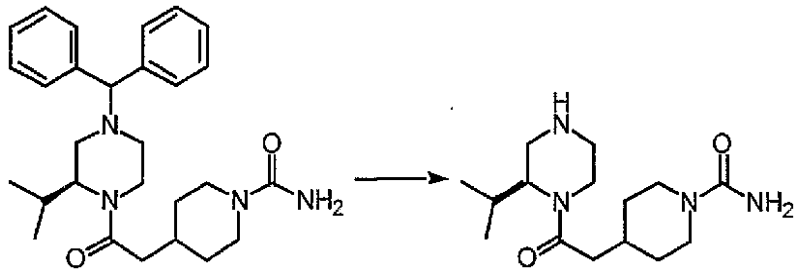
固形物５５５ｍｇ（８７％）を得た。

【０４２１】

（調製実施例２４０）

【０４２２】

［化１１６］



調製実施例２３９で記述した手順とほぼ同じ手順を使用して、以下の実施例６１２から得た生成物１．００ｇ（２．２０ｍｍｏｌ）を固形物５２０ｍｇ（８１％）に変換した。

【０４２３】

（調製実施例２４１）

【０４２４】

［化１１７］

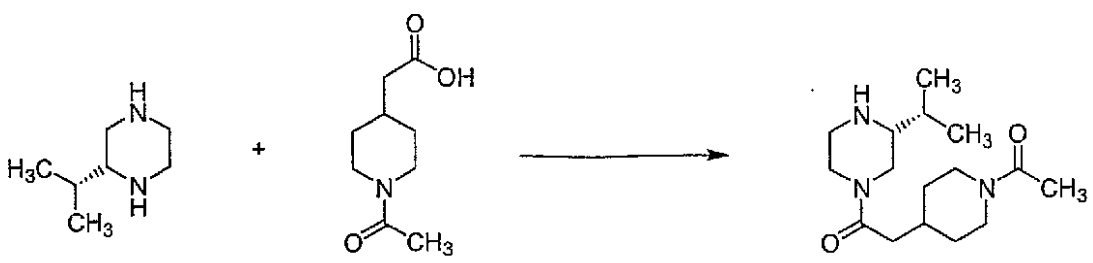
（－）－３（Ｒ）－イソプロピル－２，５－ピペラジンジオン（５ｇ）（３２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１６７．５ｍＬ）に溶解し、その溶液を０℃まで冷却した。ＬｉＡｌＨ$_4$の１Ｍ　ＴＨＦ（１１５．２５ｍＬ）（１１５．２５ｍｍｏｌ）溶液を、２０分間にわたって、滴下した。その混合物を、還流下にて、６５℃で、５時間加熱し、次いで、２５℃で、１６時間攪拌した。攪拌した反応混合物に蒸留水（３７．５ｍＬ）を滴下し、続いて、１Ｎ　ＮａＯＨ（２１．２５ｍＬ）および追加蒸留水（３７．５ｍＬ）を滴下した。この混合物を酢酸エチル（１．７５Ｌ）で抽出し、後者を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その残留物をシリカゲルカラム（４０×６．５ｃｍ）でクロマトグラフィー（これは、溶離液として、３％、４％、６％および９％（メタノール中で１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）－ジクロロメタンでの勾配溶出を使用する）にかけて、生成物を得た（２．４ｇ；５８％）。［α］$_D^{25℃}$＋３．７°（ｃ＝５．７ｍｇ／２ｍＬ　ＭｅＯＨ）。

【０４２５】

（調製実施例２４２）

【０４２６】

［化１１８］



上記調製実施例２４１から得た生成物（５５５．２ｍｇ）（４．３３ｍｍｏｌ）を、無水

ＤＭＦ（１６．７ｍＬ）に溶解した。４－メチルモルホリン（０．４７６ｍＬ）（４．３３ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（８３０ｍｇ）（４．３３ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（５８５．２ｍｇ）（４．３３ｍｍｏｌ）およびＮ－アセチルピペリジン－４－酢酸（８０２．３ｍｇ）（４．３３ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を、アルゴン下にて、２５℃で、４１時間攪拌した。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をジクロロメタンに吸収し、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。

【０４２７】

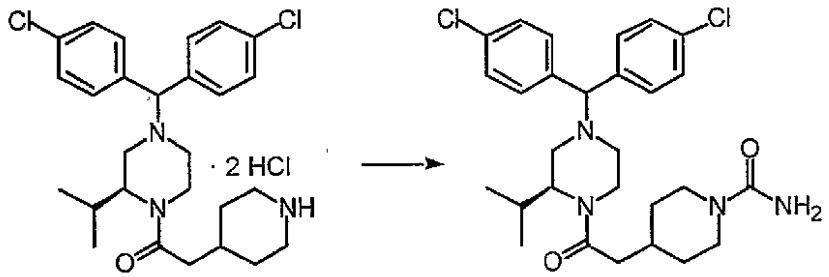
そのジクロロメタン層を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をシリカゲルカラム（２０×５ｃｍ）でクロマトグラフィー（これは、溶離液として、３％（メタノール中で１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）－ジクロロメタンを使用する）にかけて、生成物を得た（１．２５ｇ；９８％）。［α］$_D^{25℃}$＋１６．６°（ｃ＝５．６ｍｇ／２ｍＬ　ＭｅＯＨ）。

【０４２８】

（実施例５００）

【０４２９】

［化１１９］



調製実施例１８３から得た生成物（０．１５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）溶液に、０℃で、ＴＥＡ（０．２１ｍＬ、５当量）およびＴＭＳＮＣＯ（０．４１ｍＬ、１０当量）を加えた。その反応混合物を、ＴＬＣにより出発物質の消費が示されるまで（３０分間）、攪拌した。その反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$を加えることによりクエンチし、そしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の５％（ＭｅＯＨ中で１０％ＮＨ$_4$ＯＨ）溶液を使用する）で精製して、固形物（０．１０ｇ、収率６１％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝５３１；融点＝１１５～１２８℃。

【０４３０】

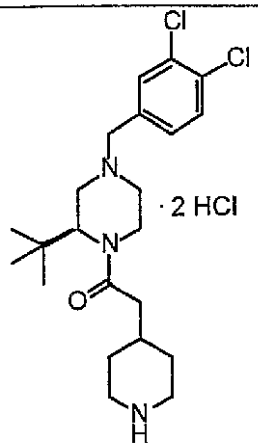
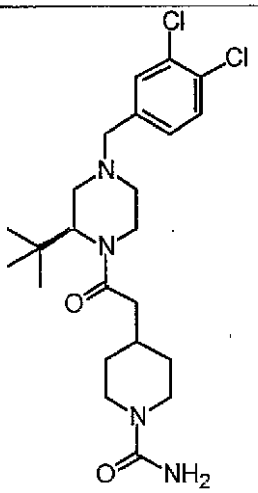
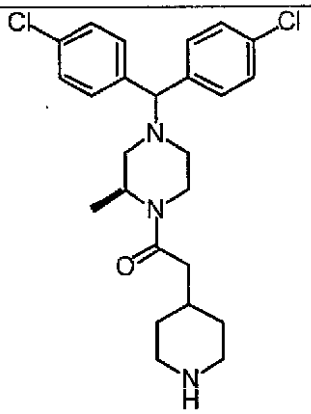
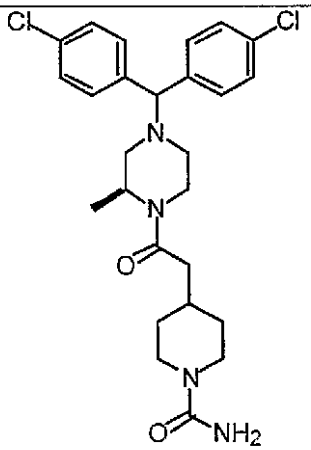
（実施例５０１～５５８．２２）

表１４の２欄で示した化合物（これらは、対応するＮ－ＢＯＣ－保護アミンから、調製実施例１８３および実施例６１１と類似の様式で調製した）を使用して、実施例５００で示した手順とほぼ同じ手順により、表１４の３欄で示した生成物（ＣＭＰＤ）を調製した：

（表１４）

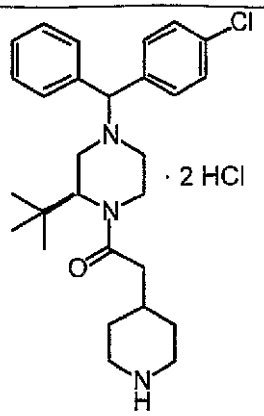
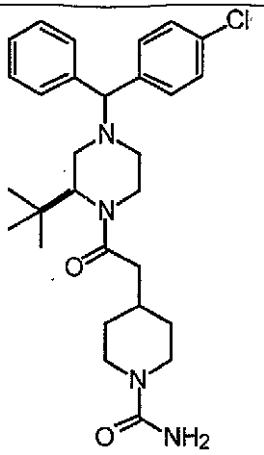
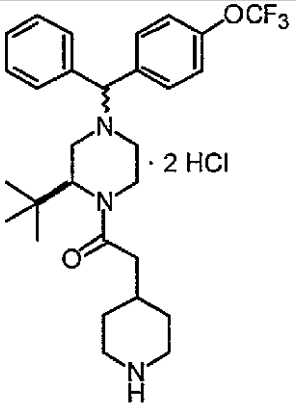
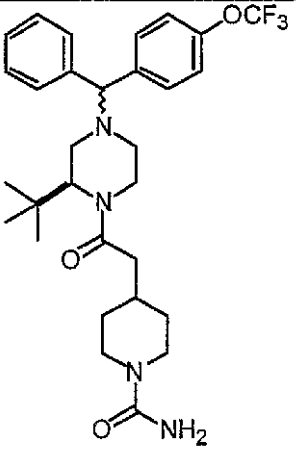
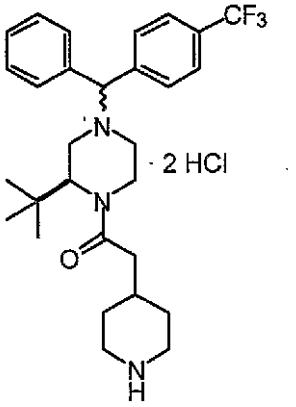
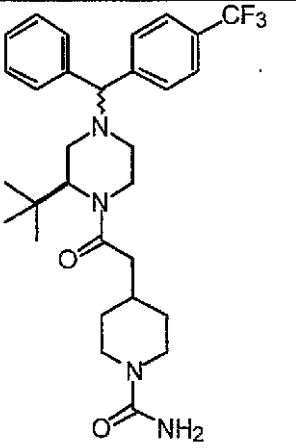
【０４３１】

【表２１－１】

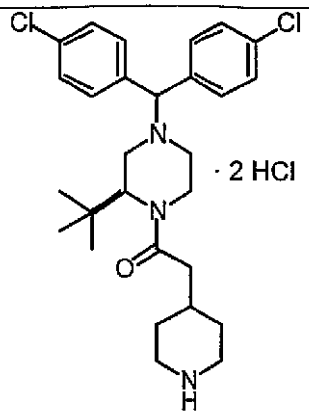
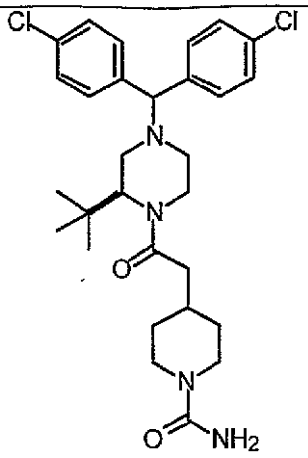
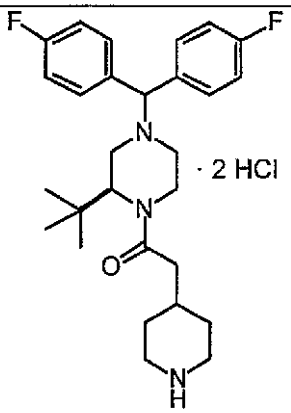
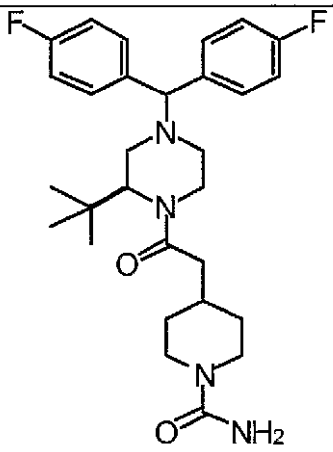
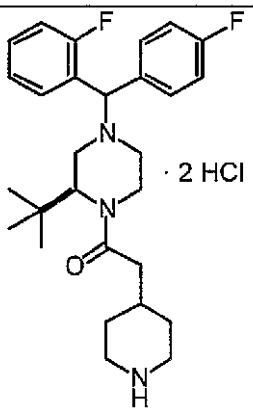
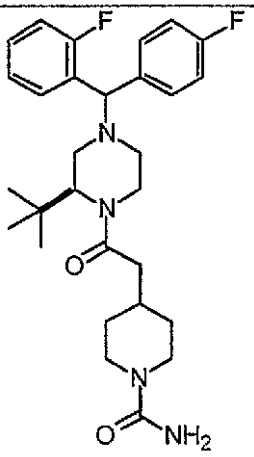
実施例	2欄	3欄	CMPD
501			LCMS: MH^+ = 469; Mp = 80-85°C.
502			LCMS: MH^+ = 503; mp =103-109°C.

【０４３２】

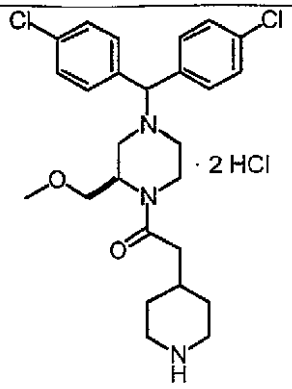
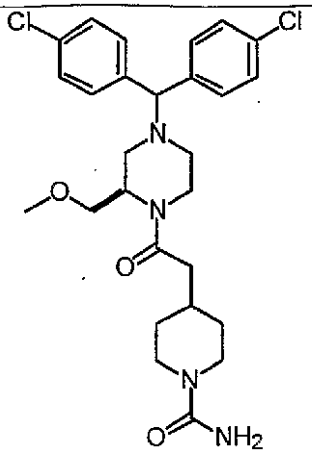
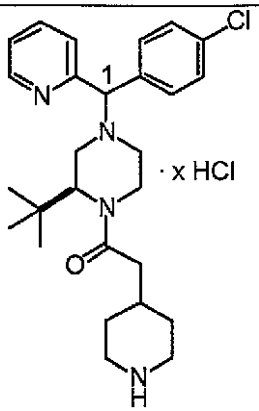
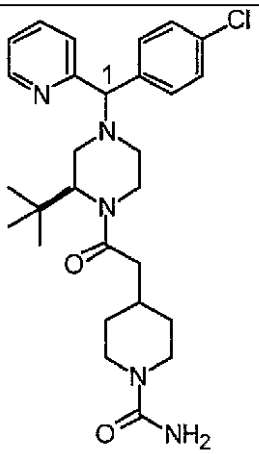
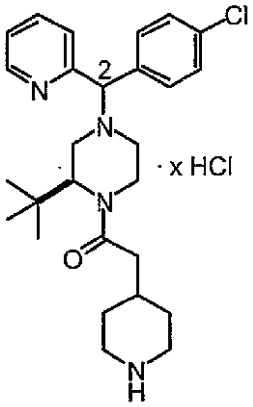
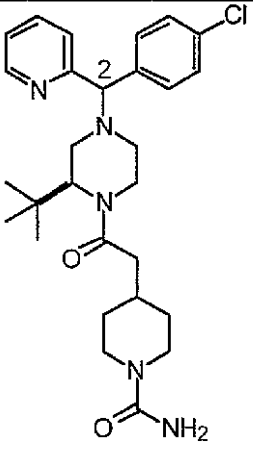
【表２１－２】

503			LCMS: MH^+ = 512; mp = 112-117°C
504			LCMS: MH^+ = 561; mp = 101-105°C
505			LCMS: MH^+ = 545; mp = 106-111°C

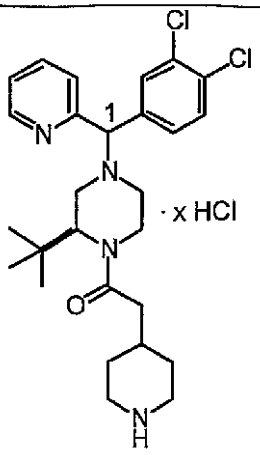
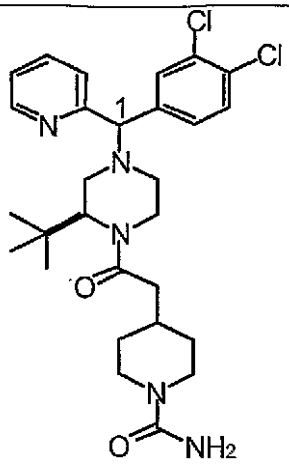
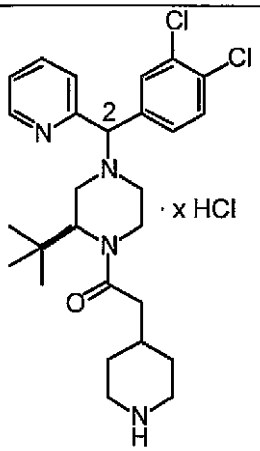
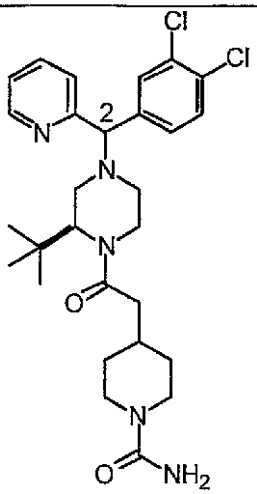
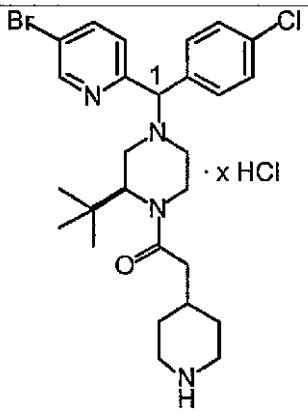
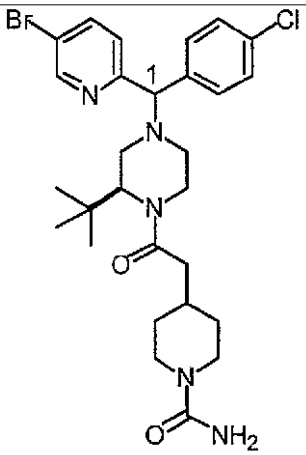
【０４３３】
【表２１－３】

506			LCMS: MH^+ = 545; mp = 141-160°C
507			LCMS: MH^+ = 513; mp = 95-101°C
508			LCMS: MH^+ = 513; mp = 122-127°C

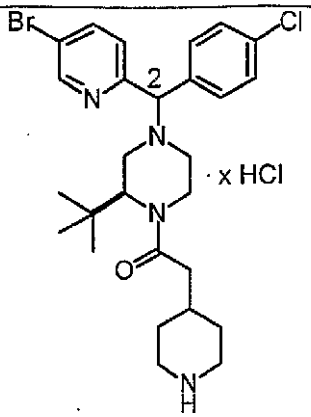
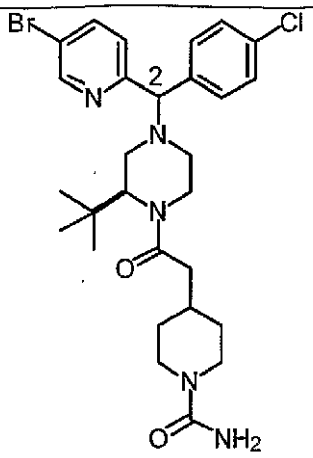
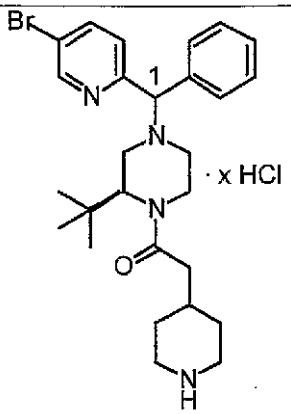
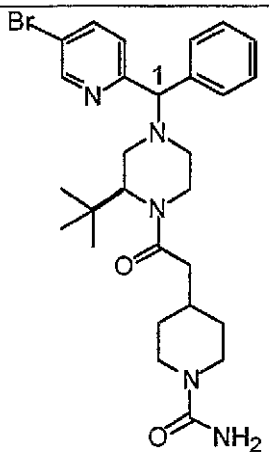
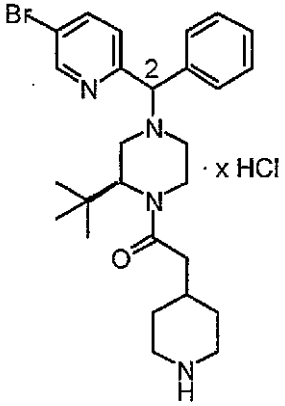
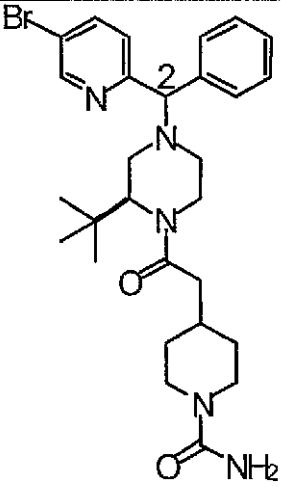
【０４３４】
【表２１－４】

509			LCMS: MH^+ = 533; mp = 97-101 °C
510			LCMS: MH^+ = 512; mp = 90-117°C
511			LCMS: MH^+ = 512; mp = 82-93°C

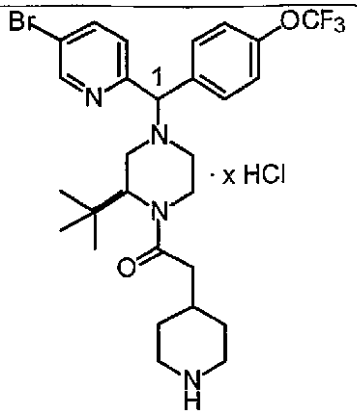
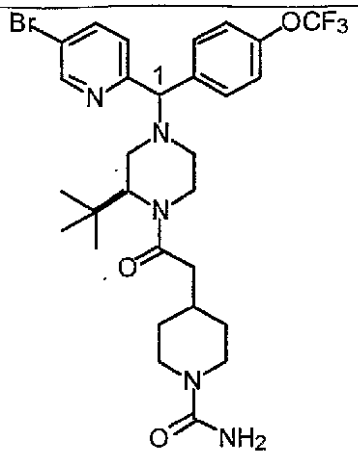
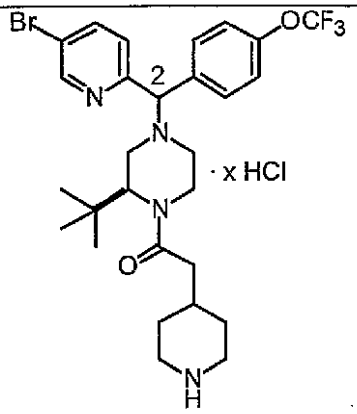
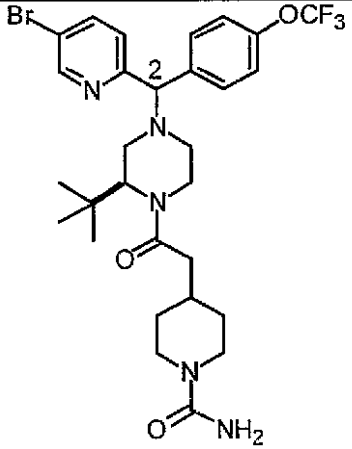
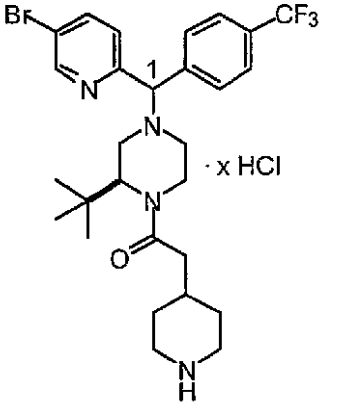
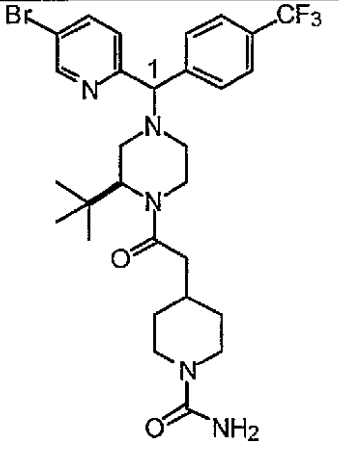
【０４３５】
【表２１－５】

512			LCMS: MH^+ = 546; mp = 113-117°C
513			LCMS: MH^+ = 546; mp = 107-111°C
514			LCMS: MH^+ = 590; mp = 92-97°C

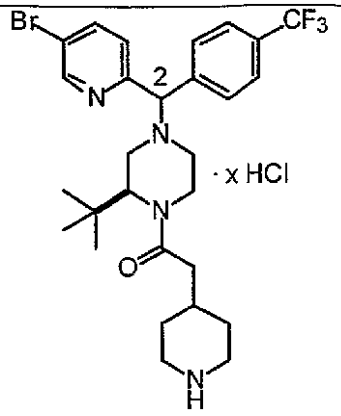
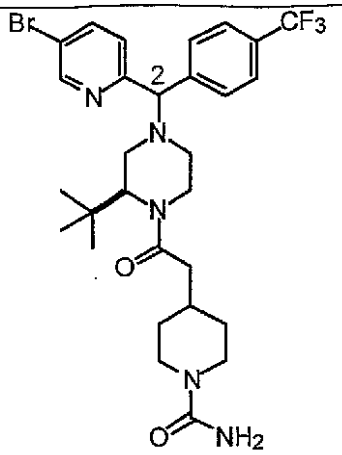
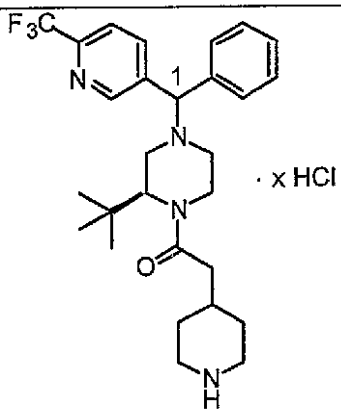
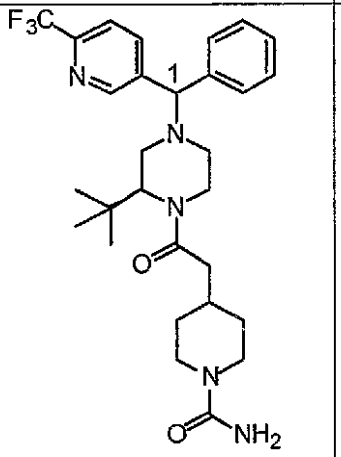
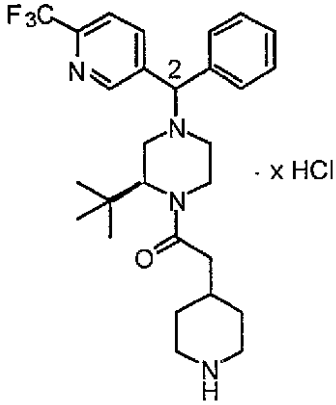
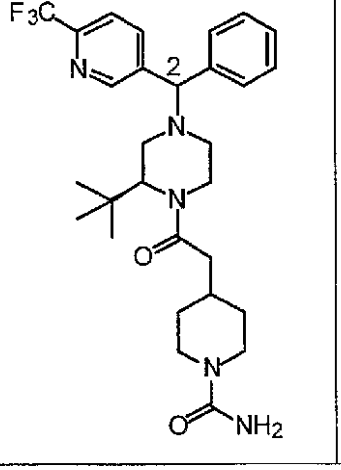
【０４３６】
【表２１－６】

515			LCMS: MH^+ = 590; mp = 81-87°C
516			LCMS: MH^+ = 556; mp = 115-120°C
518			LCMS: MH^+ = 556; mp = 110-115°C

【０４３７】
【表２１－７】

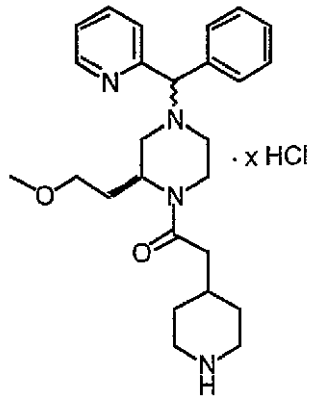
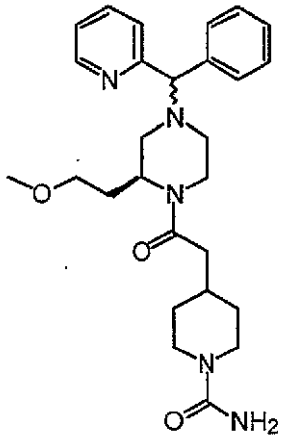
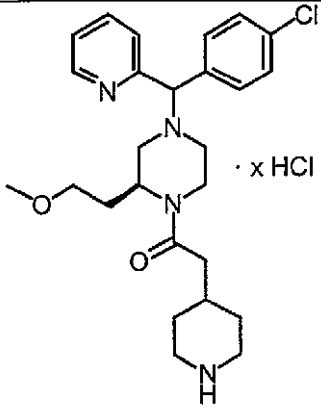
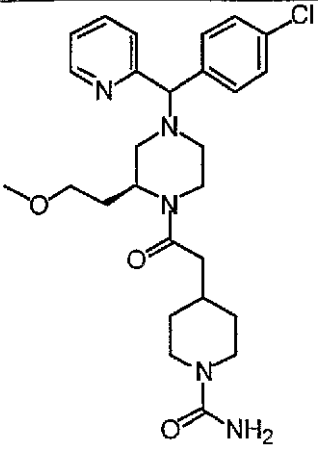
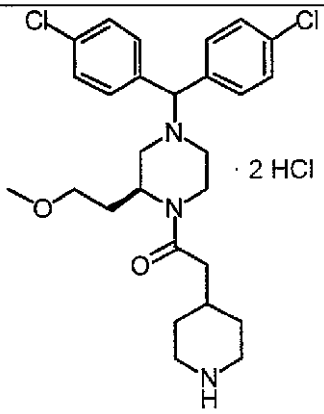
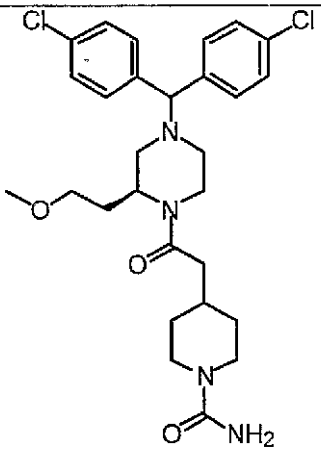
519			LCMS: MH^+ = 640; mp = 116-121°C
520			LCMS: MH^+ = 640; mp = 119-125°C
521			LCMS: MH^+ = 624; mp = 126-132°C

【０４３８】
【表２１－８】

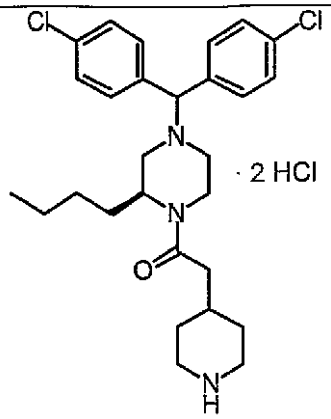
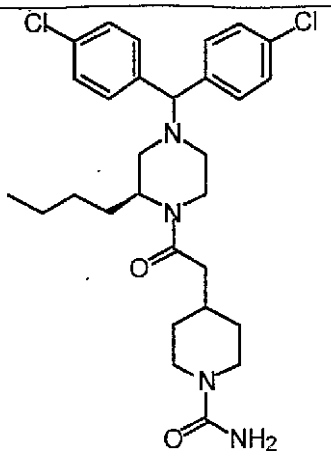
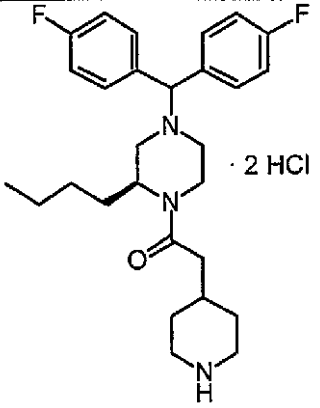
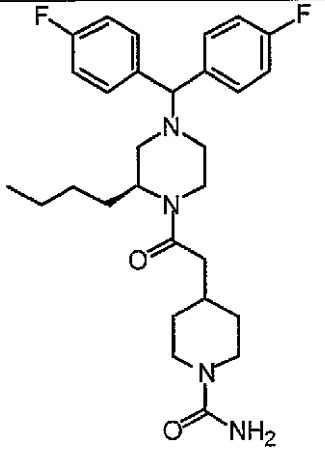
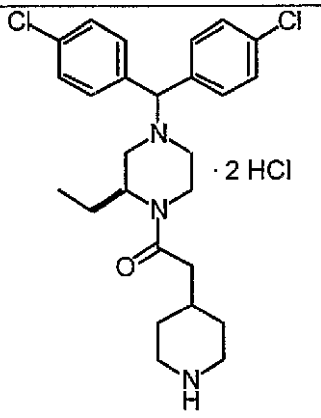
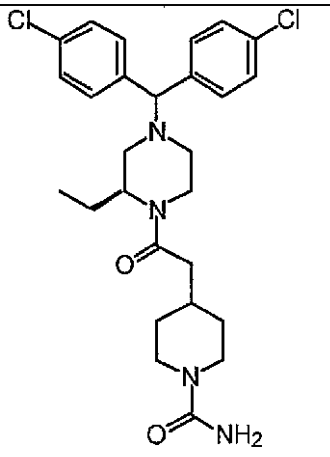
522			LCMS: MH^+ = 624; mp = 121-130°C
523			LCMS: MH^+ = 546; mp =102-106°C.
524			LCMS: MH^+ = 546; mp =123-127°C.

【０４３９】

【表２１－９】

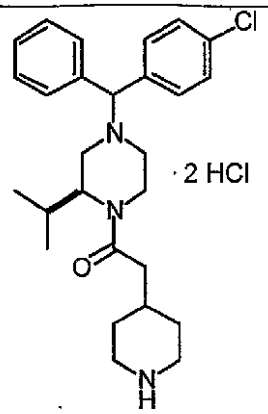
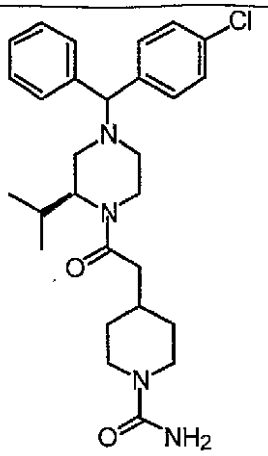
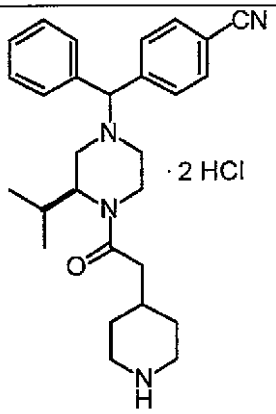
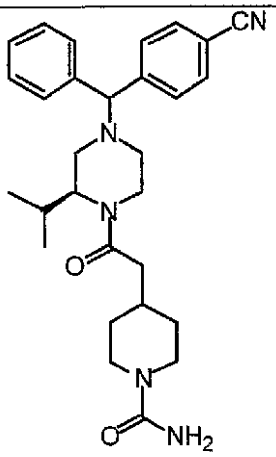
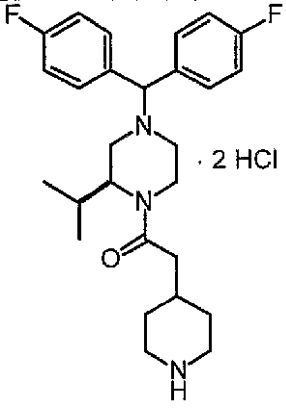
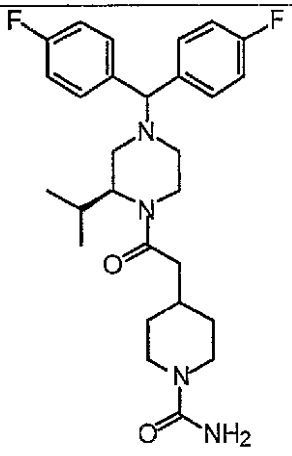
525			LCMS: MH^+ = 480; mp = 87-119°C.
526			LCMS: MH^+ = 514; mp = 75-79°C
527			LCMS: MH^+ = 547; mp = 105-109°C

【０４４０】
【表２１－１０】

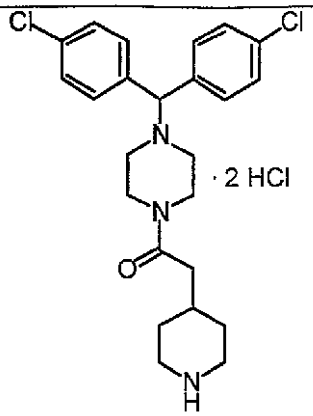
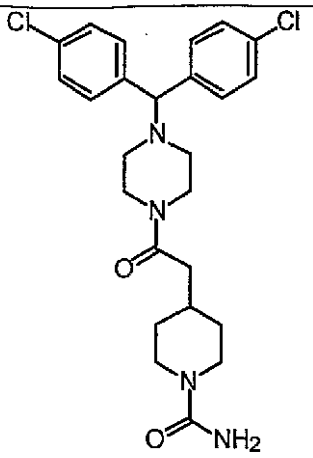
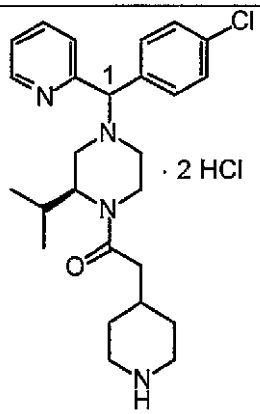
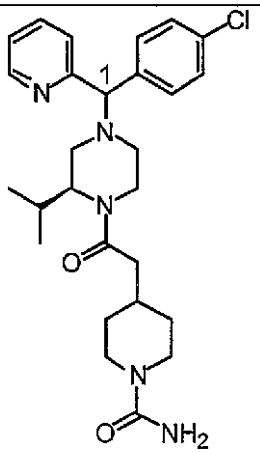
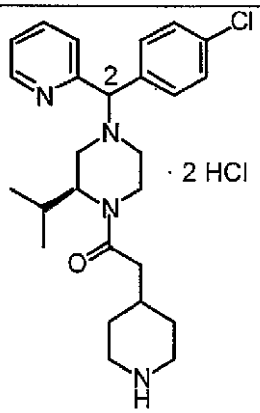
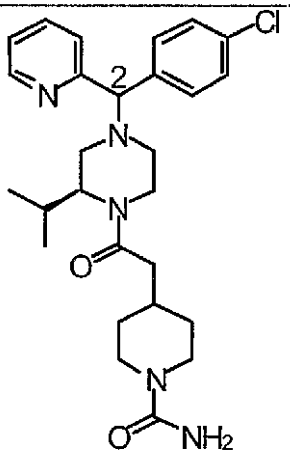
528			LCMS: MH^+ = 545; mp = 103-107°C
529			LCMS: MH^+ = 513; mp = 91-97°C
530			LCMS: MH^+ = 517; mp = 93-93°C

【０４４１】

【表２１－１１】

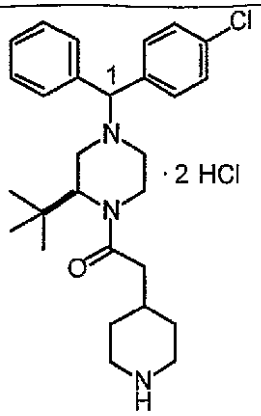
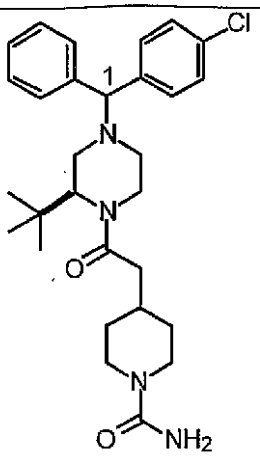
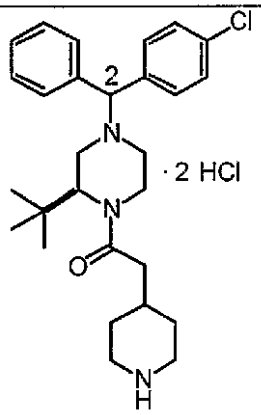
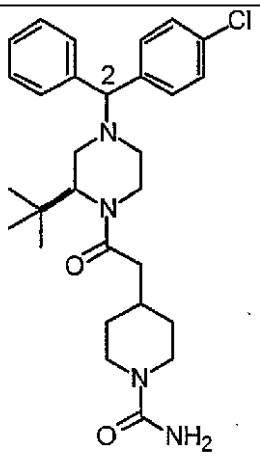
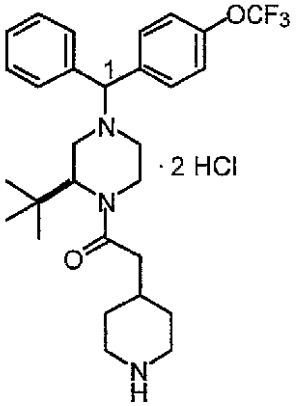
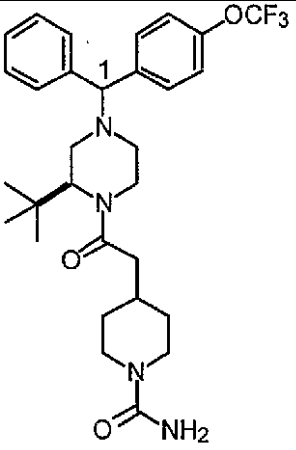
531			LCMS: MH^+ = 497; mp = 99-102°C
532			LCMS: MH^+ = 488; mp = 129-133°C
533			LCMS: MH^+ = 499; mp = 108-111°C

【０４４２】
【表２１－１２】

534			FABMS: MH^+ = 489; mp = 126-130°C
535			LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
536			LCMS: MH^+ = 498; mp = 85-89°C

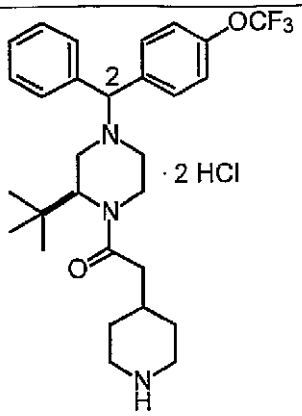
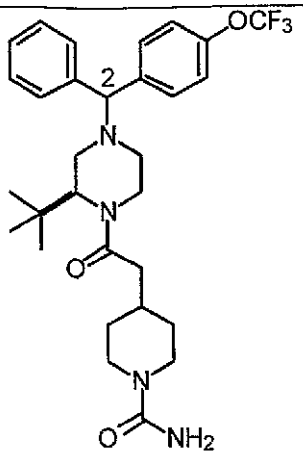
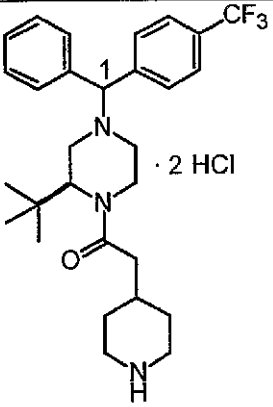
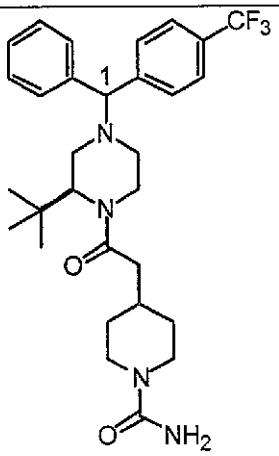
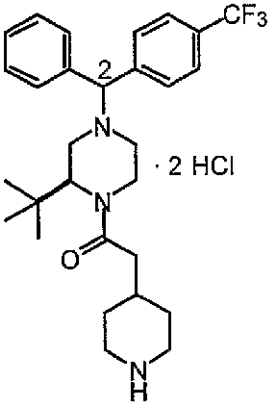
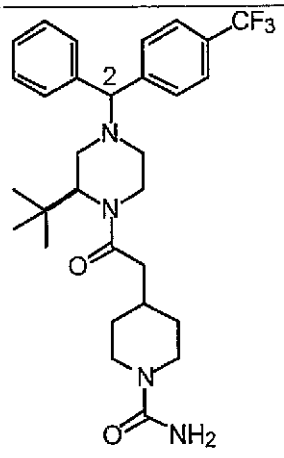
【０４４３】

【表２１－１３】

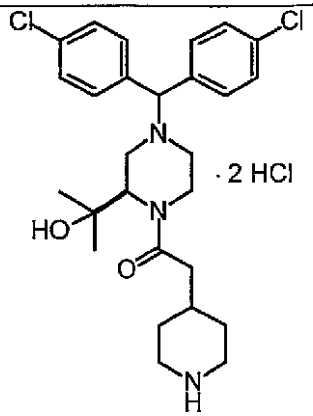
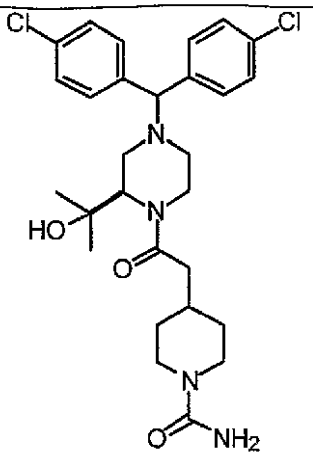
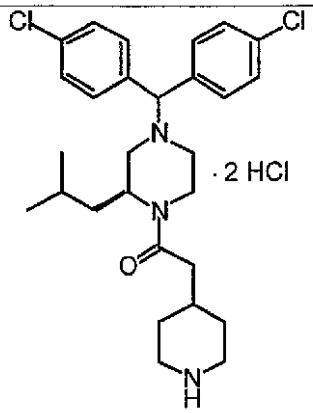
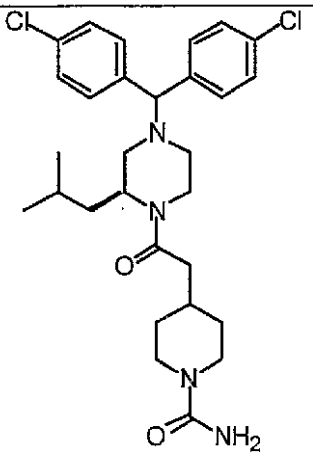
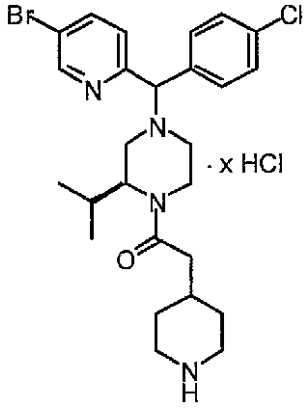
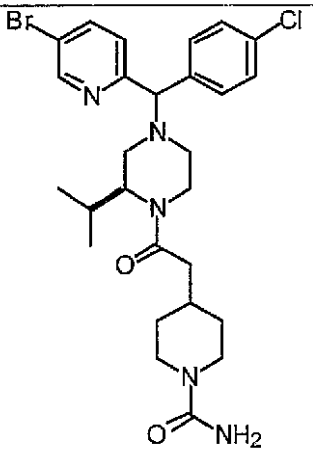
542			LCMS: MH^+ = 511; mp = °C
543			LCMS: MH^+ = 511; mp =79-83°C
544			LCMS: MH^+ = 561; mp = °C

【０４４４】

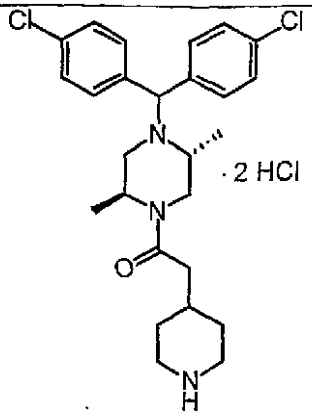
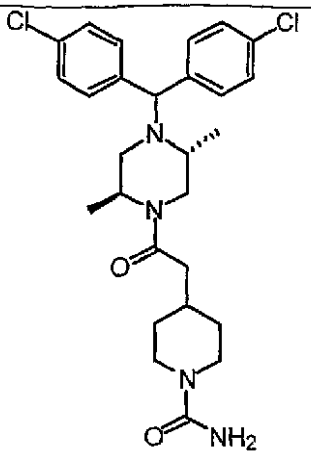
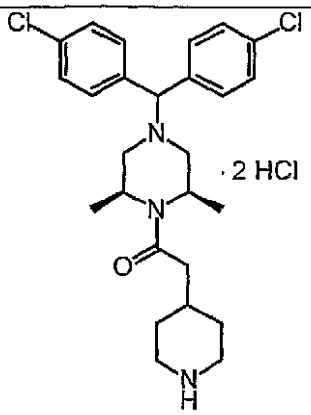
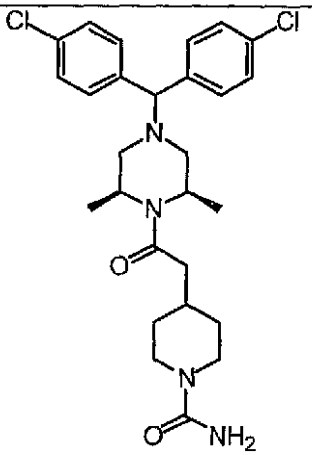
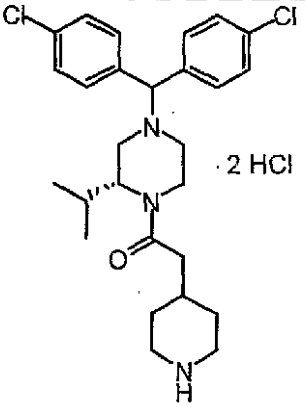
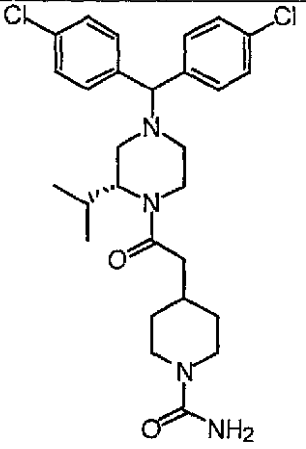
【表２１－１４】

545			LCMS: MH^+ = 561; mp = 51-65°C
546			LCMS: MH^+ = 545; mp =107-109°C
547			LCMS: MH^+ = 545; mp = 84-88°C

【０４４５】
【表２１－１５】

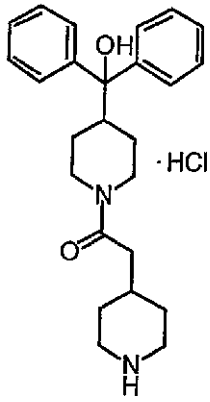
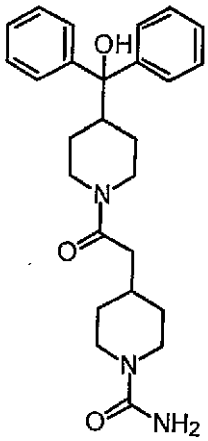
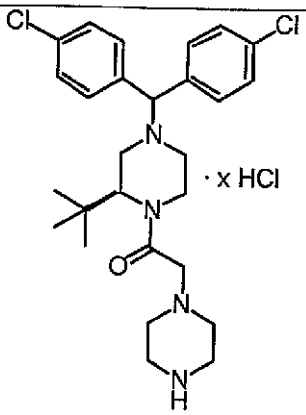
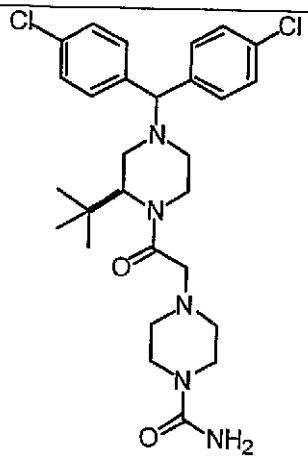
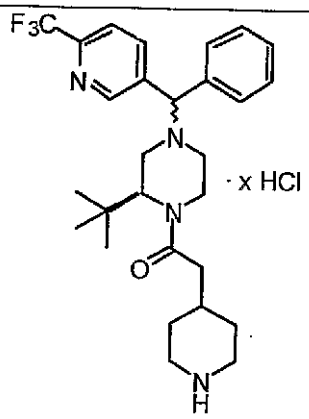
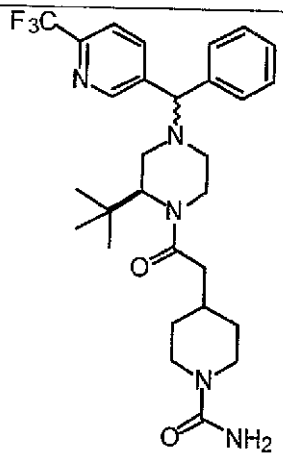
548			LCMS: MH^+ = 547; mp =110-114°C.
549			LCMS: MH^+ = 545; mp = 91-93°C
550			LCMS: MH^+ = 576; mp = 89-109°C.

【０４４６】
【表２１－１６】

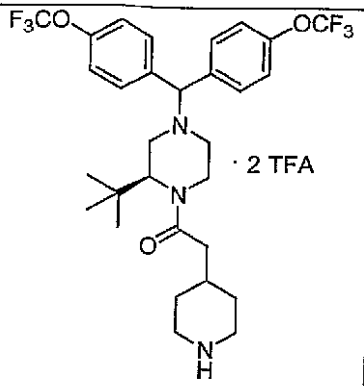
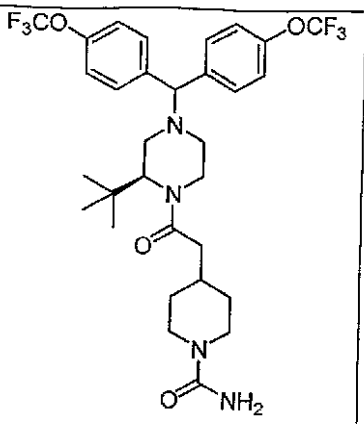
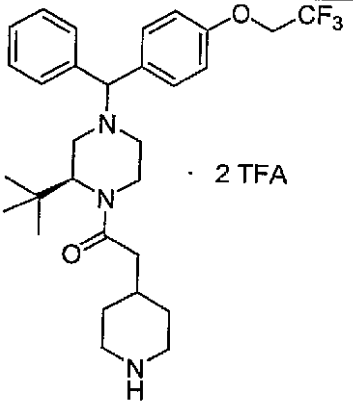
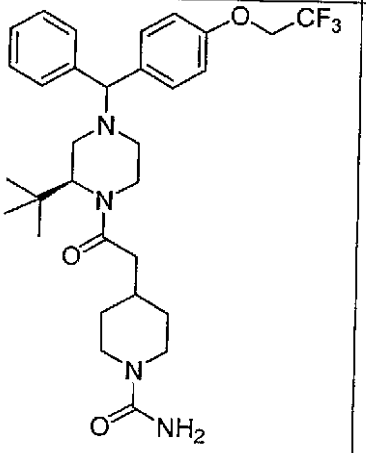
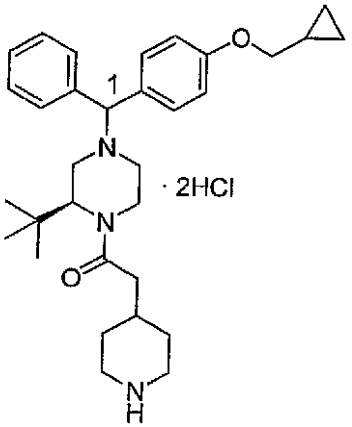
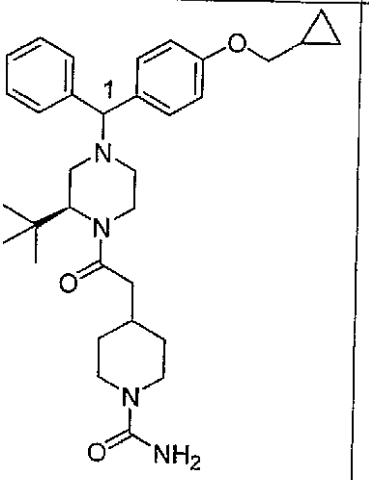
551			LCMS: MH^+ = 517; mp =105-124°C.
552			LCMS: MH^+ = 517; mp =100-112°C.
553			LCMS: MH^+ = 531; mp = 99-108°C.

【０４４７】

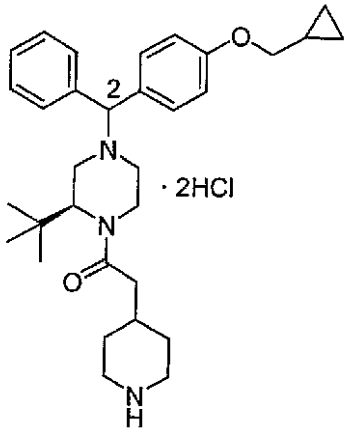
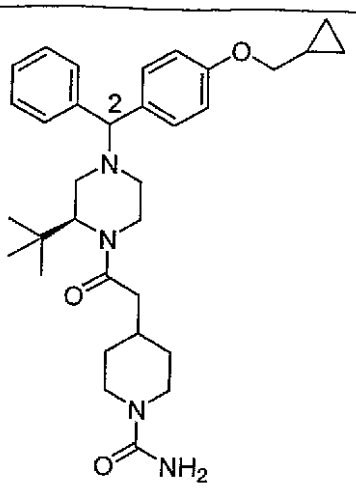
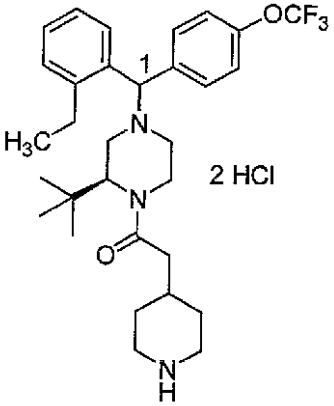
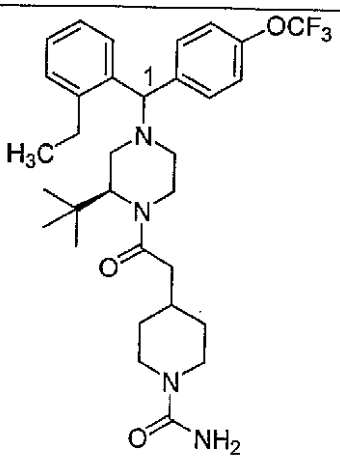
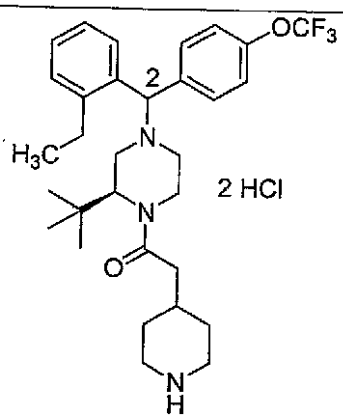
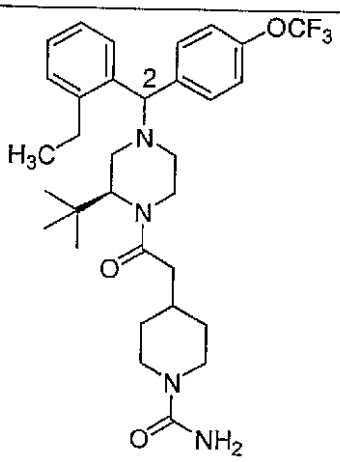
【表２１－１７】

554			LCMS: MH^+ =436; mp = 106-112°C
555			LCMS: MH^+ =546; mp = 119-127°C
556			LCMS: MH^+ = 546; mp = 98-101°C

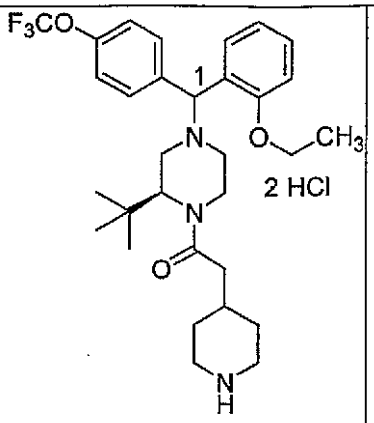
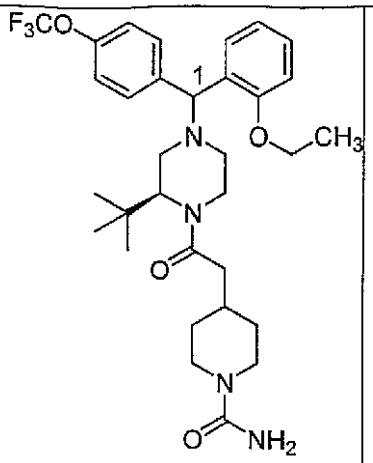
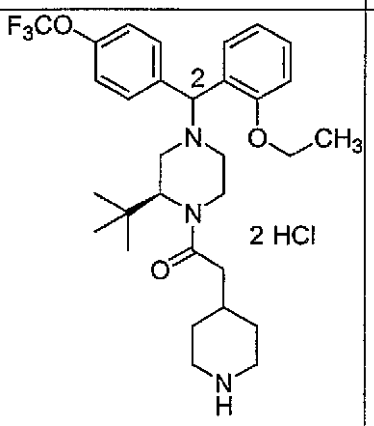
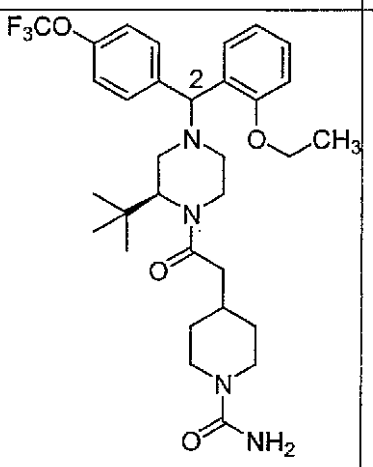
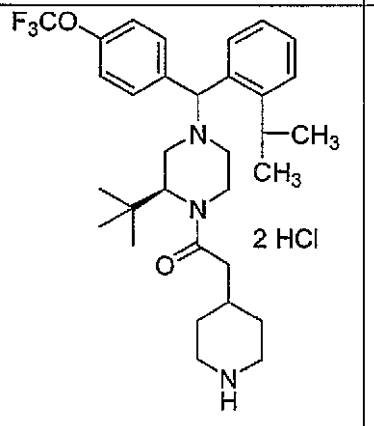
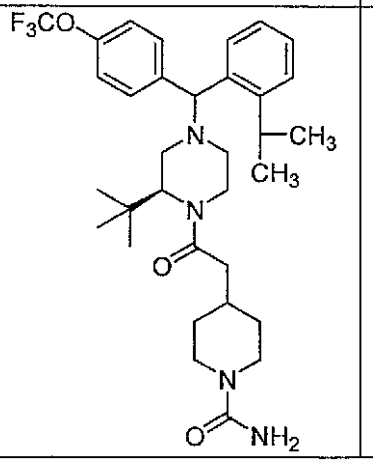
【０４４８】
【表２１－１８】

557			LCMS: MH^+ = 645; mp = 85-91°C
558			--
558.10			LCMS: MH^+=547; mp=100-104°C

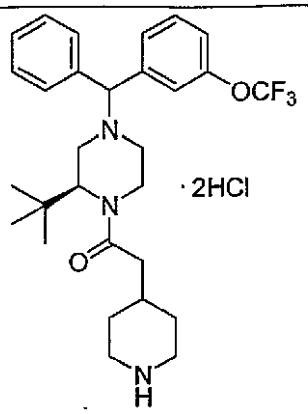
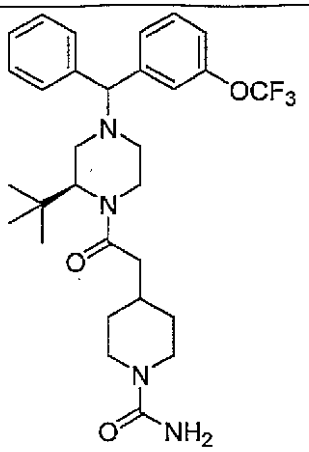
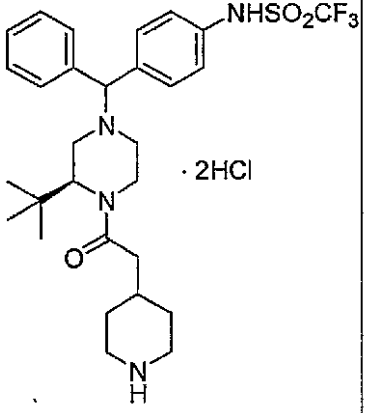
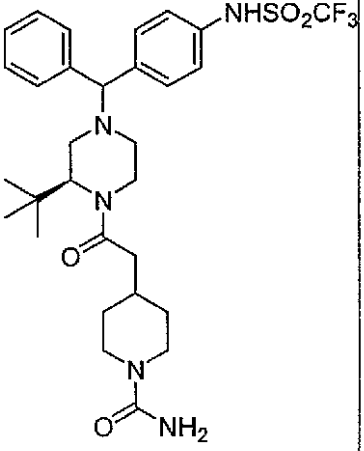
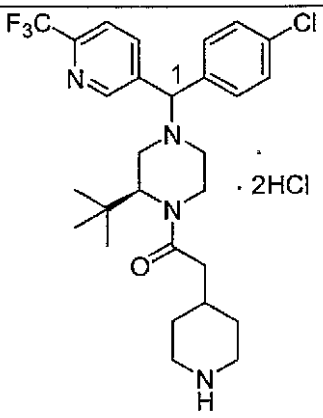
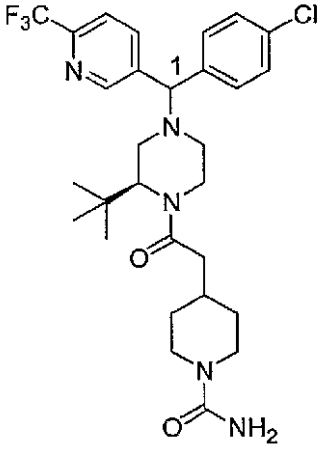
【０４４９】
【表２１－１９】

558.11			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C
558.12			LCMS: MH^+=589; mp=92-103°C
558.13			LCMS: MH^+=589; mp=95-190°C

【０４５０】
【表２１－２０】

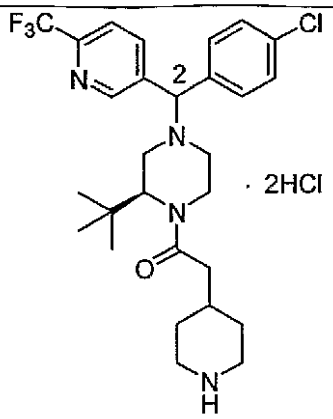
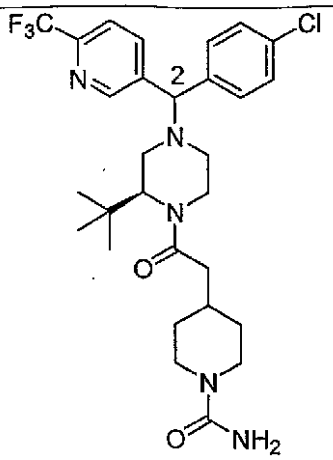
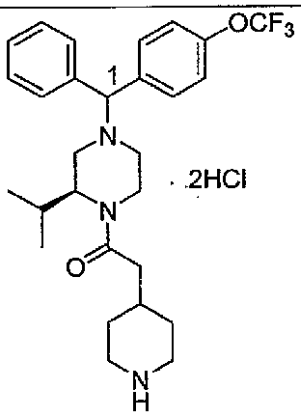
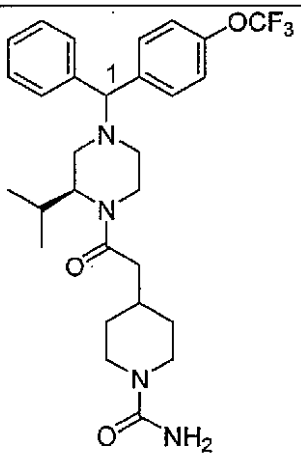
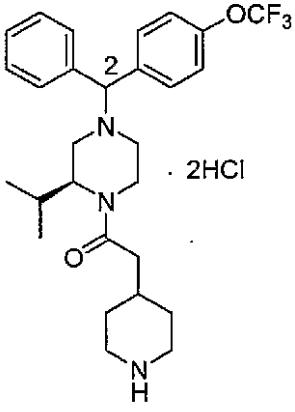
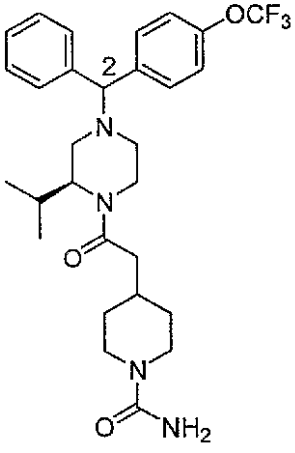
558.14			LCMS: MH^+=605; mp=59-83°C
558.15			LCMS: MH^+=605; mp=87-99°C
558.16			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C

【０４５１】
【表２１－２１】

558.17			LCMS: MH^+=561; mp=95-101°C
558.18			LCMS: MH^+=624; mp=97-101°C
558.19			LCMS: MH^+=580; mp=123-127°C

【０４５２】

【表２１－２２】

558.20			LCMS: MH^+=580 mp=121-124°C
558.21			LCMS: MH^+=547; mp=100-103°C
558.22			LCMS: MH^+=547; mp=109-114°C

（実施例５５８．２３および５５８．２４）

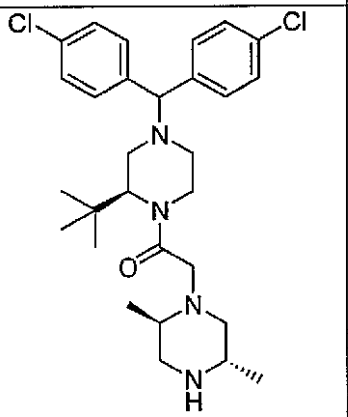
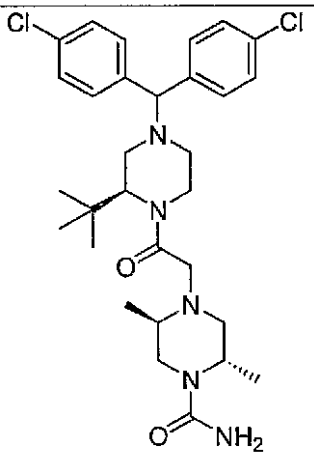
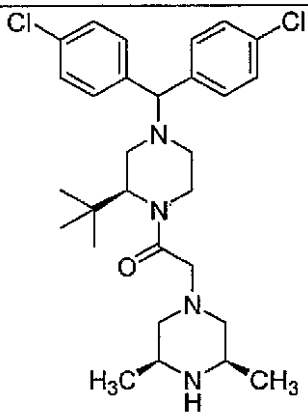
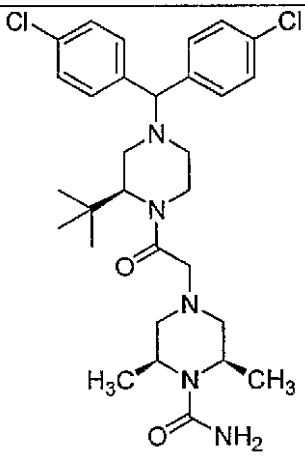
表１４．１の２欄で示した化合物を使用して、実施例５００で示した手順とほぼ同じ手順により、表１４．１の３欄で示した生成物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０４５３】

（表１４．１）

【０４５４】

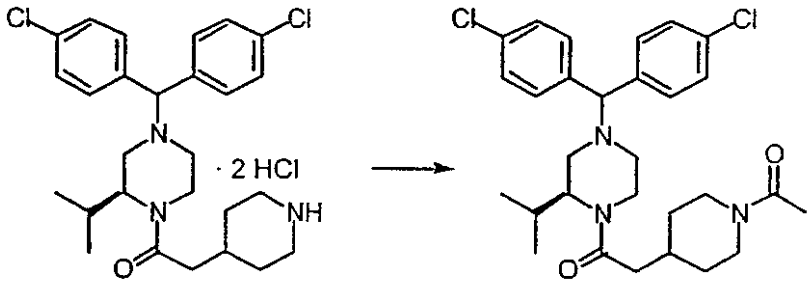
【表２２】

実施例	2欄	3欄	CMPD
558.23			LCMS: MH^+=574; mp=78-103 °C
558.24			LCMS: MH^+=574; mp=58-73 °C

（実施例５５９）

【０４５５】

［化１２０］



調製実施例１８３から得た生成物（０．１５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に、０℃で、ＴＥＡ（０．２１ｍＬ、５当量）およびＡｃＣｌ（０．０３ｍＬ、１．２当量）を加えた。その反応混合物を室温まで暖め、そしてＴＬＣにより出発物質の消費が示されるまで（２０分間）、撹拌した。その反応物を、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2溶液中の５％（ＭｅＯＨ中で１０％NH_4OH）溶

液を使用する）で精製して、固形物（０．１２ｇ、収率７５％）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝５３０；融点＝７５～１０１℃。

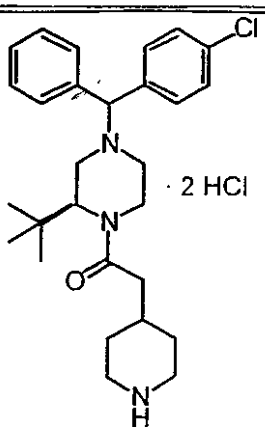
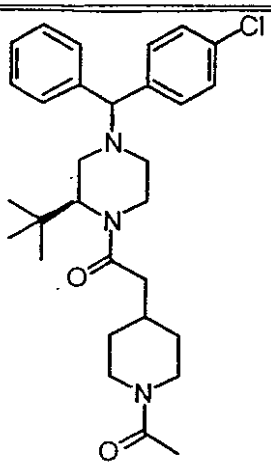
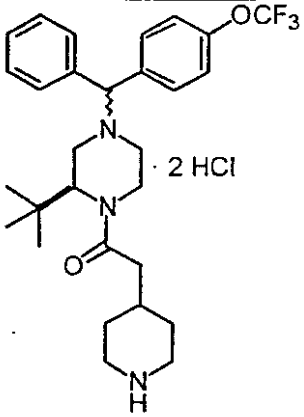
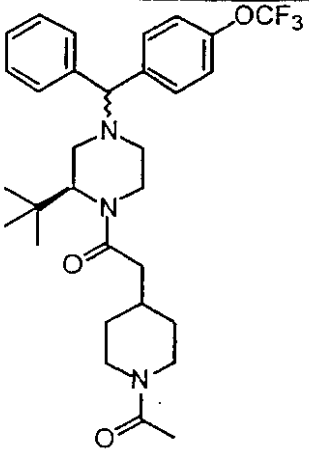
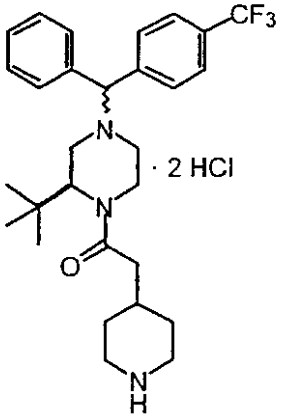
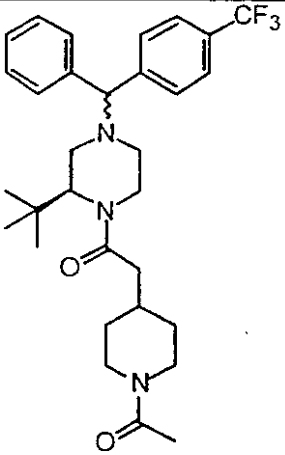
【０４５６】

（実施例５６０～６０９．６８）

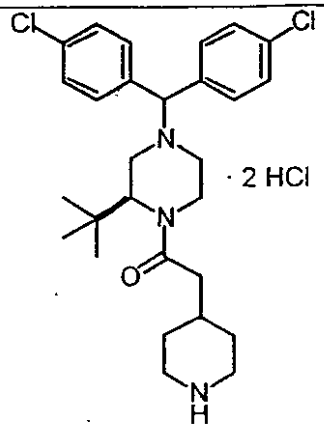
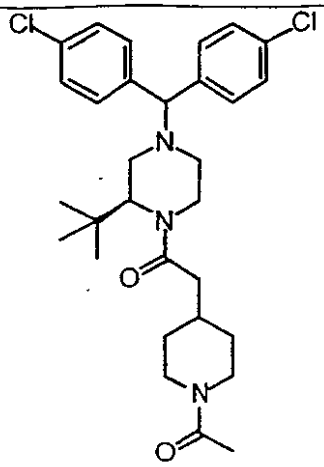
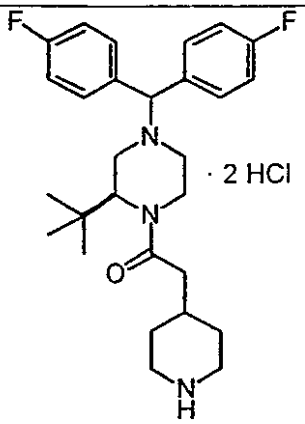
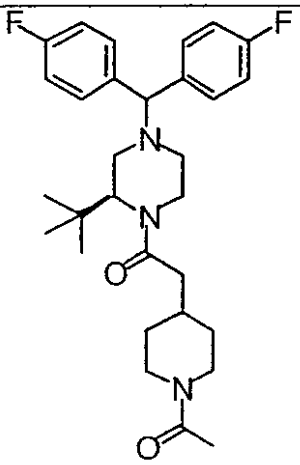
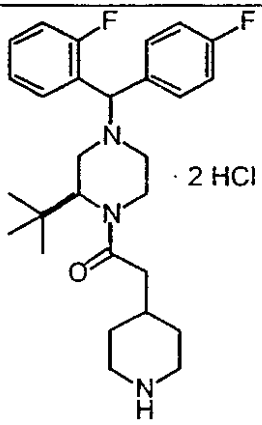
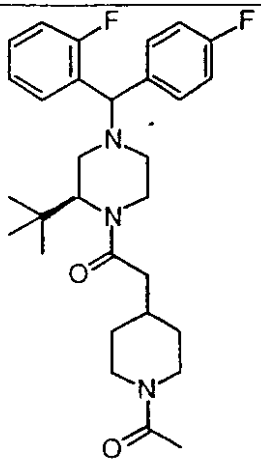
表１５の２欄で示した化合物（これらは、対応するＮ－ＢＯＣ－保護アミンから、調製実施例１８３または実施例６１１と類似の様式で調製した）を使用して、実施例５５８で示した手順とほぼ同じ手順により、表１５の３欄で示した生成物（ＣＭＰＤ）を調製した：（表１５）

【０４５７】

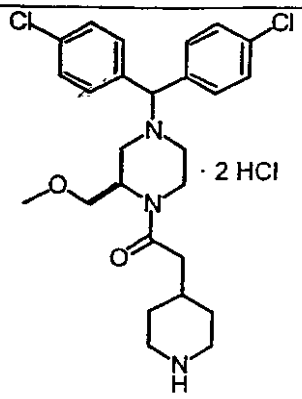
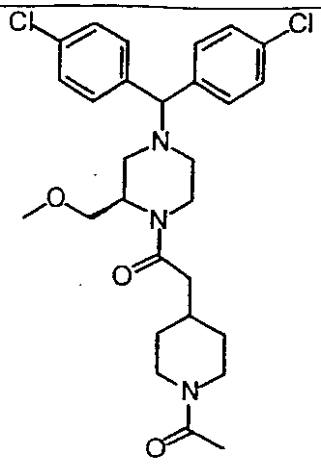
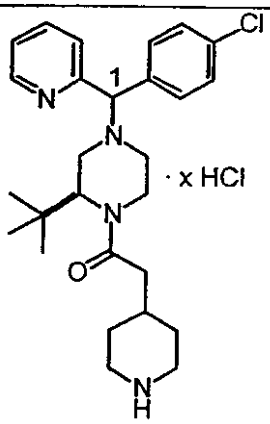
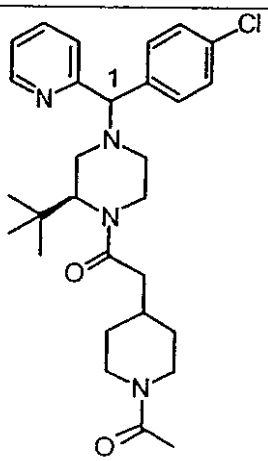
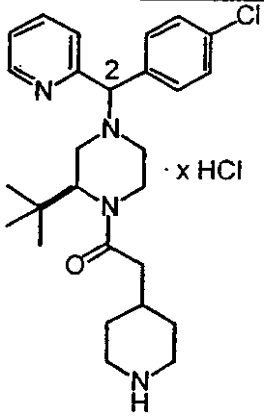
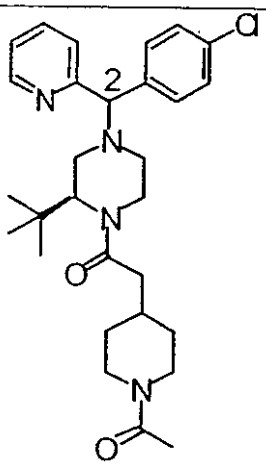
【表２３－１】

実施例	2欄	3欄	CMPD
560			LCMS: MH^+ = 510; mp = 81-85°C
561			LCMS: MH^+ = 560; mp = 68-71°C
562			LCMS: MH^+ = 544; mp = 86-88°C

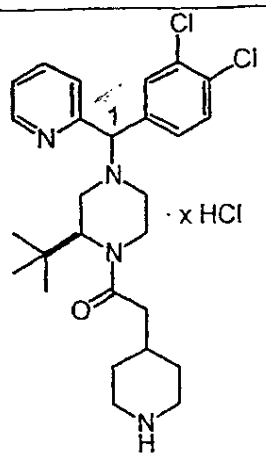
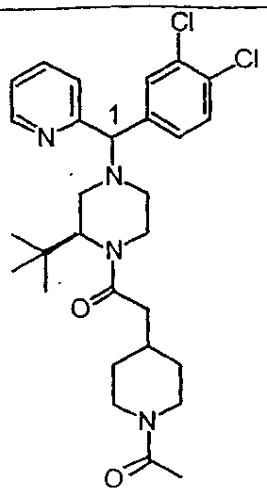
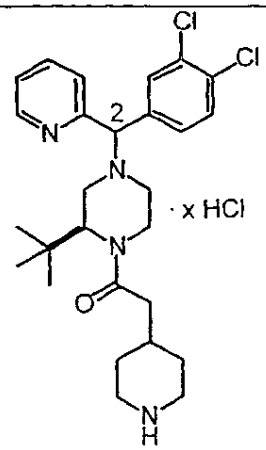
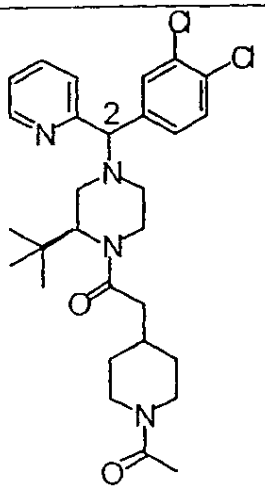
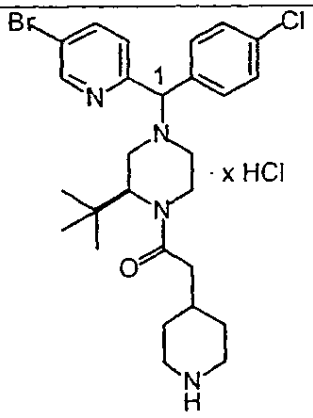
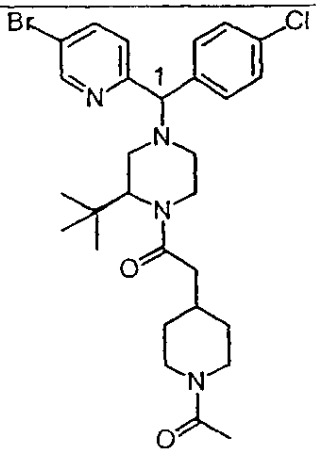
【０４５８】
【表２３－２】

563			LCMS: MH^+ = 544; mp = 125-145°C
564			LCMS: MH^+ = 512; mp = 69-75°C
565			LCMS: MH^+ = 512; mp = 79-92°C

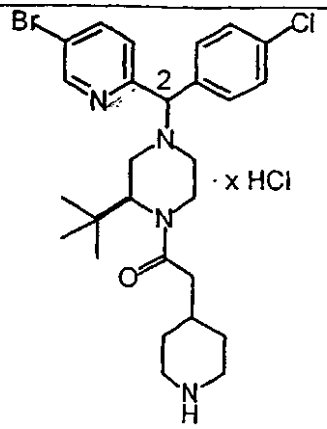
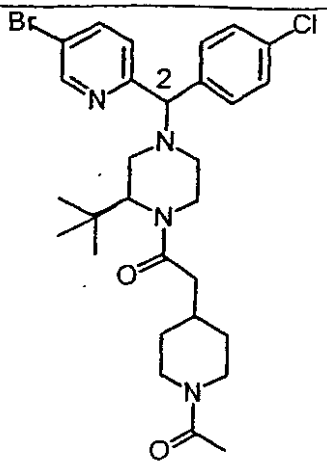
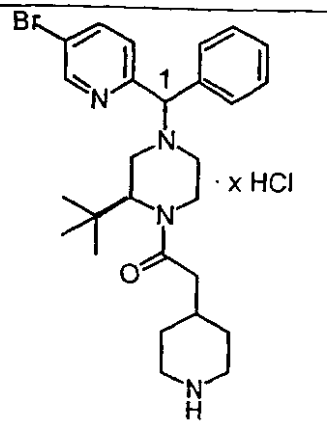
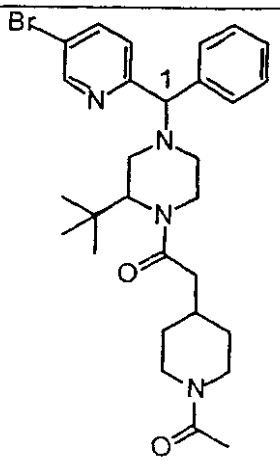
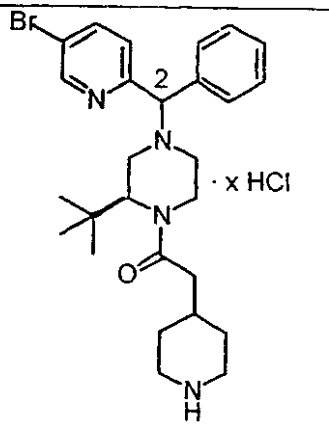
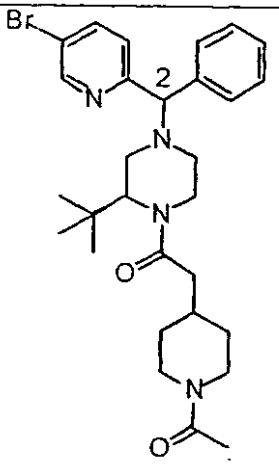
【０４５９】
【表２３－３】

566			LCMS: MH^+ = 532; mp = 70-73°C
567			LCMS: MH^+ = 511; mp = 68-79°C
568			LCMS: MH^+ = 511; mp = 74-87°C

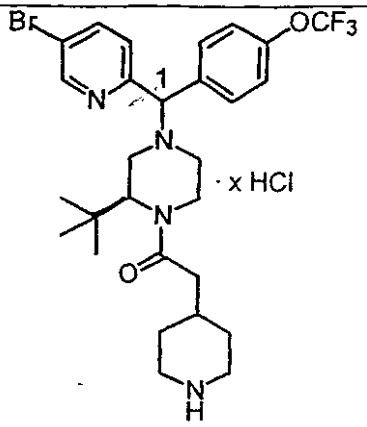
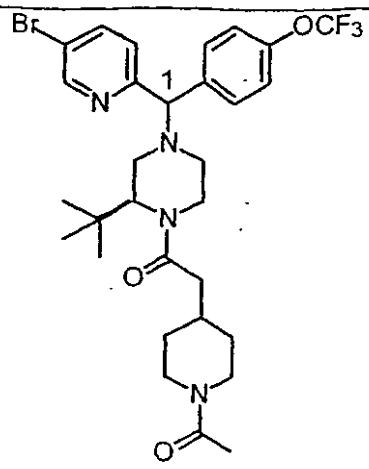
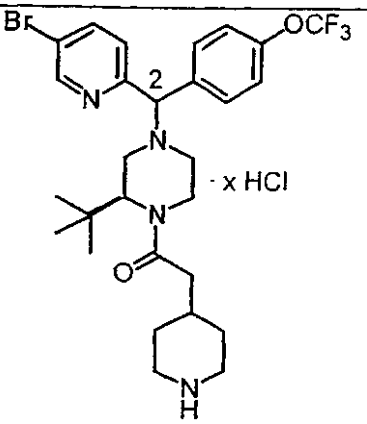
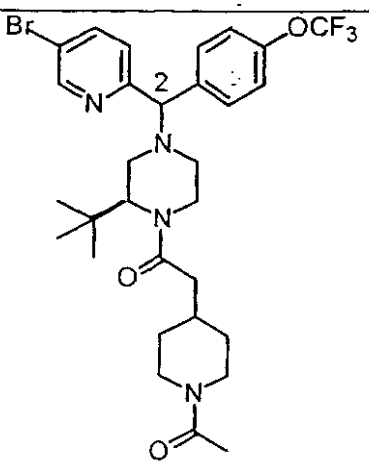
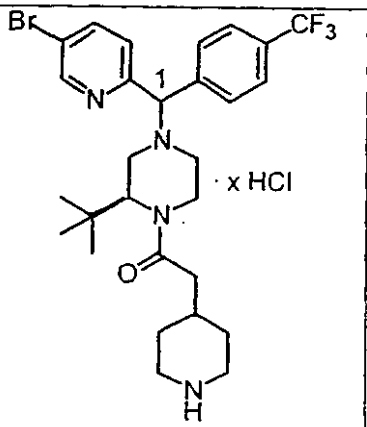
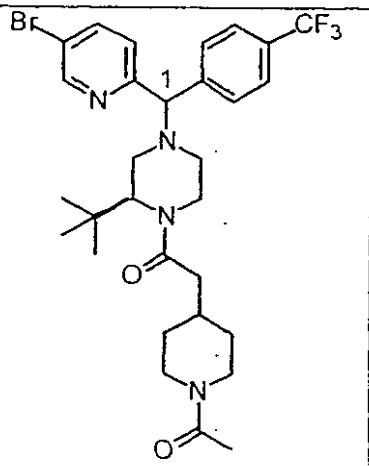
【０４６０】
【表２３－４】

569			LCMS: MH^+ = 545; mp = 93-98°C
570			LCMS: MH^+ = 545; mp = 95-98°C
571			LCMS: MH^+ = 589; mp = 81-86°C

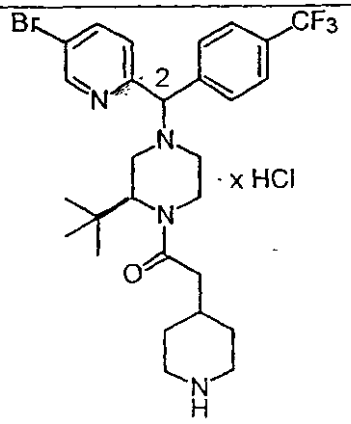
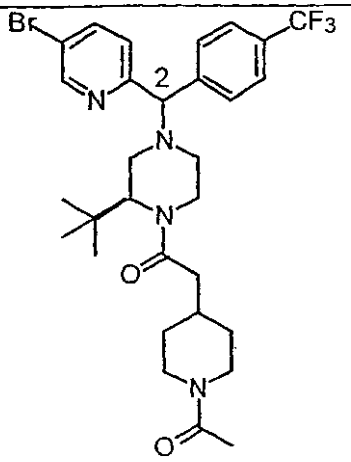
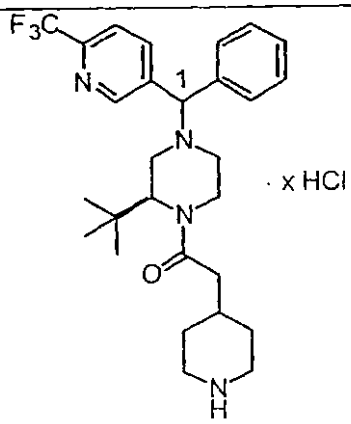
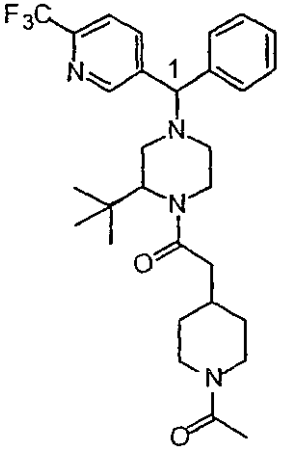
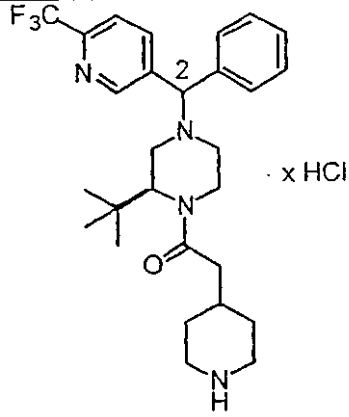
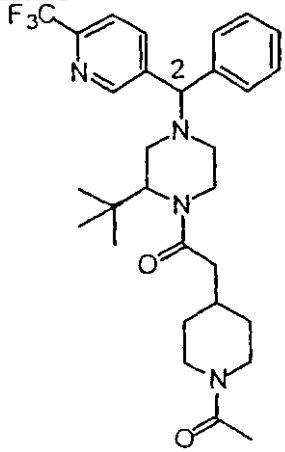
【０４６１】
【表２３－５】

572			LCMS: MH^+ = 589; mp = 69-76°C
573			LCMS: MH^+ = 555; mp = 68-97°C
574			LCMS: MH^+ = 555; mp = 63-81°C

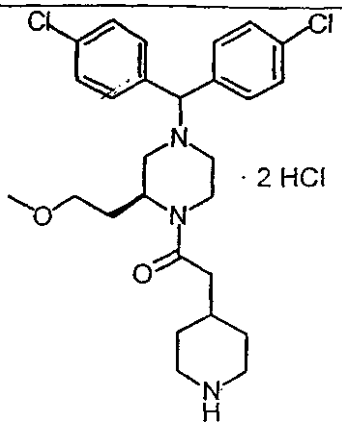
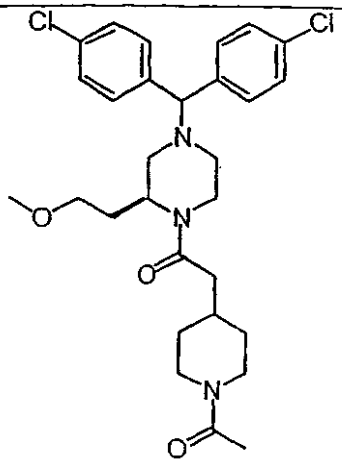
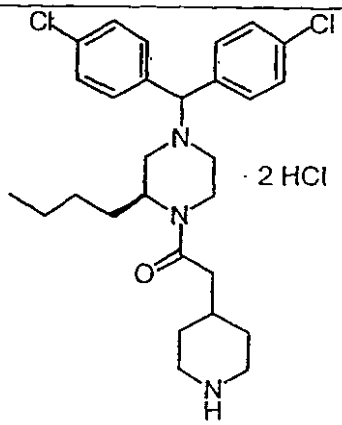
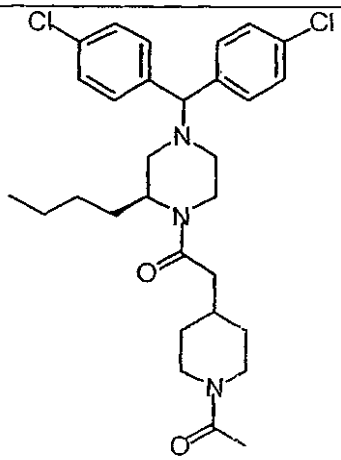
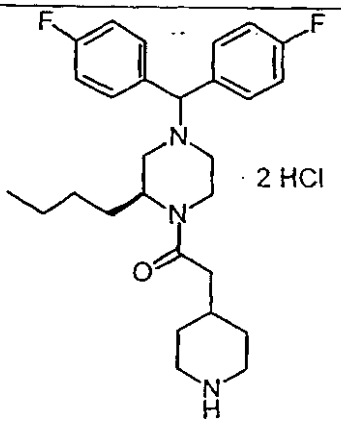
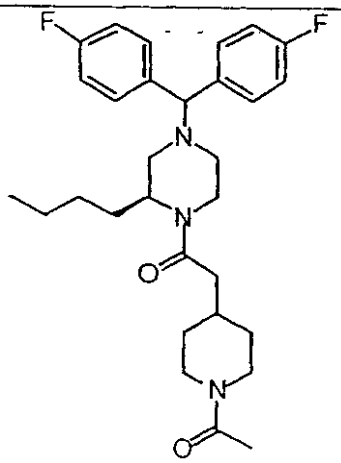
【０４６２】
【表２３－６】

575			LCMS: MH^+ = 639; mp = 80-85°C
576			LCMS: MH^+ = 639; mp = 119-125°C
577			LCMS: MH^+ = 623; mp = 126-132°C

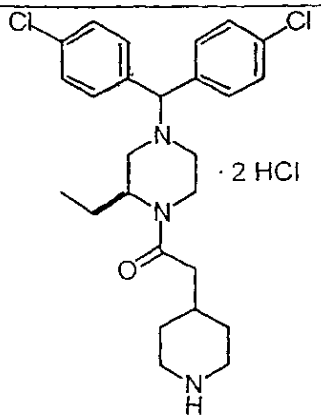
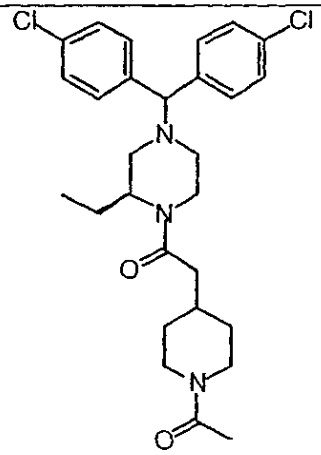
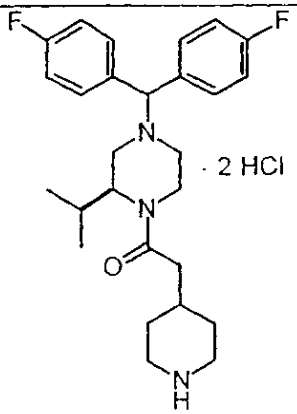
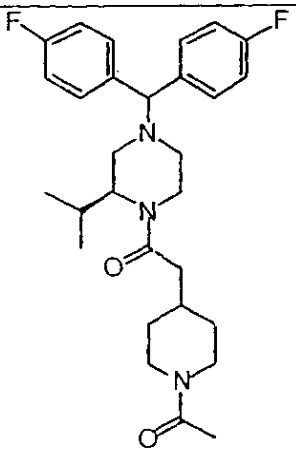
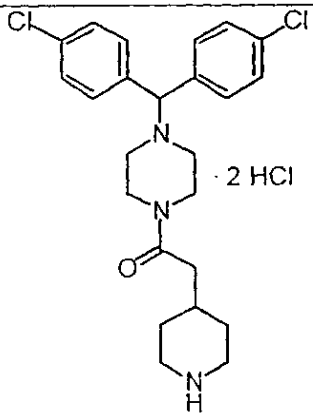
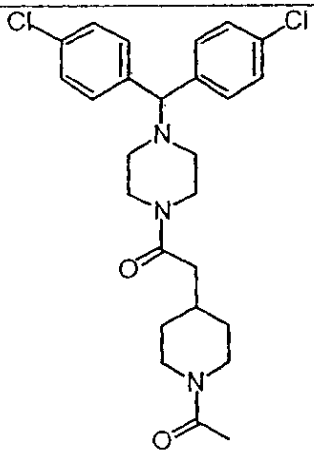
【０４６３】
【表２３－７】

578			LCMS: MH^+ = 623; mp = 102-105°C
579			LCMS: MH^+ = 545; mp = 86-89°C.
580			LCMS: MH^+ = 545; mp = 71-75°C.

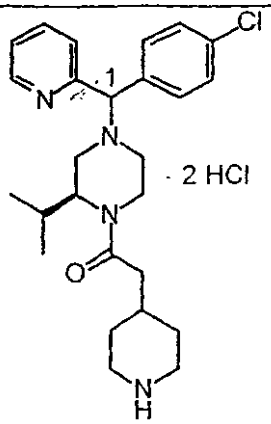
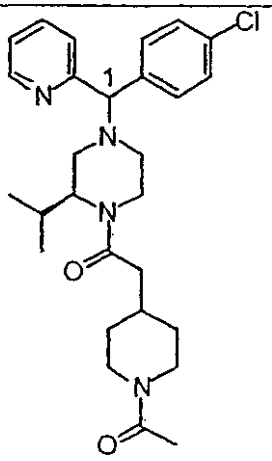
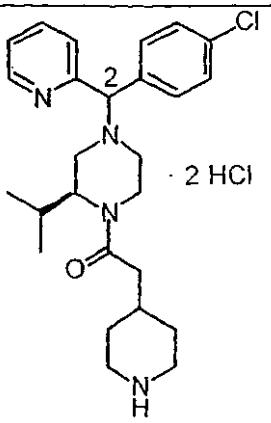
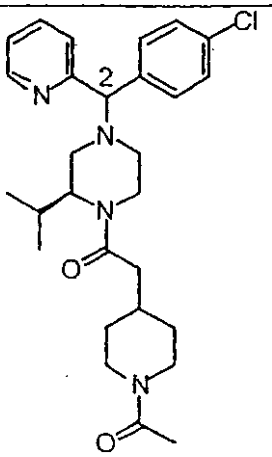
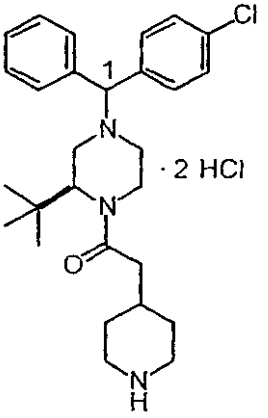
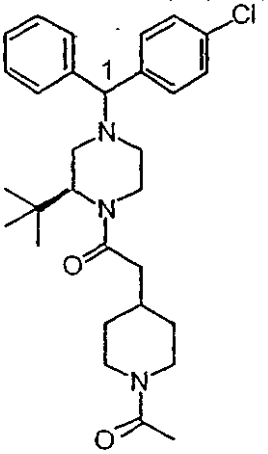
【０４６４】
【表２３－８】

581			FABMS: MH^+ = 546; mp = 81-84°C
582			FABMS: MH^+ = 544; mp = 75-79°C
583			FABMS: MH^+ = 512; mp = 59-62°C

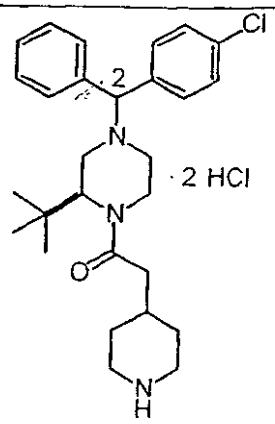
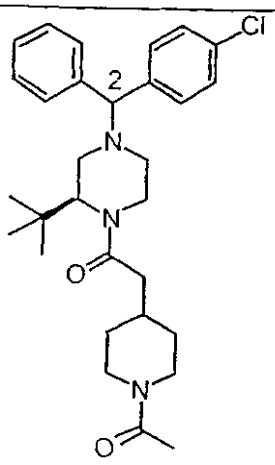
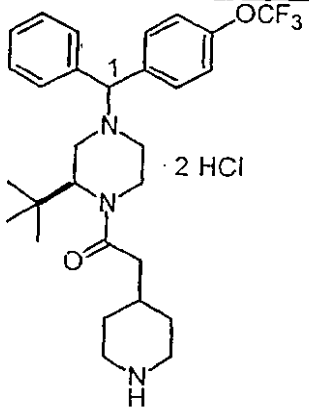
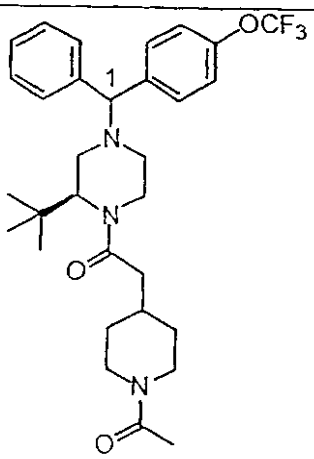
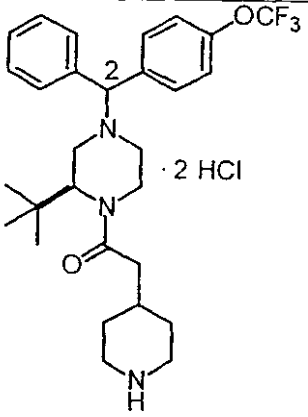
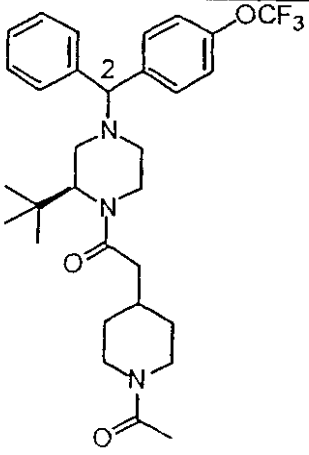
【０４６５】
【表２３－９】

584			LCMS: MH^+ = 516; mp = 60-66°C
585			LCMS: MH^+ = 498; mp = 68-71°C
586			FABMS: MH^+ = 488; mp = 76-81°C

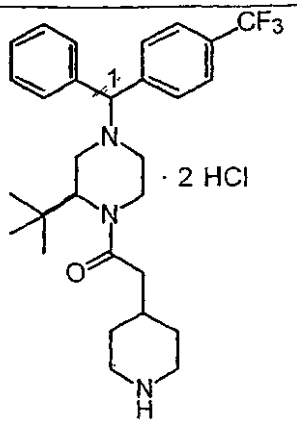
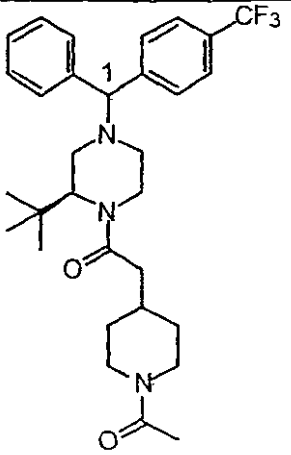
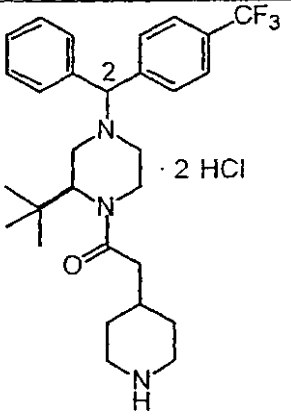
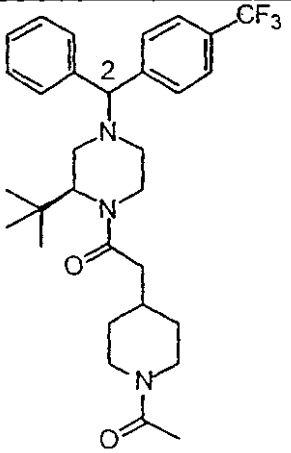
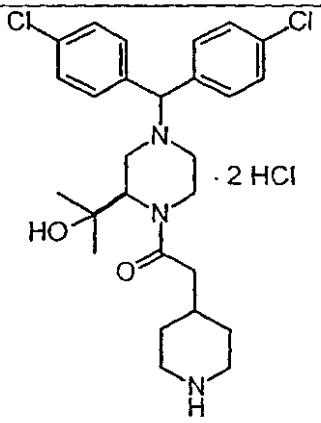
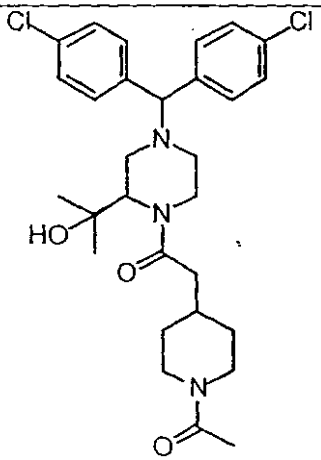
【０４６６】
【表２３－１０】

587			LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
588			LCMS: MH^+ = 497; mp = 74-79°C
594			LCMS: MH^+ = 510; mp = 69-72°C

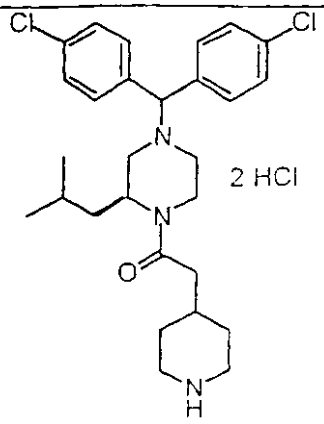
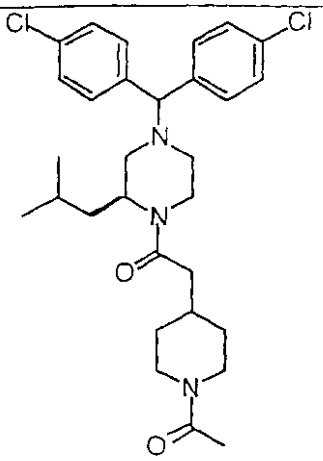
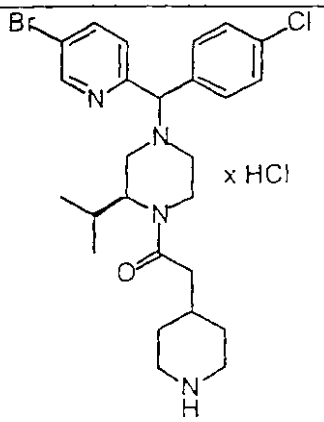
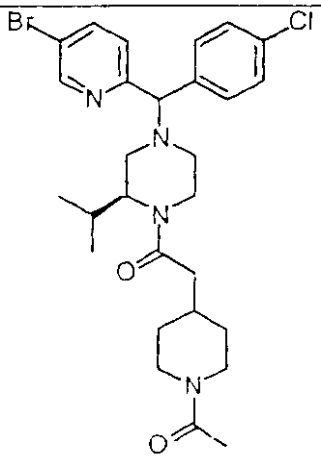
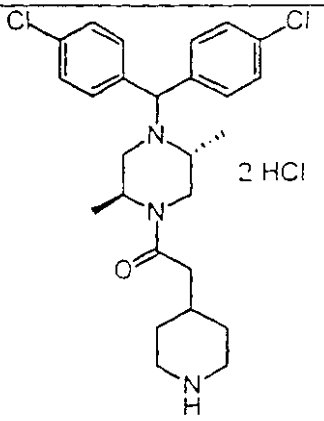
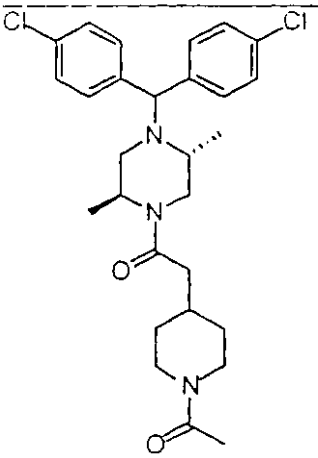
【０４６７】
【表２３－１１】

595			LCMS: MH^+ = 510; mp = 56-62°C
596			LCMS: MH^+ = 560; mp = 62-75°C
597			LCMS: MH^+ = 560; mp = 59-71°C

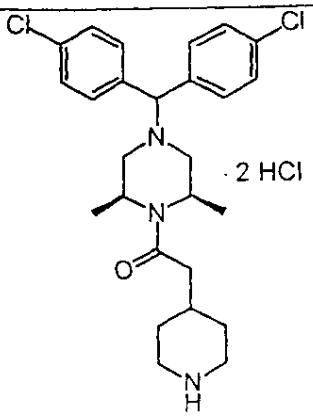
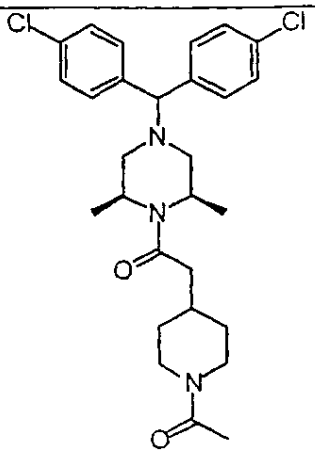
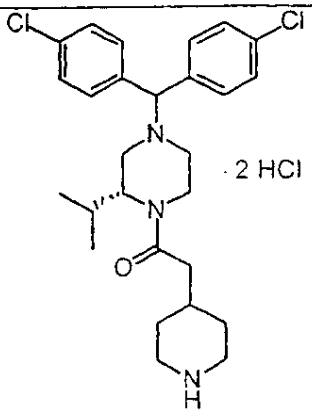
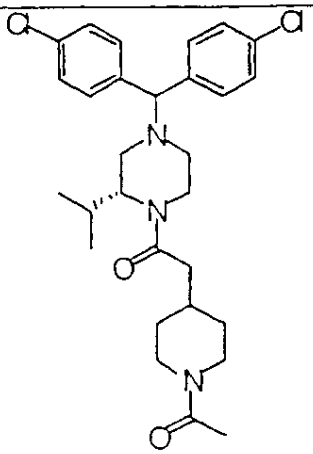
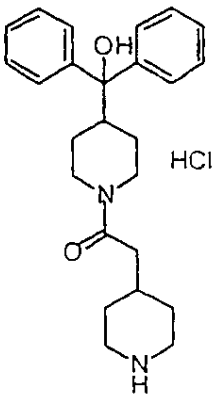
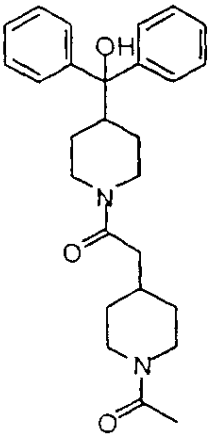
【０４６８】
【表２３－１２】

598			LCMS: MH^+ = 544; mp = 83-88°C
599			LCMS: MH^+ = 544; mp = 77-80°C
600.			LCMS: MH^+ = 546; mp = 89-95°C.

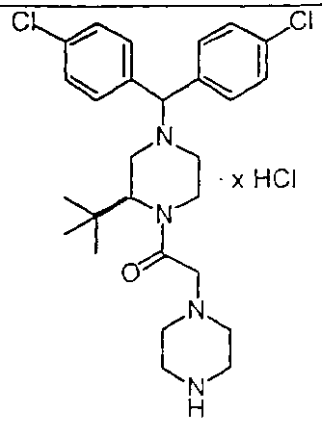
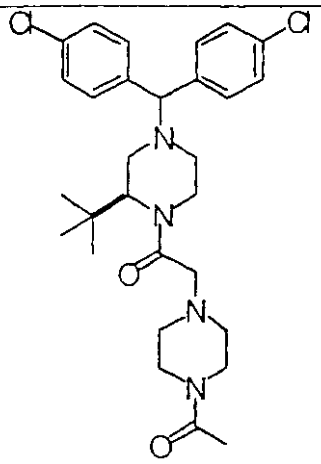
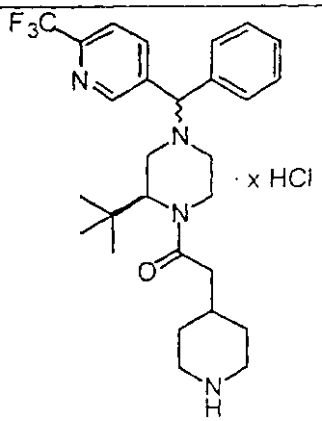
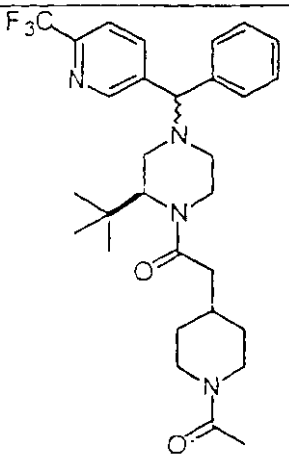
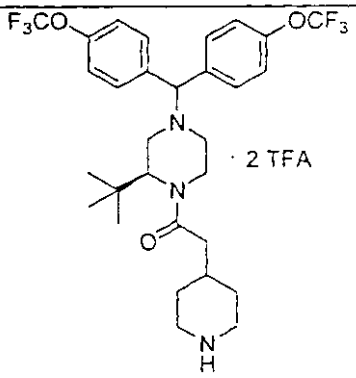
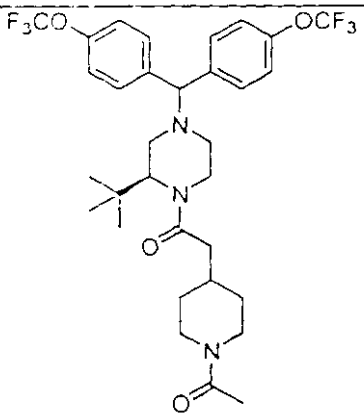
【０４６９】
【表２３－１３】

601	 2 HCl		LCMS: MH^+ = 544; mp = 69-70°C.
602	 x HCl		LCMS: MH^+ = 575; mp = 73-91°C.
603	 2 HCl		LCMS: MH^+ = 516; mp = 69-84°C.

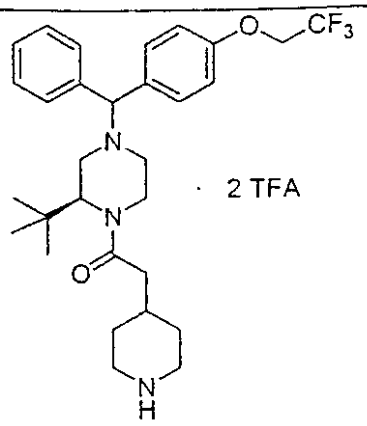
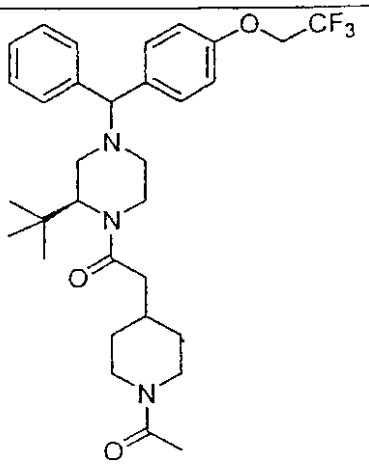
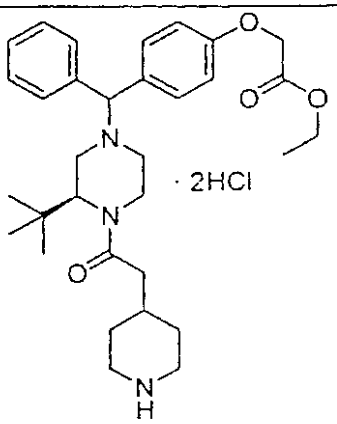
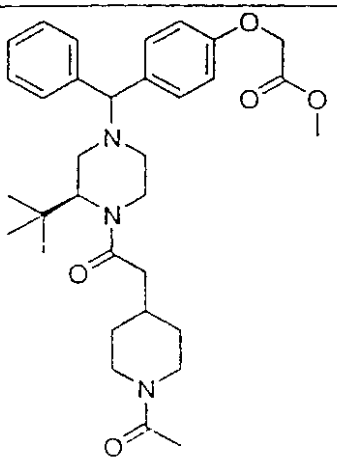
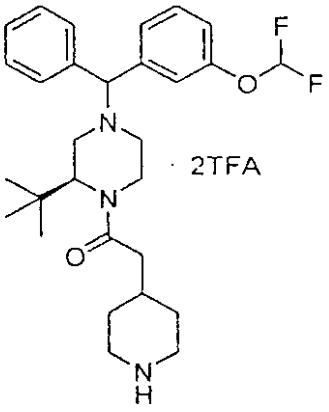
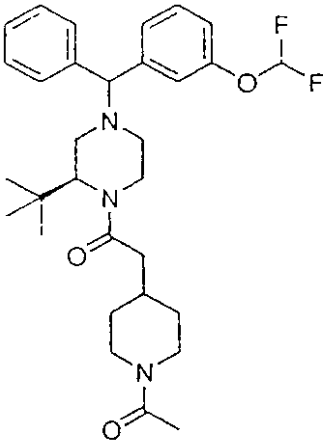
【０４７０】
【表２３－１４】

604			LCMS: MH^+ = 516; mp = 62-81°C.
605			LCMS: MH^+ = 530; mp = 75-82°C
606			LCMS: MH^+ = 435; mp = 76-79°C

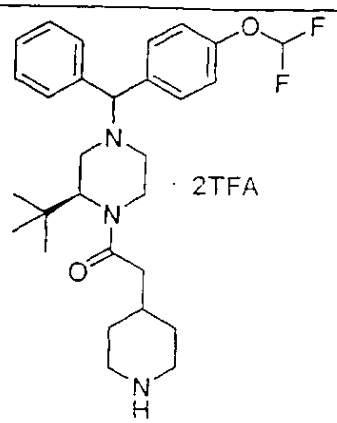
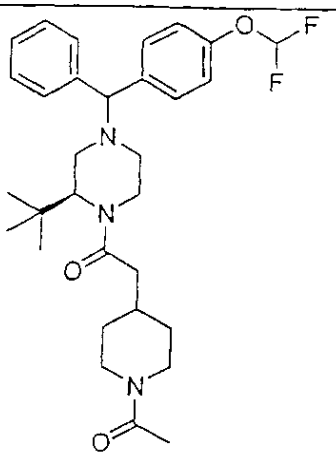
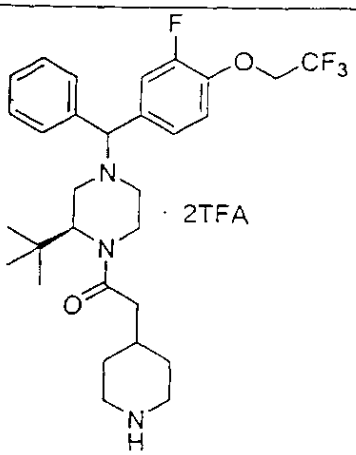
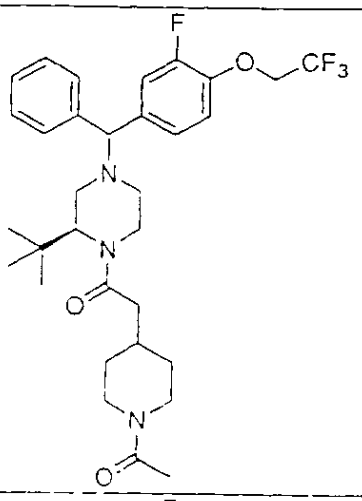
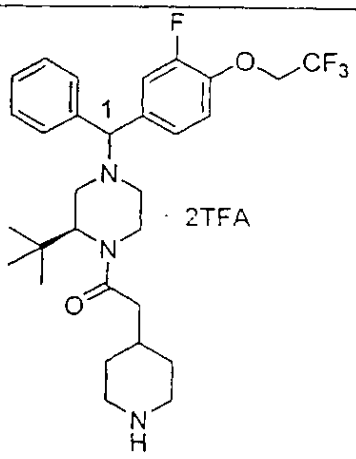
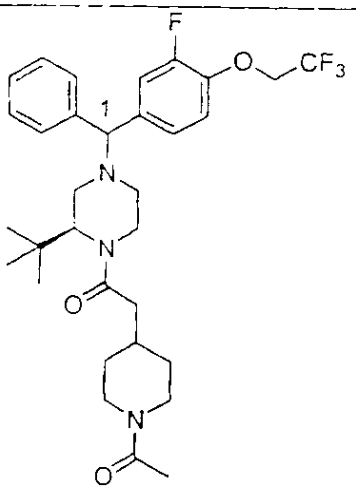
【０４７１】
【表２３－１５】

607			LCMS: MH^+ = 545; mp = 97-101°C
608			LCMS: MH^+ = 545; mp = 65-68°C
608.1			LCMS: MH^+ = 645; mp = 66-72°C

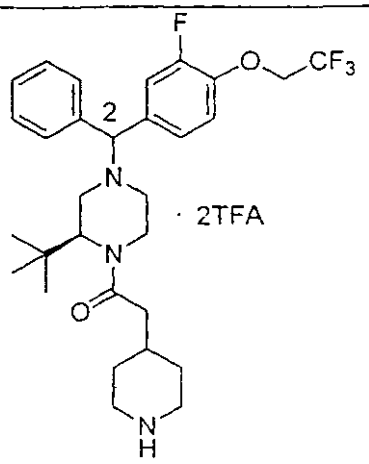
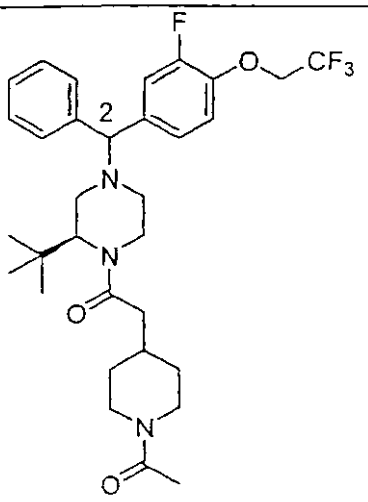
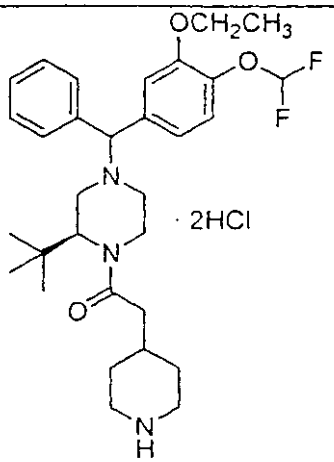
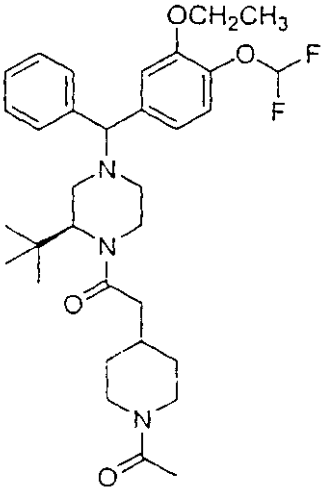
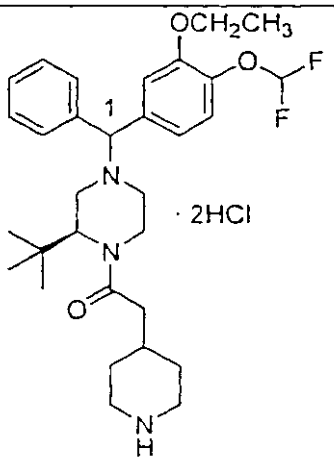
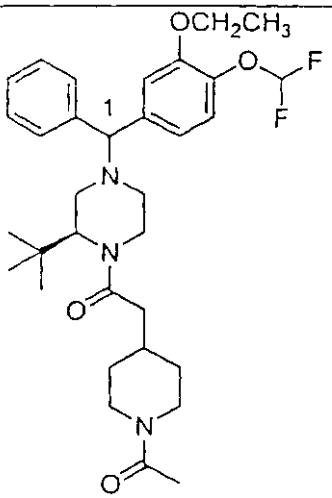
【０４７２】
【表２３－１６】

608.2			LCMS: MH^+ = 574; mp = 87-92°C
608.21			LCMS: MH^+= 564; mp = 65-69°C
608.22			LCMS: MH^+= 586; mp = 73-77°C

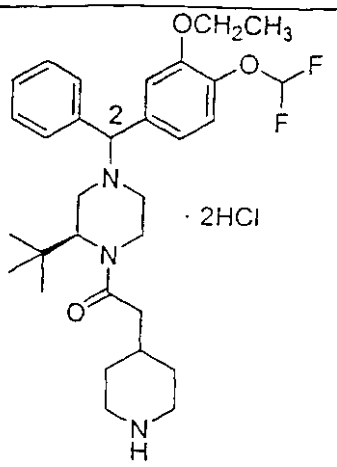
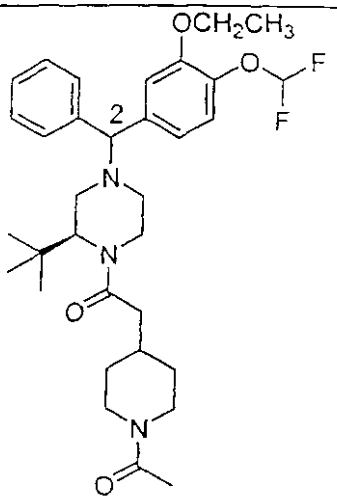
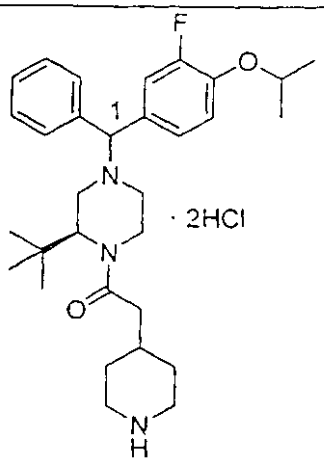
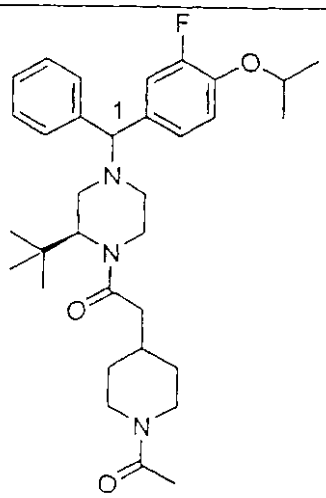
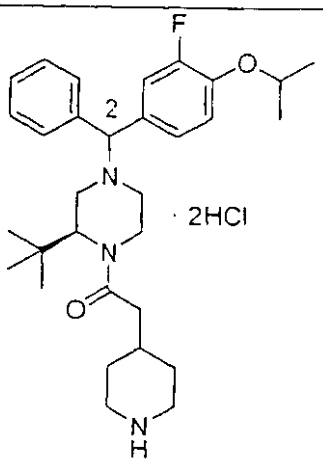
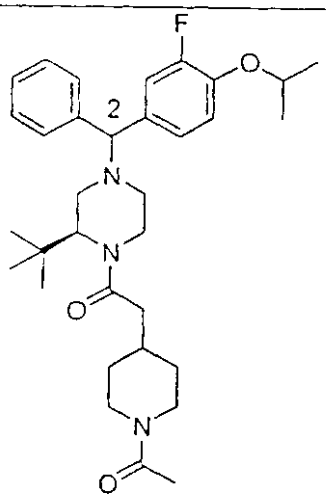
【０４７３】
【表２３－１７】

608.23			LCMS: MH^+= 542; mp = 81-84°C
608.25			LCMS: MH^+= 592; mp = 85-91°C
608.26			LCMS: MH^+= 592; mp = 74-80°C

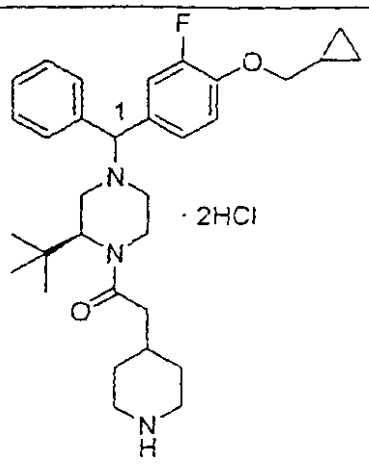
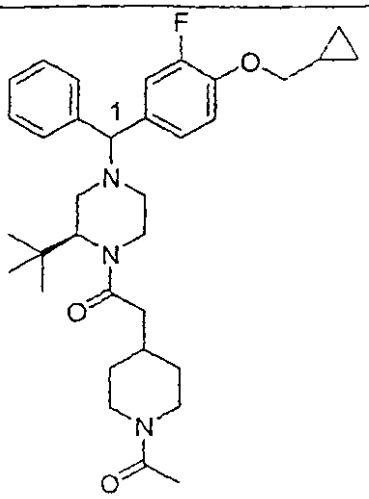
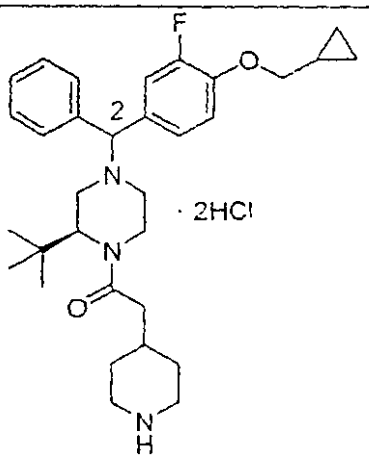
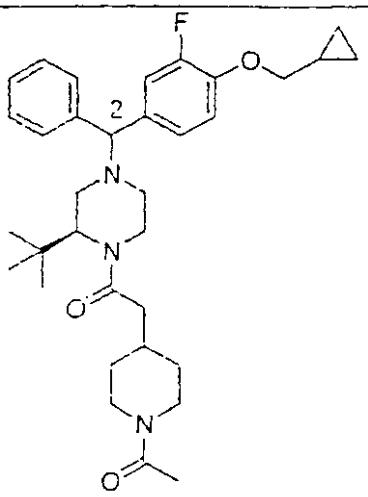
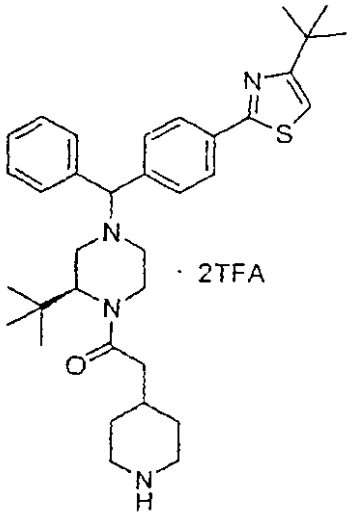
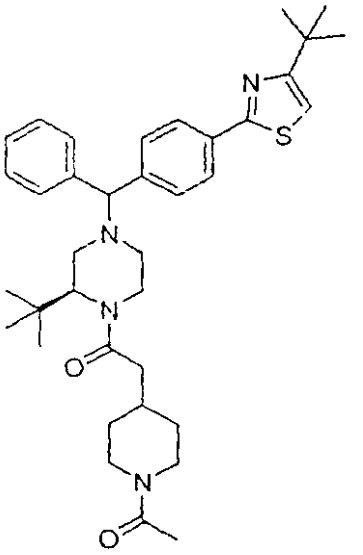
【０４７４】
【表２３－１８】

608.27			LCMS: MH^+= 586; mp = 82-85°C
608.28			LCMS: MH^+= 586; mp = 76-80°C
608.29			LCMS: MH^+= 586; mp = 48.7-49.8°C

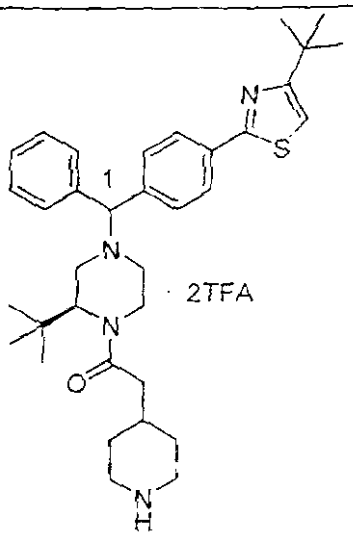
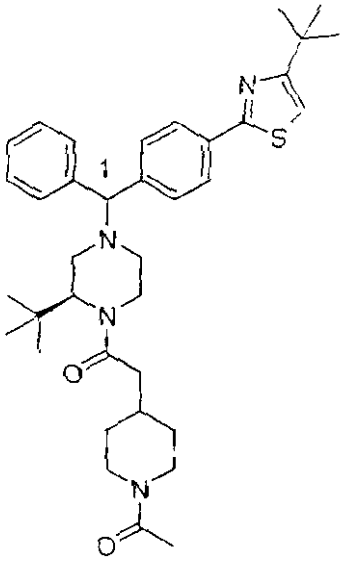
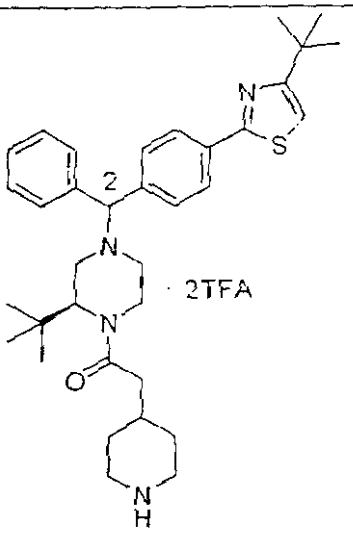
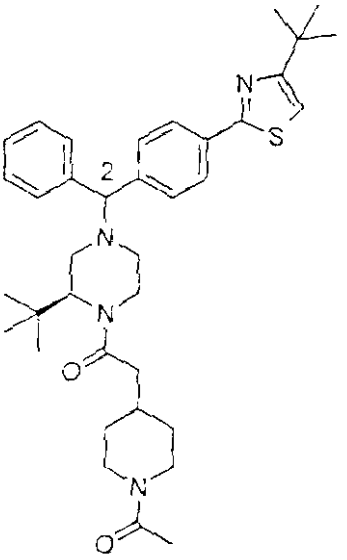
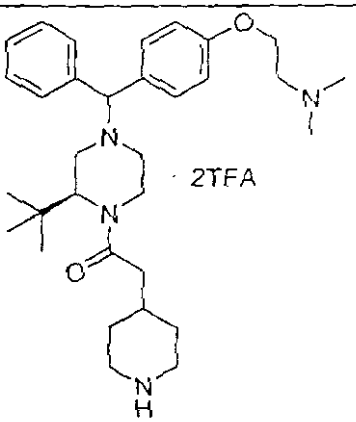
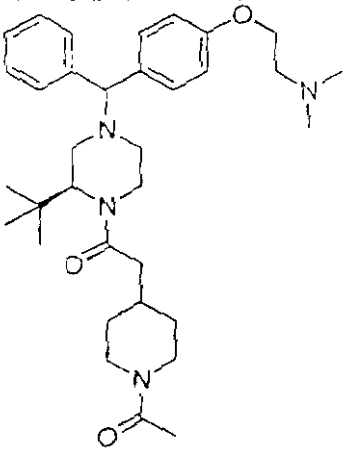
【０４７５】
【表２３－１９】

608.30			LCMS: MH^+= 586; mp = 70-73°C
608.31			LCMS: MH^+= 552; mp = 48-51°C
608.32			LCMS: MH^+= 552; mp = 75-79°C

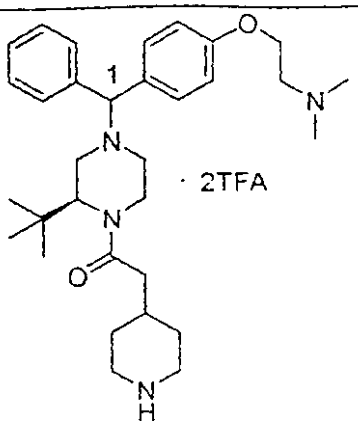
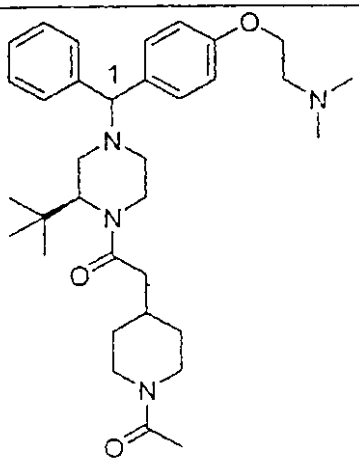
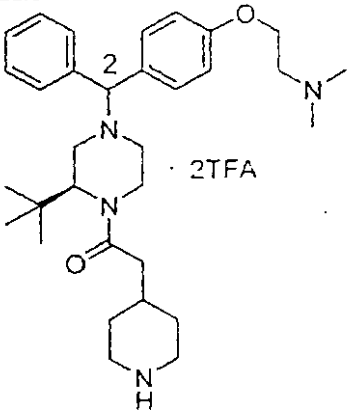
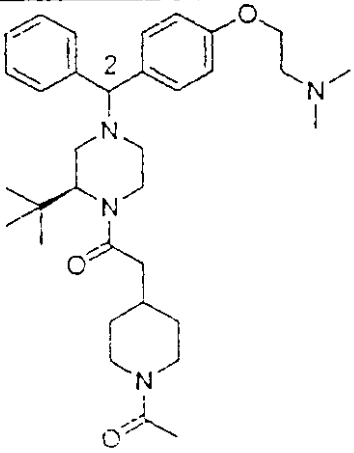
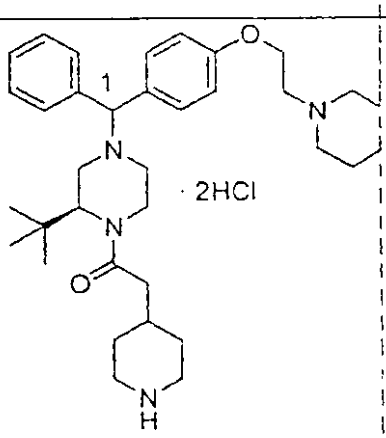
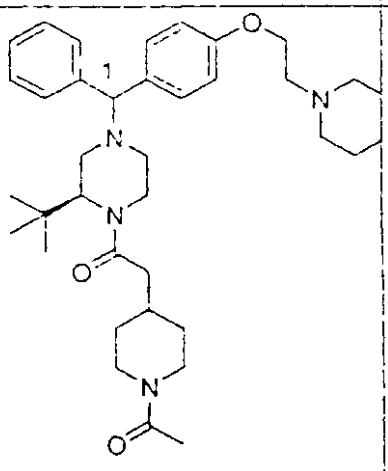
【０４７６】
【表２３－２０】

608.33			LCMS: MH$^+$= 564; mp = 76-81°C
608.34			LCMS: MH$^+$= 564; mp = 75-78°C
608.35			LCMS: MH$^+$= 615; mp = 97-104°C

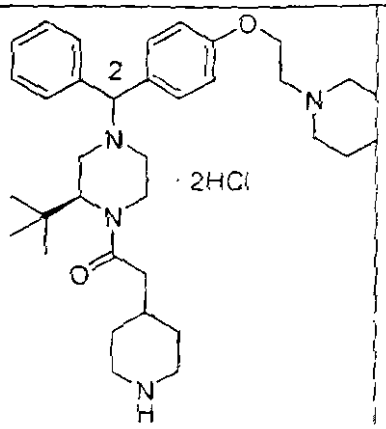
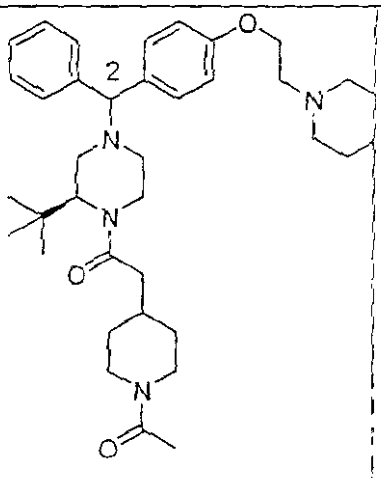
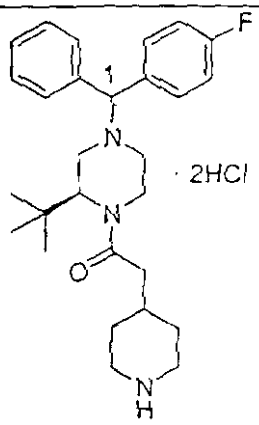
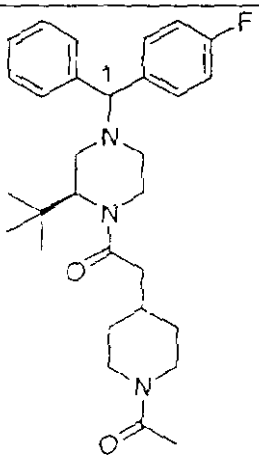
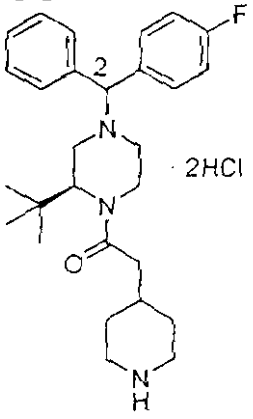
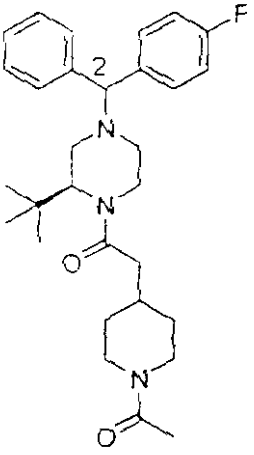
【０４７７】
【表２３－２１】

608.36			LCMS: MH⁺= 615; mp = 105-110°C
608.37			LCMS: MH⁺= 615; mp = 100-106°C
608.38			LCMS: MH⁺= 563; mp = 70-73°C

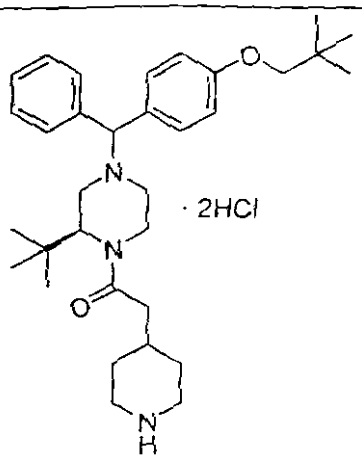
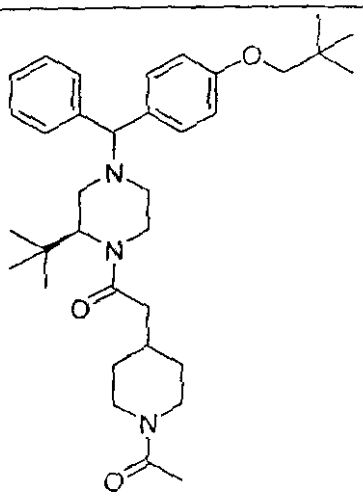
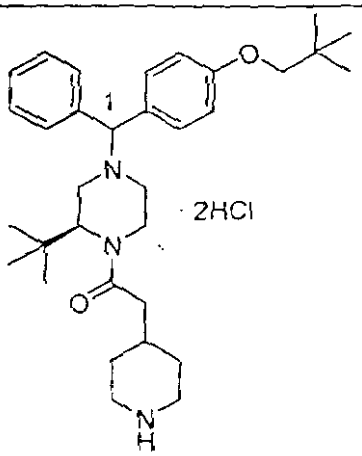
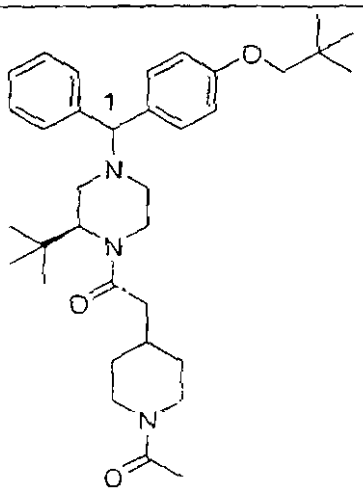
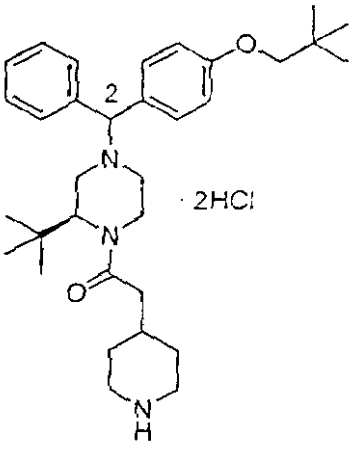
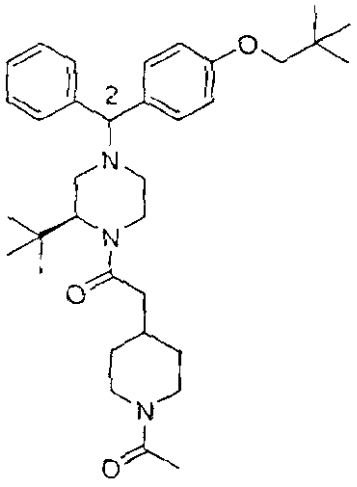
【０４７８】
【表２３－２２】

608.39			LCMS: MH^+= 563; mp = 64-66°C
608.40			LCMS: MH^+= 563; mp = 71-73°C
608.41			LCMS: MH^+= 603; mp = 58-63°C

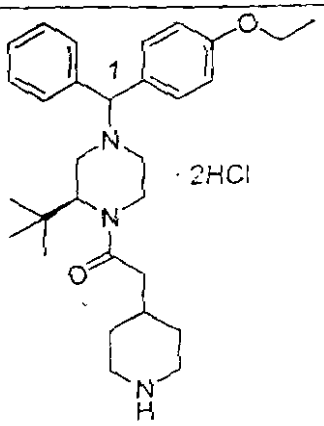
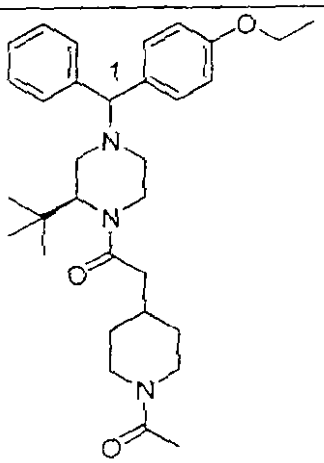
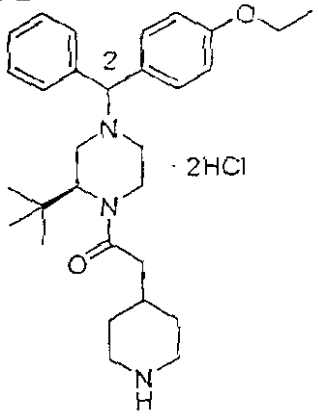
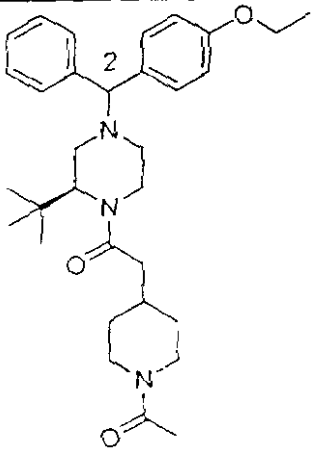
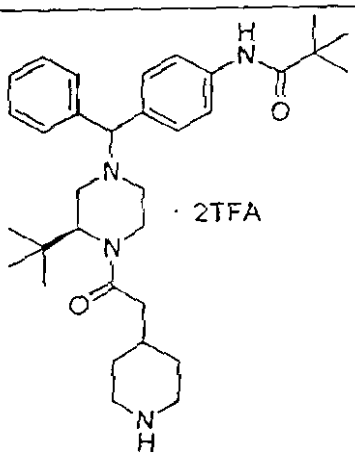
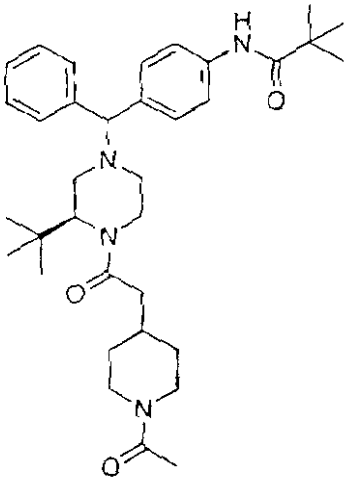
【０４７９】
【表２３－２３】

608.42			LCMS: MH^+= 603; mp = 83-86°C
608.43			LCMS: MH^+= 494; mp = 64-67°C
608.44			LCMS: MH^+= 494; mp = 78-81°C

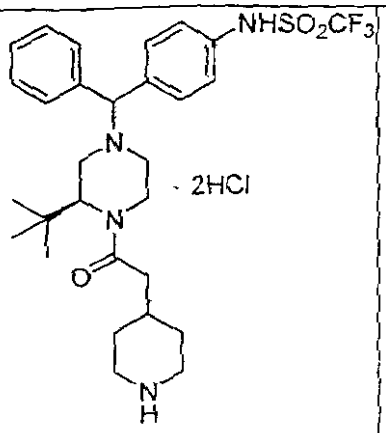
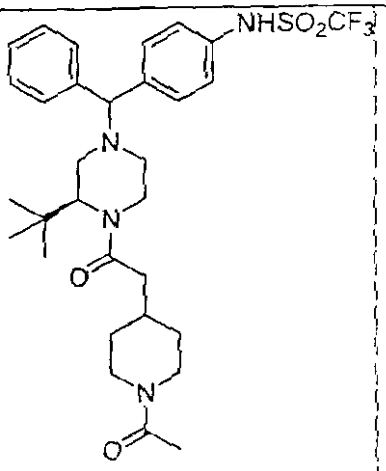
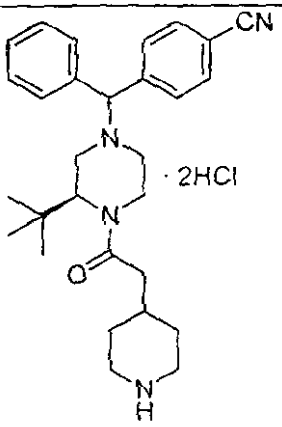
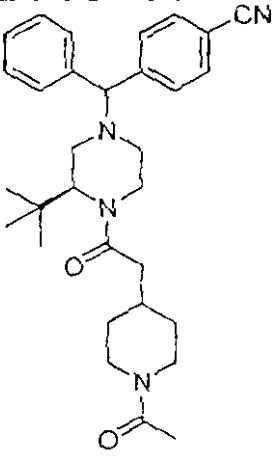
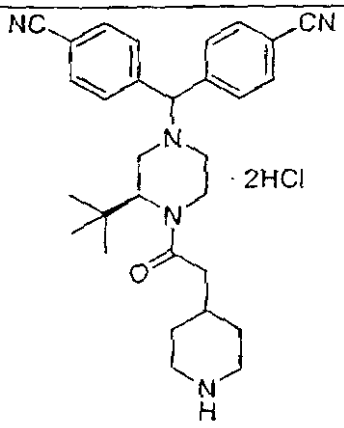
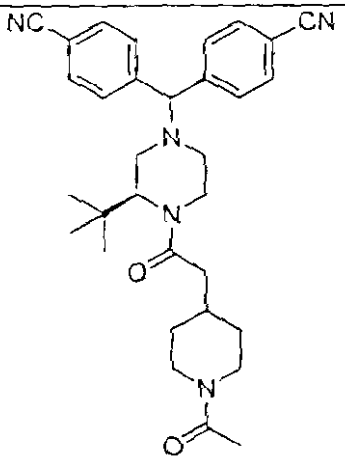
【０４８０】
【表２３－２４】

608.45			LCMS: MH^+= 562; mp = 57-60°C
608.46			LCMS: MH^+= 562; mp = 89-91°C
608.47			LCMS: MH^+= 562; mp = 78-82°C

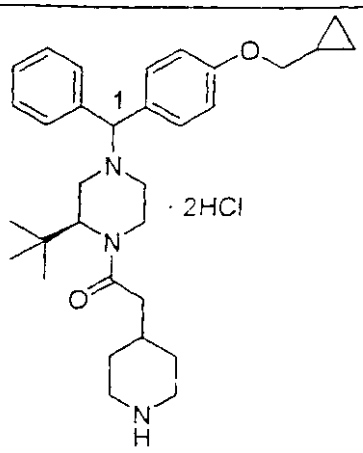
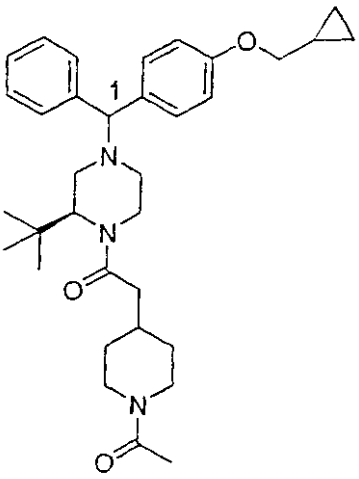
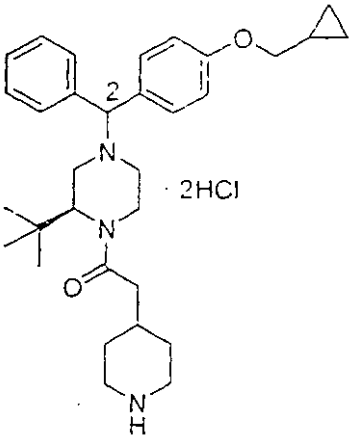
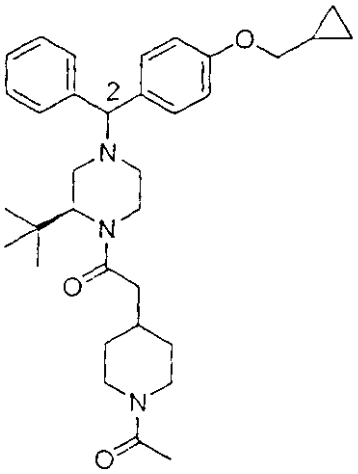
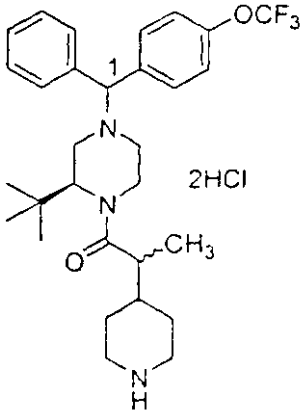
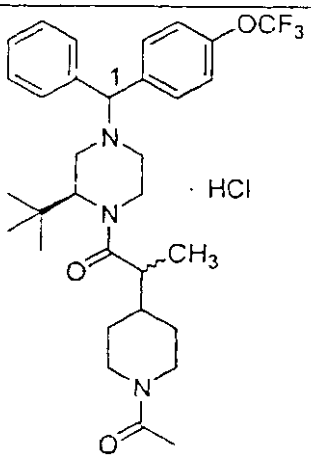
【０４８１】
【表２３－２５】

608.48			LCMS: MH^+= 520; mp = 50-52°C
608.49			LCMS: MH^+= 520; mp = 42-44°C
609.50			LCMS: MH^+=575; mp=131-135°C

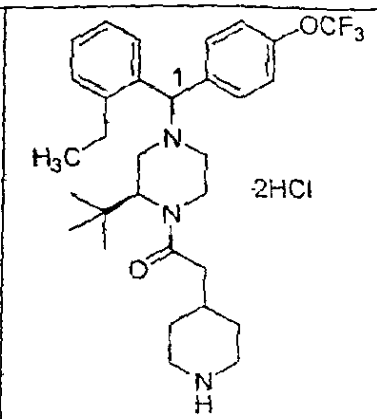
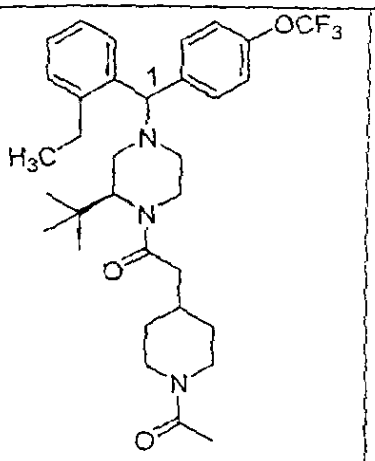
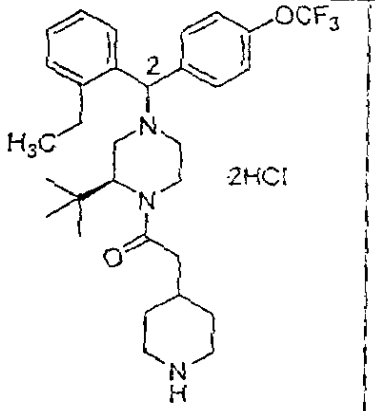
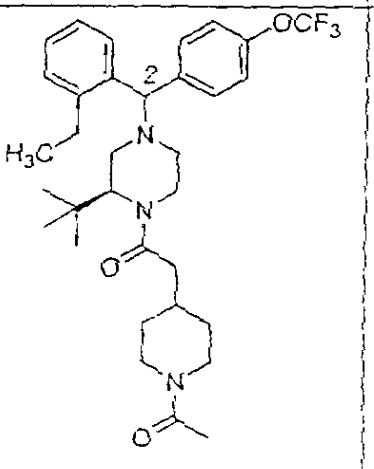
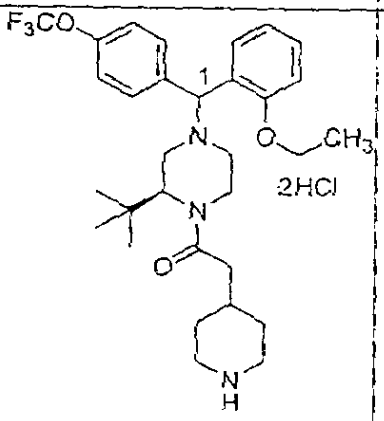
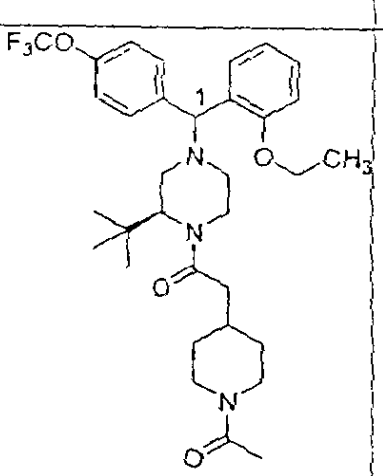
【０４８２】
【表２３－２６】

609.51			LCMS: MH^+=623; mp=73-84°C
609.52			LCMS: MH^+=501; mp=88-90°C
609.53			LCMS: MH^+=526; mp=110-112°C

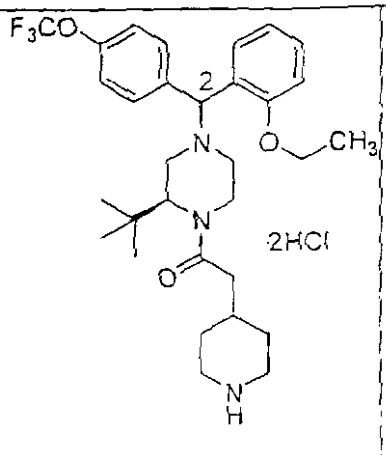
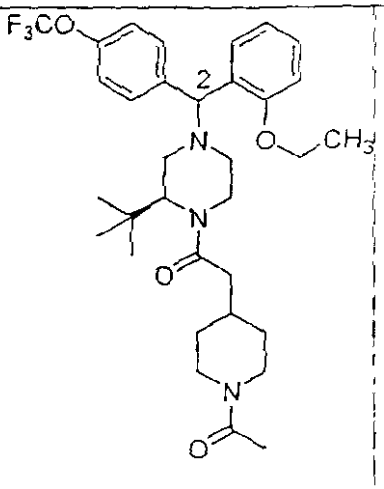
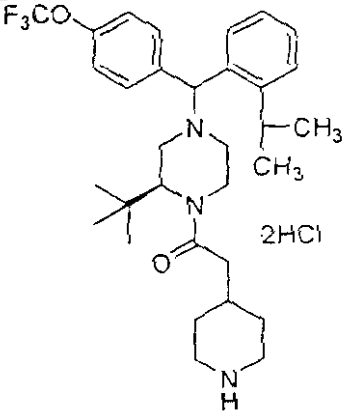
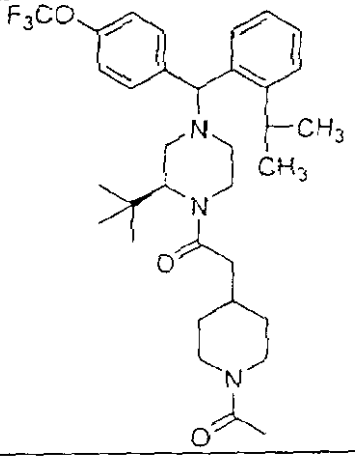
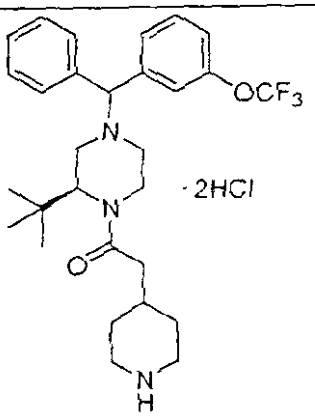
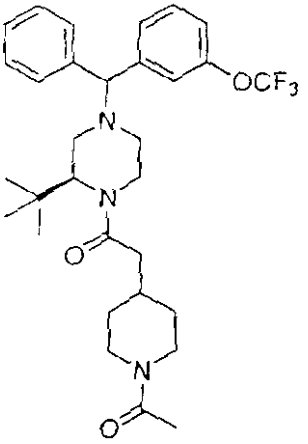
【０４８３】
【表２３－２７】

609.54			LCMS: MH^+=546 mp=100-104°C
609.55			LCMS: MH^+=546; mp=85-87°C
609.56			LCMS: MH^+=574; mp=63-70°C

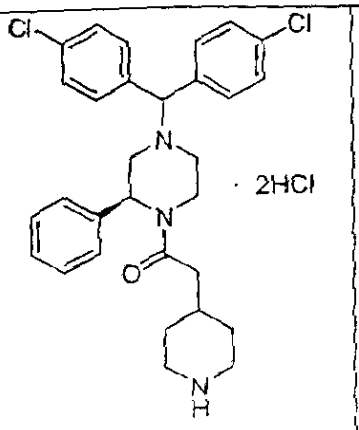
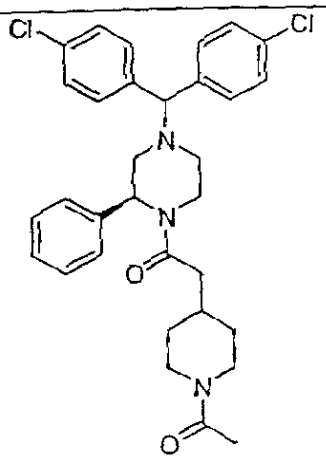
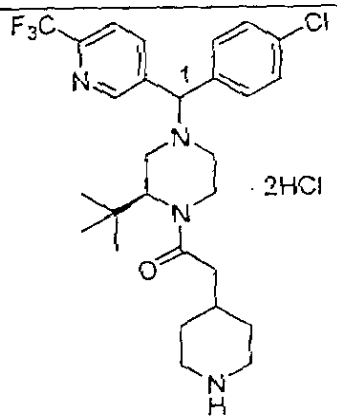
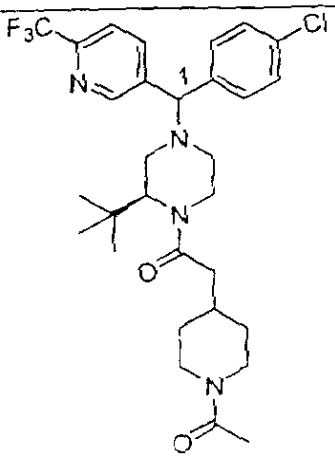
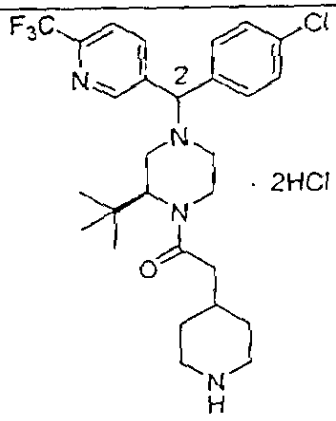
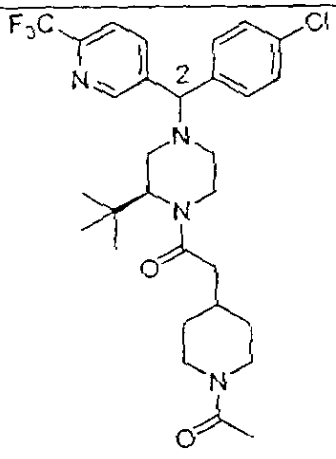
【０４８４】
【表２３－２８】

609.57			LCMS: MH^+=588; mp=67-75°C
609.58			LCMS: MH^+=588; mp=66-88°C
609.59			LCMS: MH^+=604; mp=53-71°C

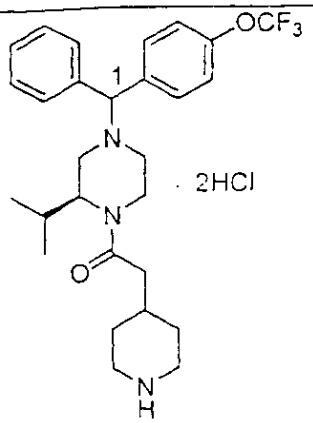
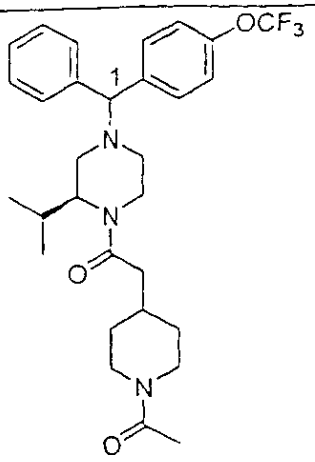
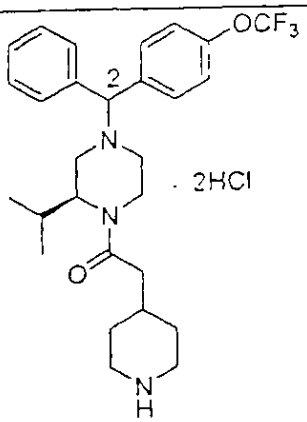
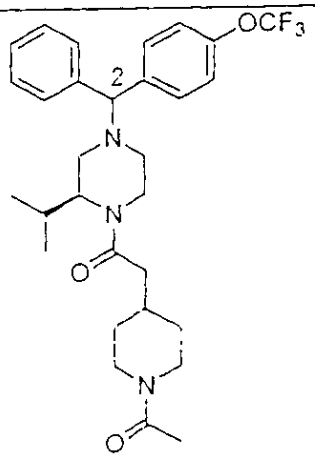
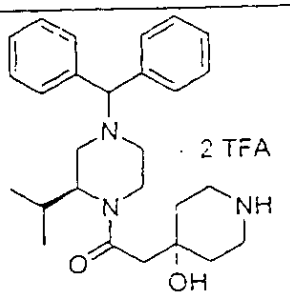
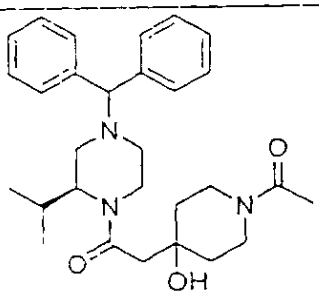
【０４８５】
【表２３－２９】

609.60			LCMS: MH^+=604; mp=55-72°C
609.61			LCMS: MH^+=602
609.62			LCMS: MH^+=560; mp=65-68°C

【０４８６】
【表２３－３０】

609.63			LCMS: MH^+=565; mp=45-48°C
609.64			LCMS: MH^+=579; mp=101-104°C
609.65			LCMS: MH^+=579 mp=96-101°C

【０４８７】
【表２３－３１】

609.66			LCMS: MH^+=546; mp=69-74°C
609.67			LCMS: MH^+=546; mp=65-69°C
609.68			LCMS: MH^+=478; mp=63-68°C

（実施例６０９．６９および６０９．７０）

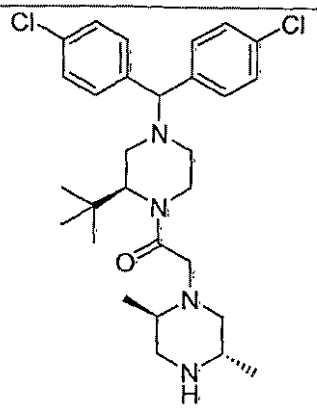
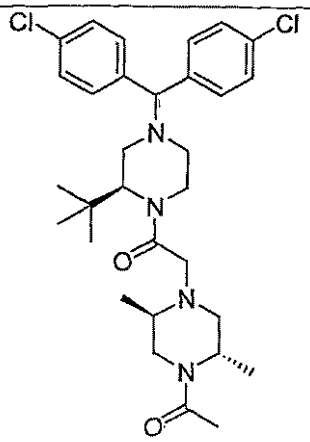
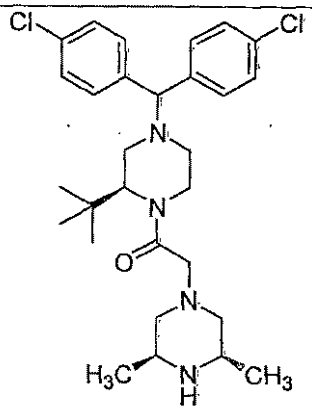
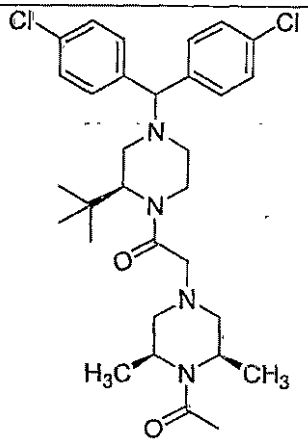
表１５．１の２欄で示した化合物を使用して、実施例５５９で示した手順とほぼ同じ手順により、表１５．１の３欄で示した生成物（ＣＭＰＤ）を調製した。

【０４８８】

（表１５．１）

【０４８９】

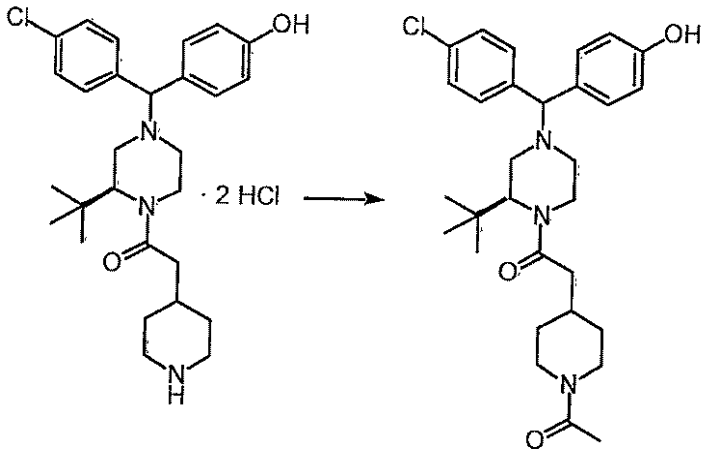
【表２４】

実施例	欄 2	欄 3	CMPD
609.69			LCMS: MH^+=573; mp=50-85 °C
609.70			LCMS: MH^+=573; mp=90-97 °C

（実施例６０９）

【０４９０】

［化１２１］



CH_2Cl_2（４．０ｍＬ）中の調製実施例２３８から得た生成物（０．２０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、Ac_2O（０．０３８ｍＬ、１．０当量）およびＴＥＡ（０．０５７ｍＬ、１．０当量）で処理し、得られた溶液を、室温で、５時間攪拌した。この反応物を、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わ

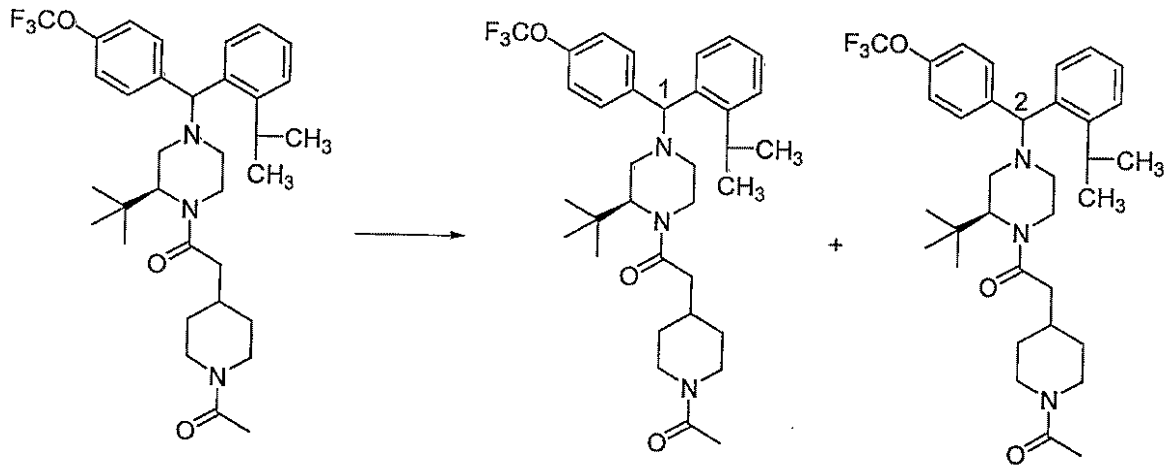
せた有機物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中の２．５％～５％の（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH）溶液を使用する）で精製して、ジアセテート（０．１２ｇ、収率５０％）を得た。この生成物をＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）に溶解し、そして１Ｎ　ＮａＯＨで処理した。得られた溶液を、室温で、５時間攪拌した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、その粗残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中５％の（１０％NH_4OH）溶液を使用する）で精製した（０．０５３ｇ、収率５３％）。ＬＣＭＳ：MH^+＝５２６；融点＝１３２～１３７℃。

【０４９１】

（実施例６０９．７１および６０９．７２）

【０４９２】

［化１２２］



ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取用ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．１％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）を使用して、実施例６０９．６０から得た化合物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：

実施例６０９．６１（最初に溶出する異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０２。

【０４９３】

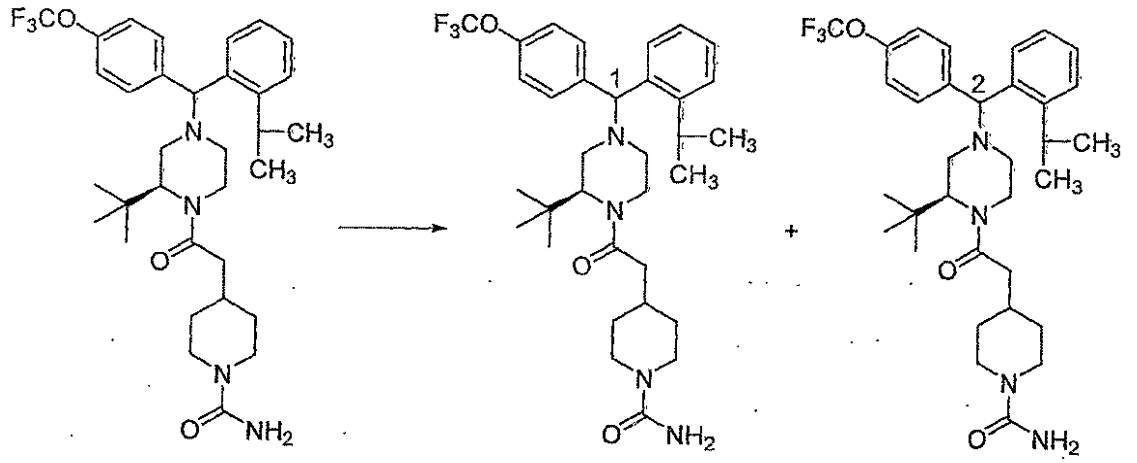
実施例６０９．６２（二番目に溶出する異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０２。

【０４９４】

（実施例６０９．７３および６０９．７４）

【０４９５】

［化１２３］



ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラムを備えた分取用ＨＰＬＣ（これは、溶離液として、０．１％ＤＥＡとの９５：５のヘキサン：ＩＰＡ混合物を使用する）を使用して、実施例６０９．６０から得た化合物のジアステレオマーを分離することにより、上記化合物を調製した：

実施例６０９．６３（最初に溶出する異性体－１）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。

【０４９６】

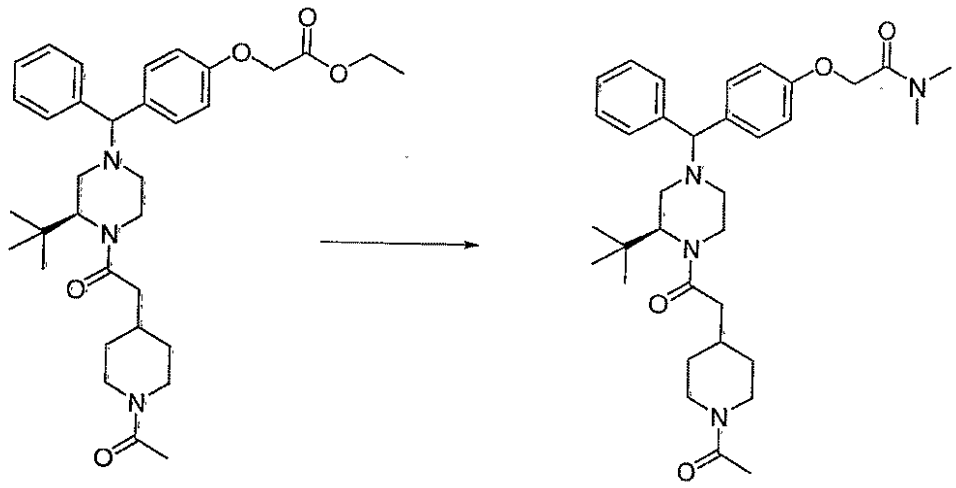
実施例６０９．６４（二番目に溶出する異性体－２）：ＬＣＭＳ：MH^+＝６０３。

【０４９７】

（実施例６０９．７５）

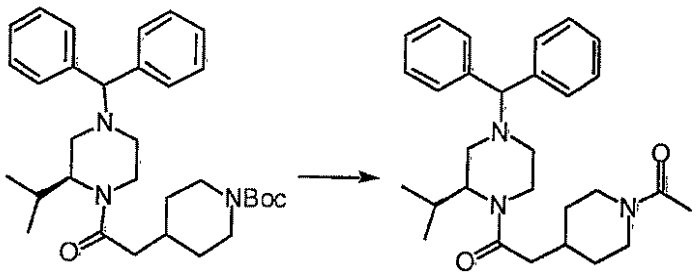
【０４９８】

［化１２４］

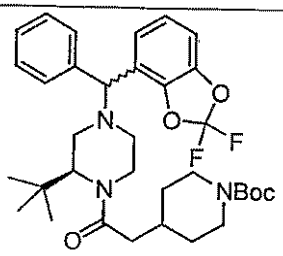
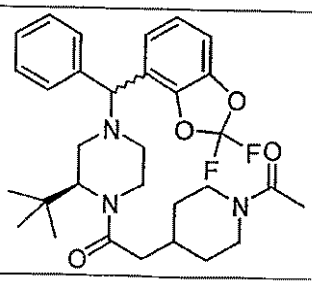


実施例６０８．２１から得た化合物（０．０５３ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）中にて、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を、減圧下にて濃縮した。その粗生成物をCH_2Cl_2（１ｍＬ）およびＨＯＢｔ（０．０１０ｇ）に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩（０．０１５ｇ）、ＤＥＣ（０．０１５ｇ）およびＴＥＡ（０．０６ｍＬ）を加え、得られた混合物を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を、飽和$NaHCO_3$を加えることによりクエンチし、そして得られた混合物をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中１０％の（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH）溶液を使用する）で精製した（０．０１９ｇ、収率５４％）：ＬＣＭＳ：ＭＨ＋＝５７７；融点＝６４～６８℃。

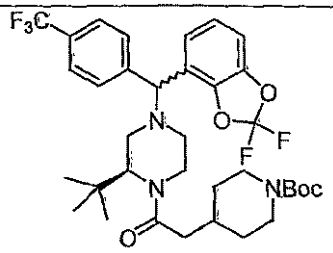
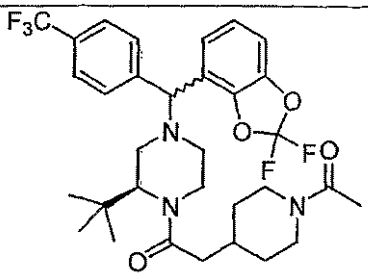
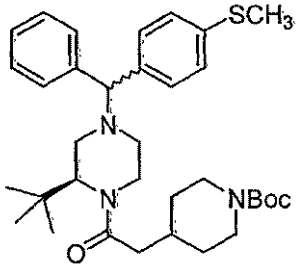
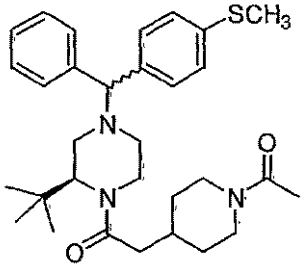
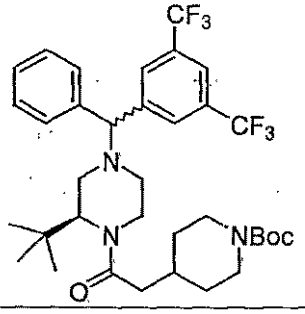
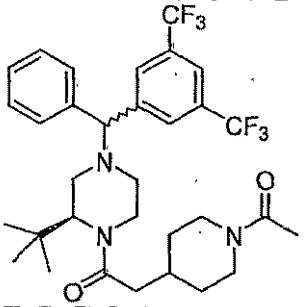
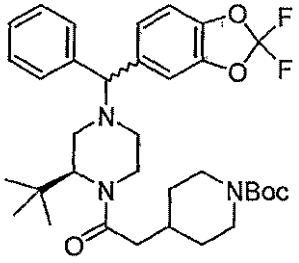
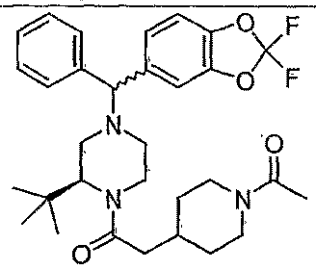
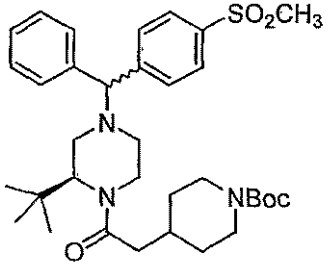
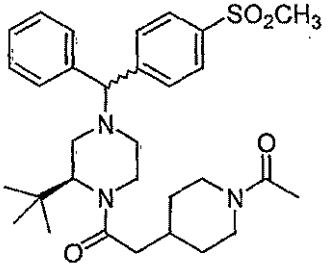
【０４９９】
（実施例６１０）
アセトン（２．０ｍＬ）中の実施例６０９から得た生成物（０．０５ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をＭｅＩ（０．０１ｍＬ、１．１当量）およびK_2CO_3（０．０６６ｇ、５当量）で処理し、得られた溶液を、室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH_2Cl_2中５％の（ＭｅＯＨ中１０％のNH_4OH）溶液を使用する）で精製した（０．０５１ｇ、収率９４％）：ＬＣＭＳ：MH^+＝５４１；融点＝６４～６６℃。
【０５００】
（実施例６１１）
【０５０１】
［化１２５］



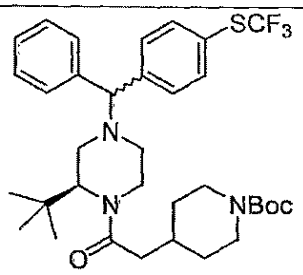
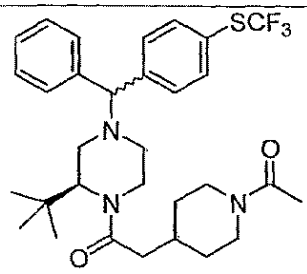
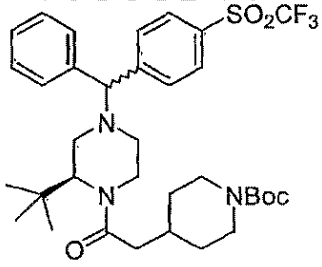
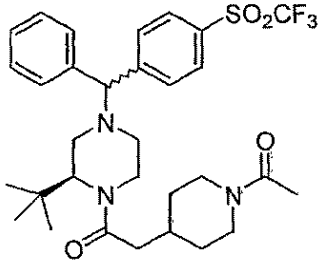
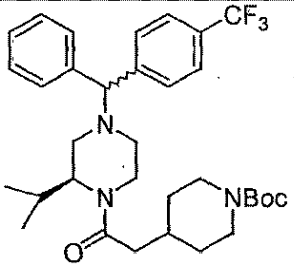
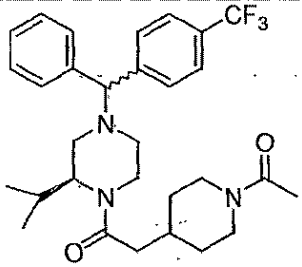
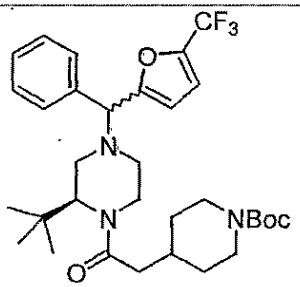
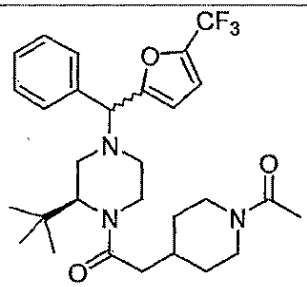
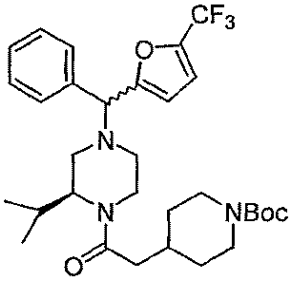
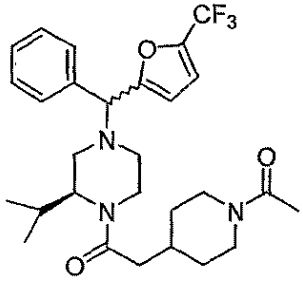
調製実施例１７２から得た生成物（２．００ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（４０ｍＬ）溶液に、０℃で、N_2下にて、ＴＦＡ（４．０ｍＬ）を加えた。その混合物を、０℃で、１５分間攪拌し、次いで、ＴＦＡ（１６ｍＬ）を加え、その攪拌を、０℃で、さらに３０分間継続した。この混合物を固形K_2CO_3（５０ｇ）に注ぎ、H_2O（２００ｍＬ）を加え、その混合物をCH_2Cl_2（４×３０ｍＬ）で抽出した。これらの抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒をエバポレートした。その粘着性のある固形物を無水CH_2Cl_2（３０ｍＬ）に溶解し、そしてAc_2O（０．７９ｇ、７．７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．９５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、N_2下にて、２４時間攪拌し、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、そして濾過した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2中７％のＭｅＯＨ（１０％NH_4OH）を使用する）で精製して、固形物１．６３ｇ（９２％）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝４６２；融点＝６５～７１℃。
【０５０２】
（調製実施例６１１．１～６１１．２４）
２欄の出発物質を使用して、調製実施例６１１で示した手順とほぼ同じ手順により、３欄で示した生成物を調製した：
【０５０３】
【表２５－１】

調製実施例	欄 2	欄 3	CMPD
611.1			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 78-85°C.

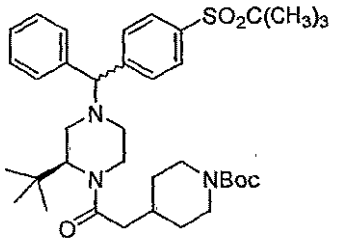
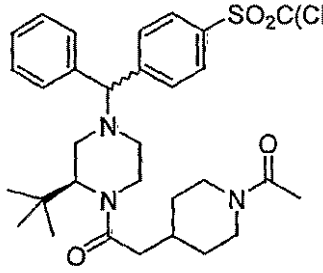
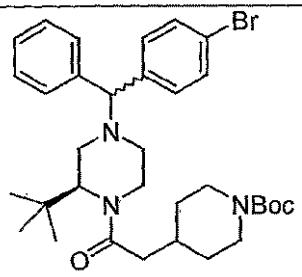
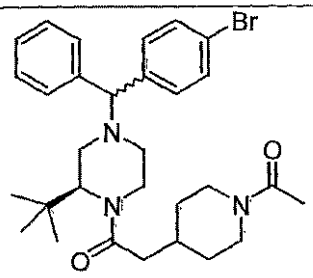
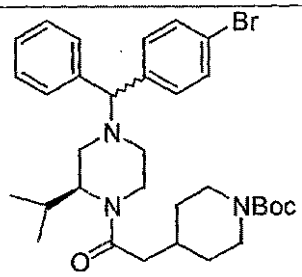
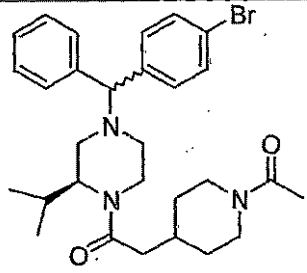
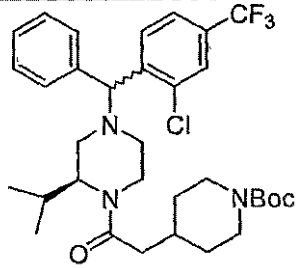
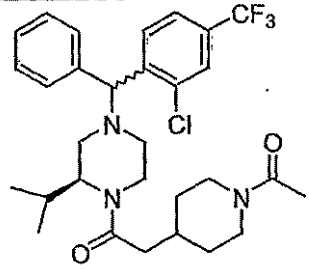
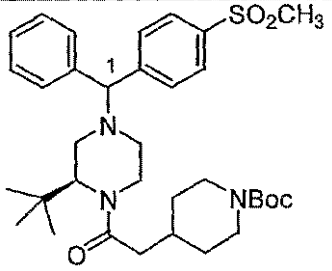
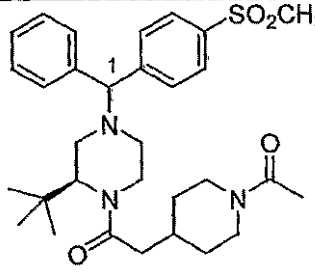
【０５０４】
【表２５－２】

611.2			LCMS: MH^+ = 624 Mp = 80-85°C
611.3			LCMS: MH^+ = 522 Mp = 78-85°C
611.4			LCMS: MH^+ = 612 Mp = 70-76°C
611.5			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 76-83°C
611.6			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 90-104°C

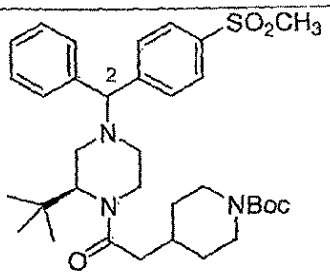
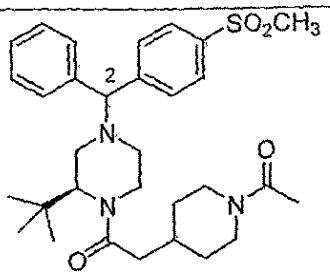
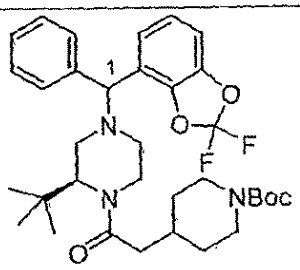
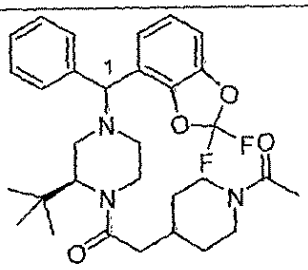
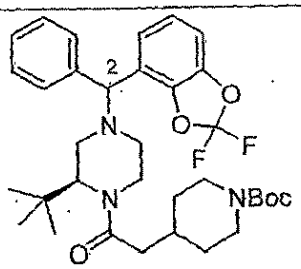
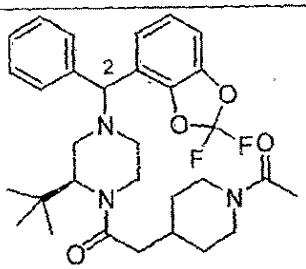
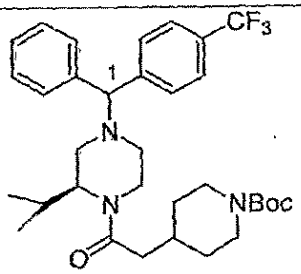
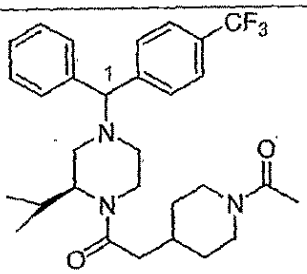
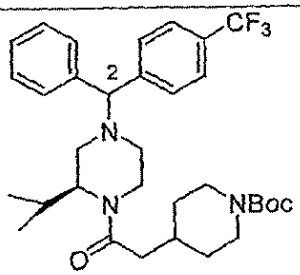
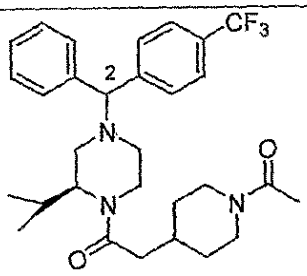
【０５０５】
【表２５－３】

611.7			LCMS: MH^+ = 576 Mp = 64-70°C
611.8			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-89°C
611.9			
611.10			LCMS: MH^+ = 534 Mp = 58-61°C
611.11			LCMS: MH^+ = Mp = 69-75°C

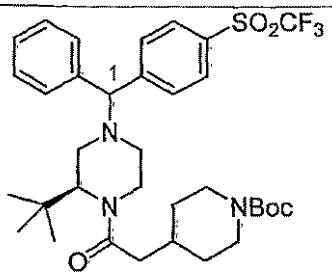
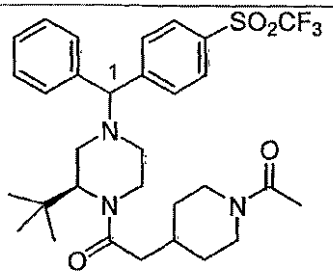
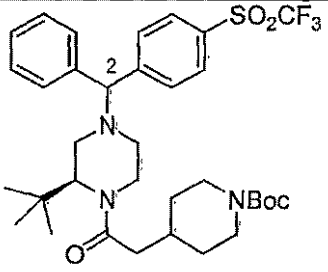
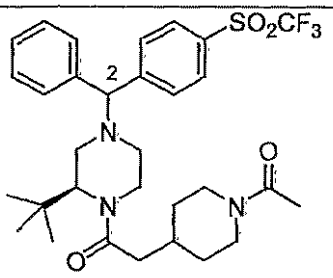
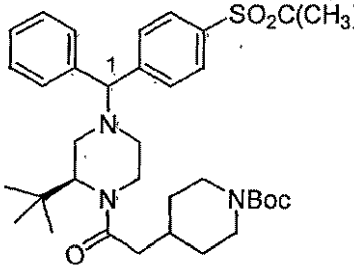
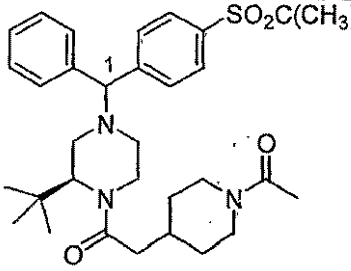
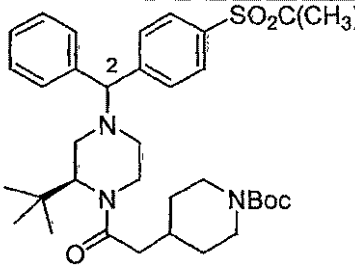
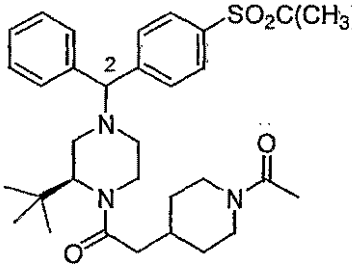
【０５０６】
【表２５－４】

611.12			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 108-117°C
611.13			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 69-76°C
611.14			LCMS: MH^+ = 542 Mp = 82-88°C
611.15			LCMS: MH^+ = 564 Mp = 71-77°C
611.16			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 95-98°C

【０５０７】
【表２５－５】

611.17			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 93-96°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 65-67°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 70-72°C
611.19			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 73-76°C
611.20			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 74-77°C

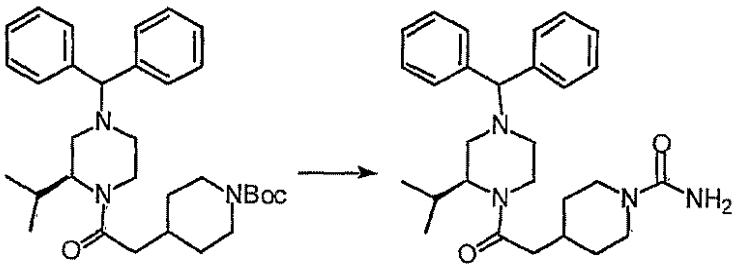
【０５０８】
【表２５－６】

611.21			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-87°C
611.22			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 91-94°C
611.23			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 92-96°C
611.24			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 107-110°C

（実施例６１２）

【０５０９】

［化１２６］



調製実施例１７２から得た生成物（２．００ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（４０ｍＬ）溶液に、０℃で、N_2下にて、ＴＦＡ（４．０ｍＬ）を加えた。その混合物を、０℃で、１５分間攪拌し、次いで、ＴＦＡ（１６ｍＬ）を加え、その攪拌を、０℃で、さらに３０分間継続した。この混合物を固形K_2CO_3（５０ｇ）に注ぎ、H_2O（２

００ｍＬ）を加え、その混合物をCH_2Cl_2（４×３０ｍＬ）で抽出した。これらの抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒をエバポレートした。その粘着性のある固形物を無水CH_2Cl_2（３０ｍＬ）に溶解し、そしてＴＥＡ（１．９５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）およびＴＭＳＮＣＯ（４．４４ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、N_2下にて、３時間攪拌し、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒をエバポレートした。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2中１１％のＭｅＯＨ（１０％NH_4OH）を使用する）で精製して、固形物１．５１ｇ（８５％）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝４６３；融点＝１００～１０７℃。

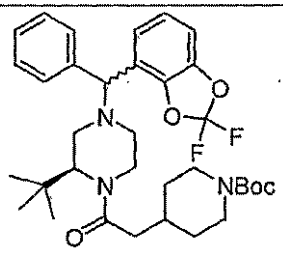
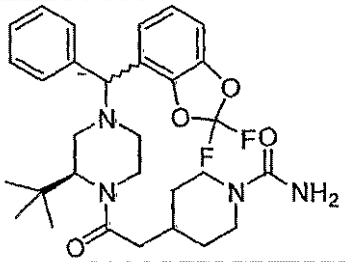
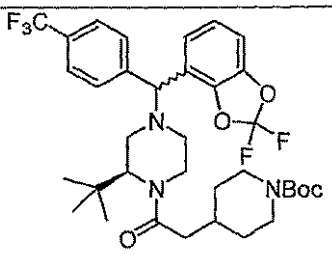
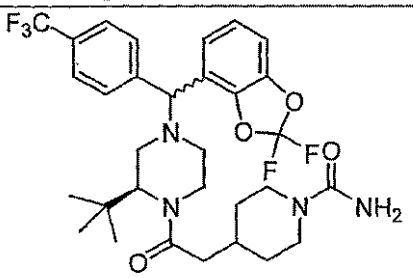
【０５１０】

（調製実施例６１２．１～６１２．８）

２欄の出発物質を使用して、調製実施例６１２で示した手順とほぼ同じ手順により、３欄で示した生成物を調製した：

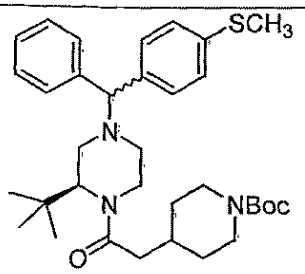
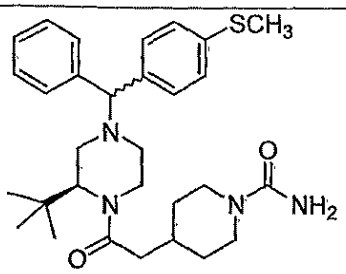
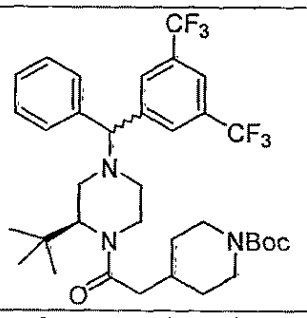
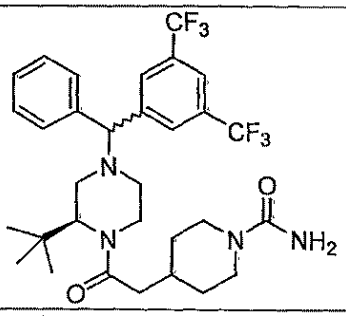
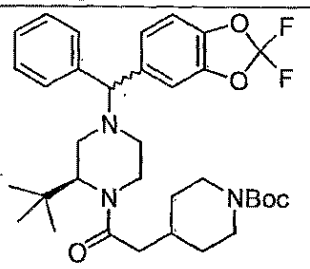
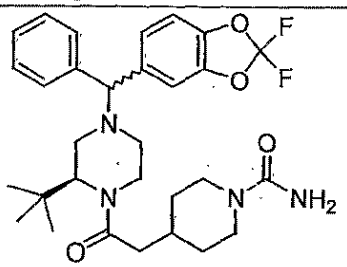
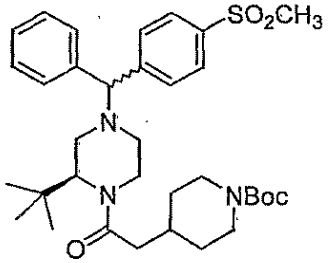
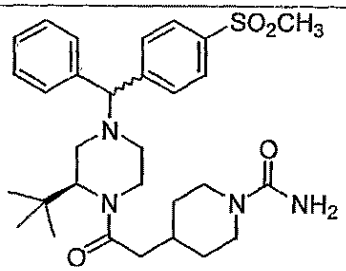
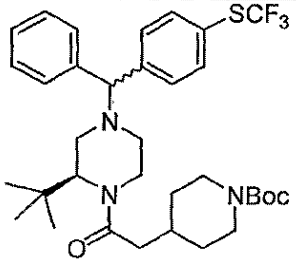
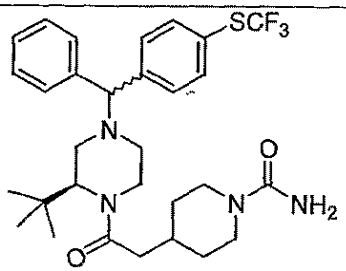
【０５１１】

【表２６－１】

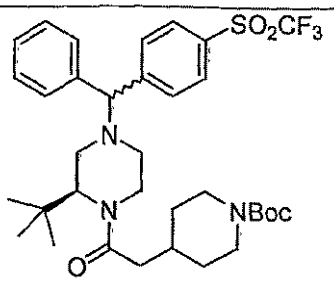
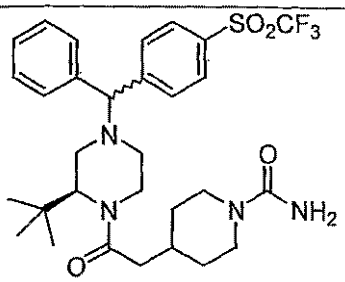
調製実施例	欄 2	欄 3	CMPD
612.1			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 108-114°C
612.2			LCMS: MH^+ = 625 Mp = 114-120°C

【０５１２】

【表２６－２】

612.3			LCMS: MH^+ = 523 Mp = 105-112°C
612.4			LCMS: MH^+ = 613 Mp = 104-109°C
612.5			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 107-113°C
612.6			LCMS: MH^+ = 555 Mp = 132-141°C
612.7			LCMS: MH^+ = 577 Mp = 98-105°C

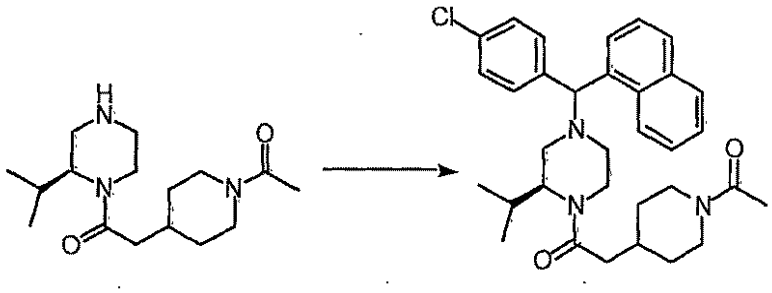
【０５１３】
【表２６－３】

612.8			LCMS: MH^+ = 609 Mp = 110-115°C

（実施例６１３）

【０５１４】

［化１２７］



無水CH_3CN（１ｍＬ）中の調製実施例２３９から得た生成物（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、調製実施例７６から得た生成物（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（１５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（６０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて、２４時間にわたって、攪拌し還流した。その混合物を５％K_2CO_3（３０ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒をエバポレートし、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2中３％のＭｅＯＨ（１０％NH_4OH）を使用する）で精製して、固形物３６ｍｇ（６６％）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝５４６；融点＝１１３～１２０℃。

【０５１５】

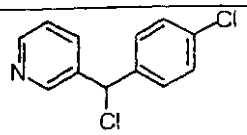
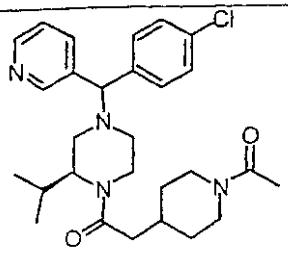
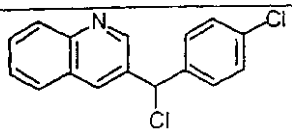
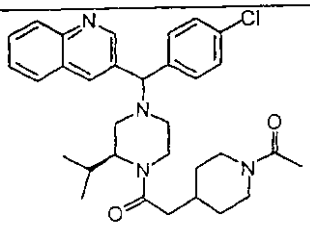
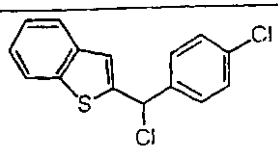
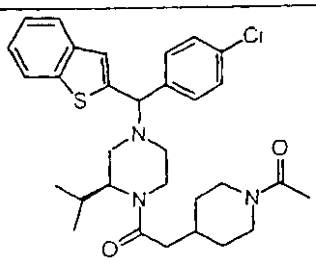
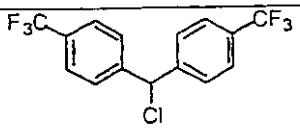
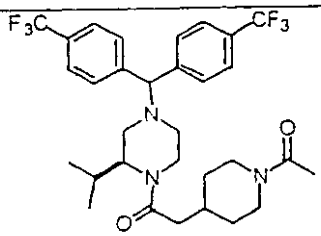
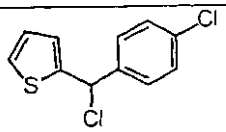
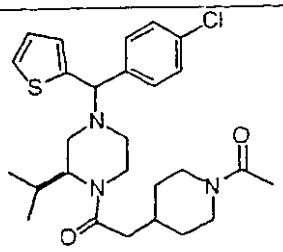
（実施例６１４～６２８）

表１６の２欄の塩化物を使用して、調製実施例６１３で示した手順とほぼ同じ手順により、表１６、３欄の生成物（ＣＭＰＤ）を調製した：

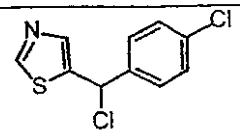
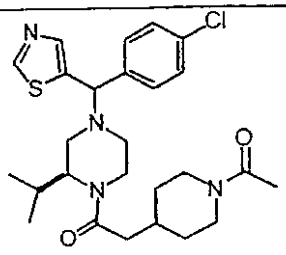
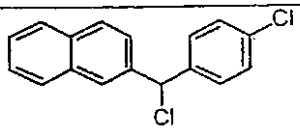
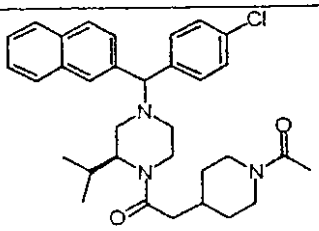
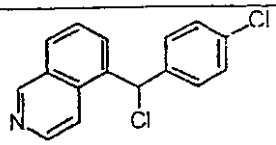
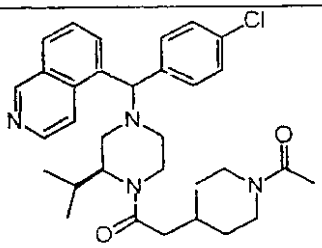
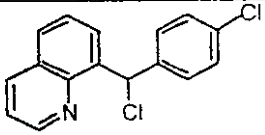
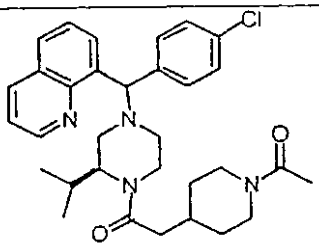
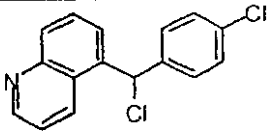
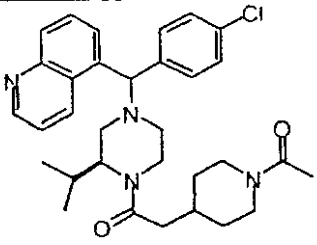
【０５１６】

【表２７－１】

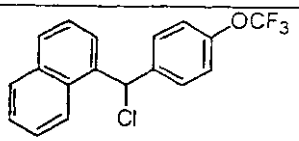
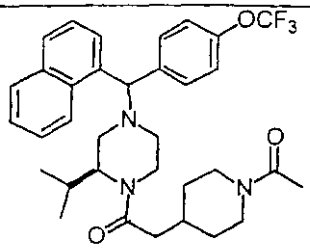
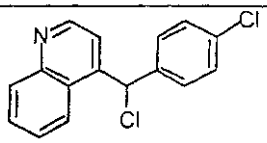
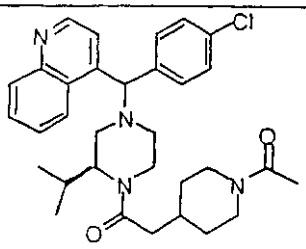
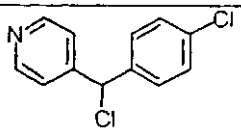
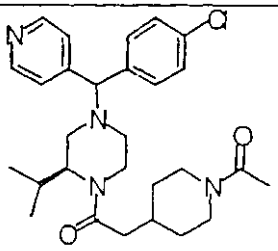
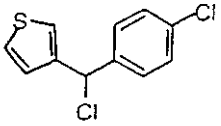
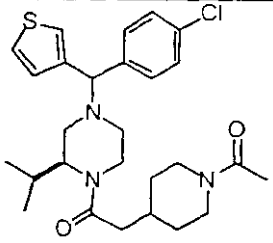
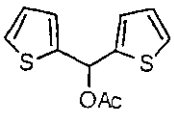
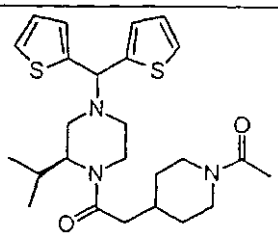
表 16

実施例	2 欄	3 欄	CMPD
614			LCMS: MH^+ = 497
615			LCMS: MH^+ = 546; mp = 110-115°C.
616			LCMS: MH^+ = 552; mp = 95-100°C.
617			LCMS: MH^+ = 598; mp = 95-100°C.
618			LCMS: MH^+ = 502.

【０５１７】
【表２７－２】

619			LCMS: MH^+ = 503; mp = 82-87°C.
620			LCMS: MH^+ = 546; mp = 105-109°C.
621			LCMS: MH^+ = 547; mp = 115-121°C.
622			LCMS: MH^+ = 547; mp = 103-109°C.
623			LCMS: MH^+ = 547; mp = 111-117°C.

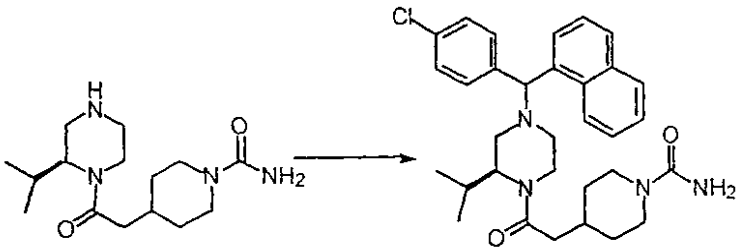
【０５１８】
【表２７－３】

624			LCMS: MH^+ = 596; mp = 95-101°C.
625			LCMS: MH^+ = 547; mp = 116-122°C.
626			LCMS: MH^+ = 497.
627			LCMS: MH^+ = 502; mp = 77-85°C.
628			LCMS: MH^+ = 474; mp = 50-56°C.

（実施例６２９）

【０５１９】

［化１２８］



無水CH_3CN（１ｍＬ）中の調製実施例２４０から得た生成物（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、調製実施例７６から得た生成物（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（１５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（６０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2下にて、２４時間にわたって、攪拌し還流した。その混合物を５％K_2CO_3（３０ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を蒸発させ、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、CH_2Cl_2中の１１％ＭｅＯＨ（１０％MH_4OH）を使用）で精製して、固形物２７ｍｇ（４９％）を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝５４７；融点＝１２８～１３８℃。

【０５２０】

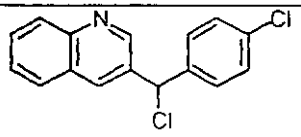
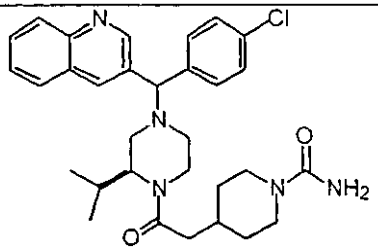
（実施例６３０～６３５）

表１７の２欄の塩化物を使用して、実施例６２９で示した手順とほぼ同じ手順により、表１７、３欄の生成物（ＣＭＰＤ）を調製した：

【０５２１】

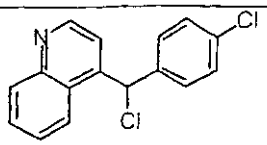
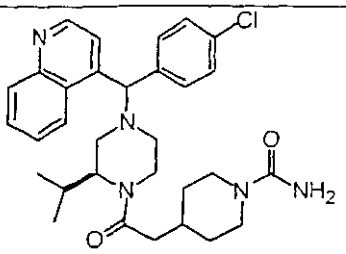
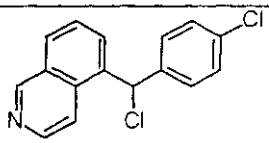
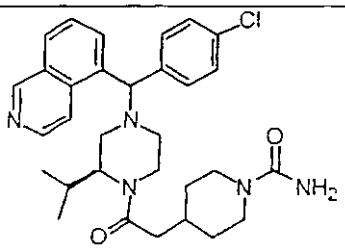
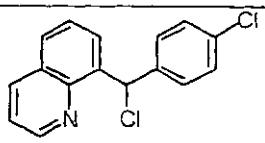
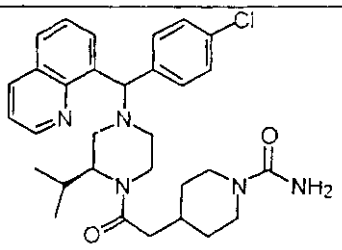
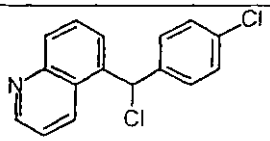
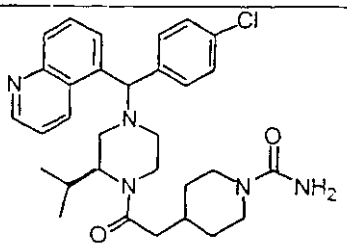
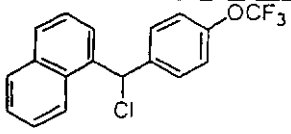
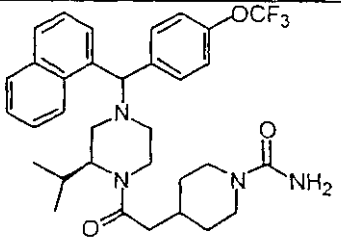
【表２８－１】

表 17

実施例	2欄	3欄	CMPD
630			LCMS: MH^+ = 548; mp = 141-145°C.

【０５２２】

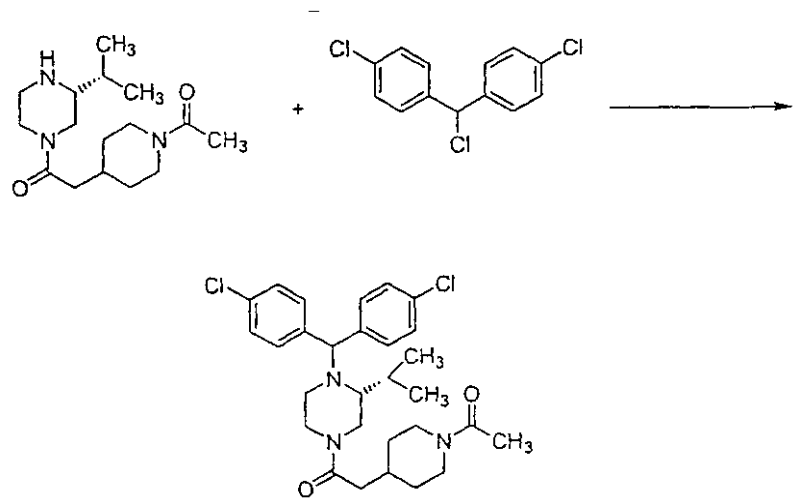
【表２８－２】

631			LCMS: MH^+ = 548; mp = 127-135°C.
632			LCMS: MH^+ = 548; mp = 143-147°C.
633			LCMS: MH^+ = 548; mp = 136-140°C.
634			LCMS: MH^+ = 548; mp = 135-142°C.
635			LCMS: MH^+ = 597; mp = 122-128°C.

（実施例６３６）

【０５２３】

［化１２９］



調製実施例２４２から得た生成物（１ｇ）（３．３９ｍｍｏｌｅｓ）を、無水アセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解した。その攪拌溶液に、アルゴン下にて、塩化ビス－（４－クロロフェニル）メチル（１．０４ｇ）（３．３９ｍｍｏｌｅｓ）、無水ヨウ化カリウム（５６２ｍｇ）（３．３９ｍｍｏｌｅｓ）および無水炭酸カリウム（４６８ｍｇ）（３．３９ｍｍｏｌｅｓ）を加え、その混合物を、２５℃で、２３５時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン（８００ｍＬ）に注ぎ、そして飽和$NaHCO_3$水溶液で抽出した。その水相をジクロロメタン（３００ｍＬ）で再抽出し、合わせたジクロロメタン層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その残留物を、シリカゲルカラム（２５×５ｃｍ）でクロマトグラフィー（これは、溶離液として、１．５％から６％に上げた（メタノール中で１０％NH_4OH）－ジクロロメタンを使用する）にかけて、生成物を得た（２７１．８ｍｇ；１５％）：

【０５２４】

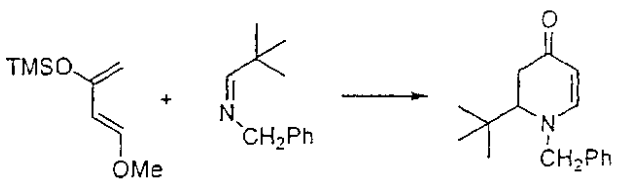
【表２９】

: HRFABMS: m/z 530.2329 (MH^+), $C_{29}H_{38}Cl_2N_3O_2$ についての計算値 m/z 530.2341; $[\alpha]_D^{25°C}$ +33.0° (c=2.600mg/mL MeOH); δ_H ($CDCl_3$) 0.89 (3H,d, CH_3), 1.07 (3H, d, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3CON-), 5.22 (1H, s, Ar_2CH-) and 7.23-7.35ppm (8H, m, ArH); δ_C ($CDCl_3$) CH_3: 19.2/19.5, 20.1, 21.7; CH_2: 32.2/33.0, 32.2/33.0, 39.2/39.4, 39.2/39.4, 37.8, 41.9/42.2, 43.1/43.7; CH: 26.6/27.0, 33.2, 46.8, 60.0, 66.1, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8; C: 133.2/133.4, 133.2/133.4, 139.4/140.6, 139.4/140.6, 169.0, 170.3/170.6.

（調製実施例６３７）

【０５２５】

［化１３０］



ピバルアルデヒドのベンジルイミン（５．０８ｇ、２９ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、N_2下にて、Ｄａｎｉｓｈｅｆｓｋｙのジエン（５．００ｇ、２９ｍｍｏｌ）に次いで$ZnCl_2$（ＴＨＦ中で０．５Ｍ、５８ｍＬ、２９ｍｍｏｌ）を加えた。そ

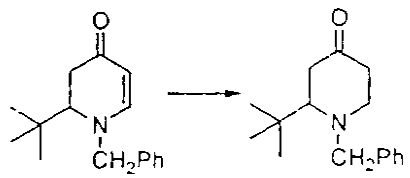
の混合物を、室温で、４時間撹拌し、H_2O（５００ｍＬ）に注ぎ、そしてＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（１：３）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、淡黄色オイル（２．６８ｇ、３８％）が得られた。

【０５２６】

（調製実施例６３８）

【０５２７】

［化１３１］



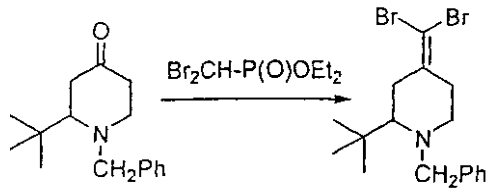
調製実施例６３７から得た生成物（２．５０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を、N_2下にて、－７８℃で、攪拌した。Ｌ－Ｓｅｌｅｃｔｒｉｄｅ（Ａｌｄｒｉｃｈ）（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、１０．３ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、その混合物を、－７８℃で、１時間、次いで、室温（ｒｔ）で、１時間撹拌し、その後、それを、H_2O（５００ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（１００ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（４：１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、淡黄色固形物（１．３１ｇ、５２％）が得られた。

【０５２８】

（調製実施例６３９）

【０５２９】

［化１３２］



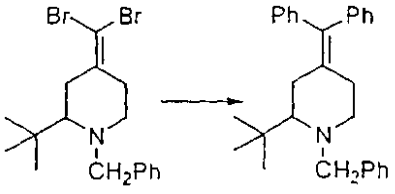
ジエチル（ジブロモメチル）ホスホネート（１．２７ｇ、４．１０ｍｏｌ）を、N_2下にて、無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、その溶液を－７８℃まで冷却した。リチウムジイソプロピルアミド（ＴＨＦ／ヘプタン中で２．０Ｍ、１．７０ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、その溶液を、－７８℃で、３０分間撹拌した。調製実施例６３８から得た生成物の乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）の溶液を加え、その混合物を、－７８℃で、１時間、次いで、室温で、６日間撹拌した。この混合物をH_2O（２５０ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（３０：１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、無色オイル（３８８ｍｇ、４７％）が得られた。

【０５３０】

（調製実施例６４０）

【０５３１】

［化１３３］



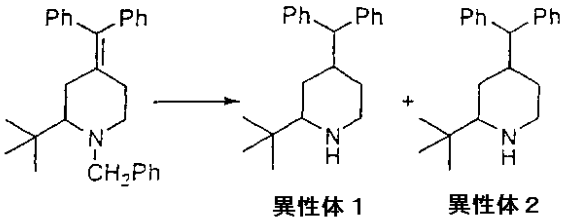
調製実施例６３９から得た生成物（３８８ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（３６６ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１４０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（１．０６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、ジメトキシエタン（１５ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）を加え、その混合物を、N_2下にて、２４時間攪拌し還流した。この混合物をH_2O（３００ｍＬ）＋ブライン（３０ｍＬ）に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（５×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（３０：１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、淡黄色オイル（２０８ｍｇ、５４％）が得られた。

【０５３２】

（調製実施例６４１および６４２）

【０５３３】

［化１３４］



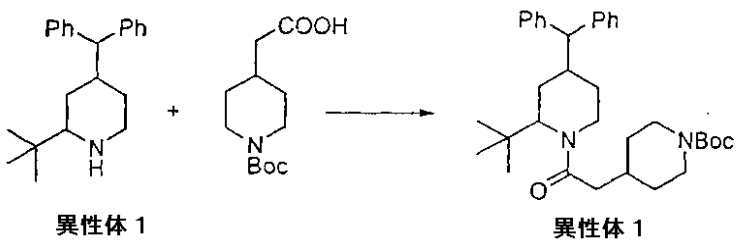
調製実施例６４０から得た生成物（２０８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の無水ＥｔＯＨ（８ｍＬ）溶液およびギ酸アンモニウム（７５６ｍｇ、１２．０ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（８ｍＬ）溶液を、N_2下にて、１０％Ｐｄ／Ｃ（２５０ｍｇ）に加えた。その混合物を、室温で、２４時間攪拌し、次いで、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）を加え、この混合物をセリット（Ｃｅｌｉｔｅ）で濾過し、そして溶媒を蒸発させた。２０：１のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨ／NH_4OH（１０／１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、白色固形物（異性体１＝調製実施例６４１、速い溶出）７３ｍｇおよび無色ワックス（異性体２＝調製実施例６４２、遅い溶出）２０ｍｇが得られた。両方のジアステレオマーは、ラセミ体である。

【０５３４】

（調製実施例６４３）

【０５３５】

［化１３５］

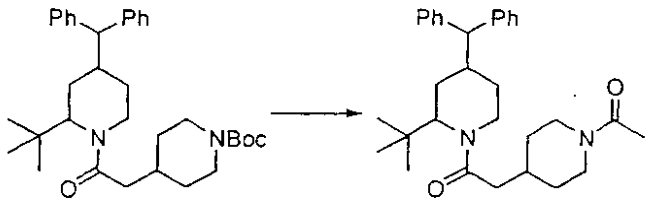


調製実施例１９で記述された手順とほぼ同じ手順により、調製実施例６４１の異性体１生成物を使用して、上記反応で示された生成物を調製し、そして無色ワックスを得た。

【０５３６】

（実施例６４４）

【０５３７】
［化１３６］

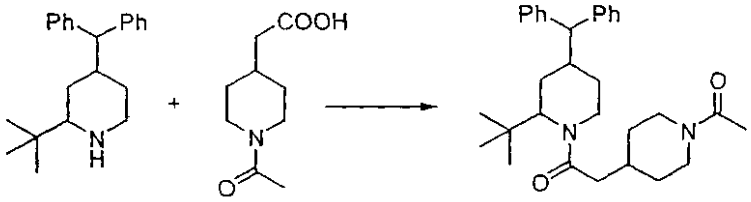


異性体１　　異性体１

調製実施例６１１で記述された手順とほぼ同じ手順により、調製実施例６４３の異性体１生成物を使用して、上記反応で示された生成物を調製し、そして無色固形物を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝４７５；融点＝６１～６５℃。

【０５３８】
（実施例６４５）

【０５３９】
［化１３７］

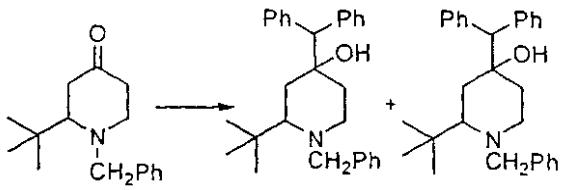


異性体２　　異性体２

アセチルピペリジン酢酸（８５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、無水$PhCH_3$（１ｍＬ）およびＴＥＡ（０．０６ｍＬ）に溶解した。この溶液に、N_2下にて、０℃で、塩化ピバロイル（０．０５ｍＬ）を加え、その混合物を、０℃で、１時間攪拌した。調製実施例６４２から得た異性体２生成物（１８ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の無水$PhCH_3$（０．５ｍＬ）溶液を加え、続いて、ＴＥＡ（０．１０ｍＬ）を加え、その混合物を、室温で、４日間攪拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$（４０ｍＬ）水溶液に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（４×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。５０：１のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨ／MH_4OH（１０：１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、無色固形物２２ｍｇ（７９％）が得られた。ＬＣＭＳ：MH^+＝４７５；融点＝４９～５４℃。

【０５４０】
（調製実施例６４６および６４７）

【０５４１】
［化１３８］



異性体１　　異性体２

ジフェニルメタン（１．６８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の無水Et_2O（２５ｍＬ）溶液に、N_2下にて、ＢｕＬｉ（ヘキサン中で２．５Ｍ、３．５ｍＬ、８．７５ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を１６時間還流し、室温まで冷却し、次いで、調製実施例６３８から得た生成物（４９０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のEt_2O（５ｍＬ）溶液を加え、その混合物を

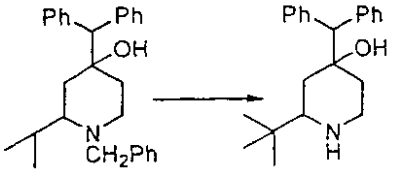
、室温で、６時間攪拌した。この混合物をH_2O＋ブラインに注ぎ、そしてCH_2Cl_2で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、無色固形物が得られた：第一のもの（異性体１＝調製実施例６４６、１７７ｍｇ、２１％）は、１５：１のCH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃで溶出し、第二のもの（異性体２＝調製実施例６４７、２５０ｍｇ、３０％）は、３：１のCH_2Cl_2：ＥｔＯＡｃで溶出した。

【０５４２】

（調製実施例６４８）

【０５４３】

［化１３９］



異性体１　　異性体１

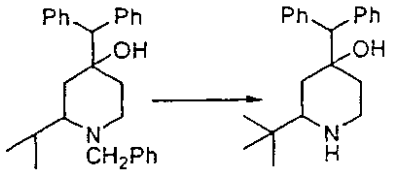
調製実施例６４６から得た異性体１生成物（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）およびギ酸アンモニウム（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下にて、無水ＥｔＯＨ（３ｍＬ）を加えた。この混合物を６時間攪拌し還流し、次いで、CH_2Cl_2（３０ｍＬ）を加え、その混合物をセリットで濾過した。溶媒を蒸発させ、その残留物を、２０：１のCH_2Cl_2：$MeOH/NH_4OH$（１０／１）でのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。４８ｍｇ（６９％）の量で、白色固形物を得た。

【０５４４】

（調製実施例６４９）

【０５４５】

［化１４０］



異性体２　　異性体２

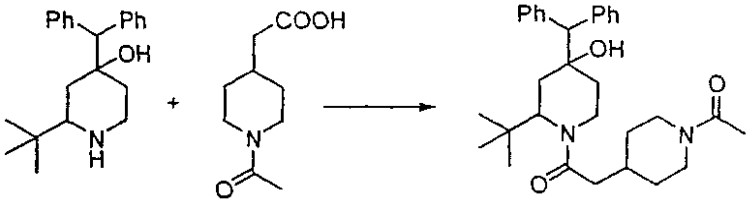
調製実施例６４８で記述された手順とほぼ同じ手順により、調製実施例６４７の異性体２生成物を使用して、上記反応で示された生成物を調製し、そして無色ワックスを得た。

【０５４６】

（調製実施例６５０）

【０５４７】

［化１４１］



異性体１　　異性体１

アセチルピペリジン酢酸（８５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、無水$PhCH_3$（１ｍＬ）

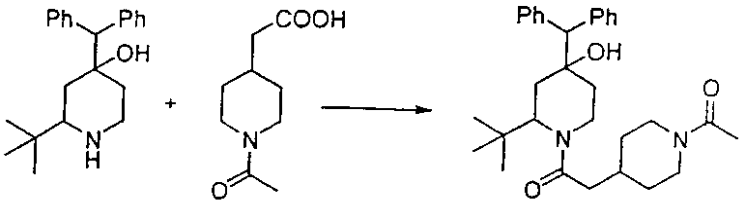
およびＴＥＡ（０．１０ｍＬ）に溶解した。この溶液に、N_2下にて、０℃で、塩化ピバロイル（０．０５ｍＬ）を加え、その混合物を、０℃で、１時間攪拌した。調製実施例６４８から得た生成物（４０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の無水$PhCH_3$（１．０ｍＬ）溶液を加え、続いて、ＴＥＡ（０．３０ｍＬ）を加え、その混合物を、室温で、３日間攪拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$（４０ｍＬ）水溶液に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（４×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。その残留物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、H_2O（０．５ｍＬ）を加え、次いで、ＫＯＨ（２５０ｍｇ）を加えて、その混合物を、室温で、４時間攪拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）水溶液に注ぎ、そしてCH_2Cl_2（４×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。３０：１のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨ／MH_4OH（１０：１）を使うシリカゲルクロマトグラフィーにより、白色固形物３１ｍｇ（５１％）が得られた。ＬＣＭＳ：MH^+＝４９１；融点＝１００～１０６℃。

【０５４８】

（調製実施例６５１）

【０５４９】

［化１４２］



異性体２　　異性体２

調製実施例６５０で記述された手順とほぼ同じ手順により、調製実施例６４９の異性体２生成物を使用して、上記反応で示された生成物を調製し、そして白色固形物を得た。ＬＣＭＳ：MH^+＝４９１；融点＝１０８～１１５℃。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022835 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/06, A61K 31/496, C07D 241/04, 409/14, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US02/28181

(22) International Filing Date:
5 September 2002 (05.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/317,715 6 September 2001 (06.09.2001) US

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors: GUZI, Timothy, J.; 48 Red Road, Chatham, NJ 07928 (US). PARUCH, Kamil; 21 Springfield Avenue, Apt. G7, Cranford, NJ 07016 (US). MALLAMS, Alan, K.; 147 Kings Highway, RR3, Hackettstown, NJ 07840 (US). RIVERA, Jocelyn, D.; 72 Regal Drive, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). DOLL, Ronald, J.; 8 Concord Lane, Convent Station, NJ 07960 (US). GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor, M.; 10 Maplewood Drive, Parsippany, NJ 07054 (US). PACHTER, Jonathan; 13 Arcularius Terrace, Maplewood, NJ 07040 (US). LIU, Yi-Tsung; 34 Alexandria Road, Morris Township, NJ 07960 (US). SAKSENA, Anil, K.; 53 Beverley Road, Upper Montclair, NJ 07043 (US).

(74) Agent: KUTZENCO, Allan, N.; Schering-Plough Corporation, Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

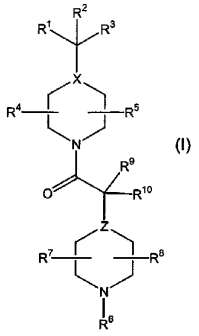
Declaration under Rule 4.17:

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

[Continued on next page]

(54) Title: 17BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ANDROGEN DEPENDENT DISEASES

(57) Abstract: There are disclosed compounds of the formula (I), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of the compounds or of said prodrugs which are useful as inhibitors of Type 3 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing said compounds and their use for the treatment or prevention of androgen dependent diseases.



(I)

WO 03/022835 A1

WO 03/022835 A1

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

17β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ANDROGEN DEPENDENT DISEASES

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims priority to U.S. Provisional Application number 60/317,715, filed 6 September 2001.

BACKGROUND

1. Field Of The Invention

The present invention relates to novel inhibitors of Type 3 17β- Hydroxysteroid Dehydrogenase, pharmaceutical compositions containing the compounds and the use of the compounds for the treatment or prevention of androgen dependent diseases.

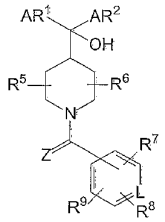
2. Description of Related Art

Androgen dependent diseases, i.e. diseases whose onset or progress is aided by androgenic activity, are well known. These diseases include but are not limited to prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, acne, seborrhea, hirsutism, androgenic alopecia, precocious puberty, adrenal hyperlasia and polycystic ovarian syndrome. Estrogen dependent diseases, i.e. diseases whose onset or progress is aided by estrogenic activity are also well known. These include but are not limited to breast cancer, endometriosis, leiomyoma and precocious puberty.

Androgenic and estrogenic activity may be suppressed by administering androgen receptor antagonists or estrogen receptor antagonists respectively. See e.g. WO 94/26767 and WO 96/26201. Androgenic and estrogenic activity may also be reduced by suppressing androgen or estrogen biosynthesis using inhibitors of enzymes that catalyze one or more steps of such biosynthesis. Type 3 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase (17β-HSD3) is the primary enzyme that converts androstenedione to testosterone in the testes. Androgenic and estrogenic activity may also be reduced by suppressing ovarian or testicular secretions by known methods. See e.g. WO 90/10462, WO 91/00731, WO 91/00733, and WO 86/01105. Type 5 17B-Hydroxysteroid Dehydrogenase is described in WO 97/11162. Novel

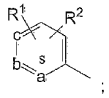
inhibitors of both Type 3 and Type 5 17B-Hyroxysteroid Dehydrogenase are described in WO 99/46279.

US Pat. No. 5,665,735 discloses compounds useful in the treatment of asthma, allergy and inflammation, which are of the formula:



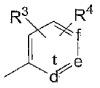
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

AR^1 (or Ar^1) represents



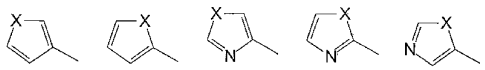
;

AR^2 (or Ar^2) represents

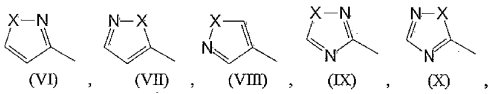


,

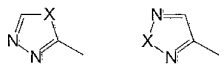
or a five-membered heterocyclic aromatic group selected from the group consisting of Formulas I to XII:



(I) , (II) , (III) , (IV) , (V) ,



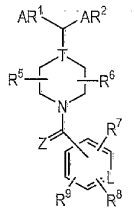
(VI) , (VII) , (VIII) , (IX) , (X) ,



(XI) , and (XII)

wherein X represents O, S.

US 5,432.175 discloses compounds which posess anti-allergic and anti-inflammatory activity and are of the formula:



wherein:

AR^1 represents

AR^2 represents

or a five-membered heterocyclic aromatic group containing at least one

-O-, -S-, =N- or 

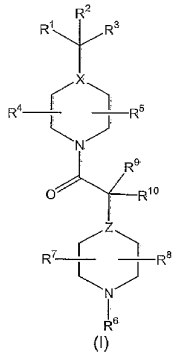
in the ring structure,

T represents CH, C or N.

Current therapies for the treatment of androgenic and estrogenic dependent diseases include the use of glucocorticoids to block adrenal secretions, and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists which cause medical castration. Both therapies are associated with undesirable side effects. An improved therapy would include compounds that specifically inhibit type 3 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase, while avoiding inhibition of other 17β-Hydroxysteroid dehydrogenases. Such an improvement is provided by this invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds represented by Formula (I):



(I)

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound or of said prodrug wherein,

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, arylalkyl, and heteroarylalkyl; optionally substituted with one to six groups selected from the following:

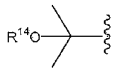
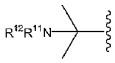
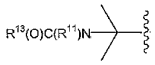
a) halogen;

b) $-OCF_3$ or $-OCHF_2$;

c) $-CF_3$;
d) -CN;
e) alkyl or R^{18}-alkyl;
f) heteroalkyl or R^{18}-heteroalkyl;
g) aryl or R^{18}-aryl;
h) heteroarylor R^{18}-heteroaryl;
i) arylalkyl or R^{18}-arylalkyl;
j) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;
k) hydroxy;
l) alkoxy;
m) aryloxy;
n) $-SO_2$-alkyl;
o) $-NR^{11}R^{12}$;
p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$,
q) methylenedioxy;
r) difluoromethylenedioxy;
s) trifluoroalkoxy;
t) $-SCH_3$ or $-SCF_3$; and
u) $-SO_2CF_3$ or $-NHSO_2CF_3$;

R^3 is H, -OH, alkoxy or alkyl, provided that when X is N, R^3 is not -OH or alkoxy;

R^4, R^5, R^7 and R^8 are the same or different and are independently selected from the group consisting of: H, -OH, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{13}$, alkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl,


, 
, and 
, provided that when Z and/or X is N, then R^4, R^5, R^7 and R^8 are each not -OH, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$ or $-N(R^{11})C(O)R^{13}$;

R^6 is selected from the group consisting of $C(O)R^{15}$ and SO_2R^{15};

R^9 and R^{10} are the same or different and are independently selected from the group consisting of: H, F, $-CF_3$, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroarylalkyl,

heterocycloalkyl, hydroxyl, alkoxy, aryloxy, -$NR^{11}R^{12}$, and -$N(R^{11})C(O)R^{13}$, provided that when Z is N, then R^9 and R^{10} are each not F, hydroxy, alkoxy, aryloxy, -$NR^{11}R^{12}$ or -$N(R^{11})C(O)R^{13}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{12} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{13} is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and aryloxy;

R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{15} is selected from the group consisting of: -$NR^{16}R^{17}$, -OR^{16}, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl and heteroarylalkyl, each optionally substituted with R^{18};

R^{16} and R^{17} are the same or different and are independently selected from the following: H, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl and heteroaryl, each optionally substituted with R^{18}, provided that when R^{15} is -OR^{16}, R^{16} is not H;

R^{18} is one to four substituents each independently selected from the group consisting of: lower alkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxy carbonyl, carboxy, carboxyalkyl, carboxamide, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfonyl, sulfonamido, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl and heteroaryl; and

X and Z are independently selected from the group consisting of C and N.

One aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Another aspect of the present invention relates to the use of the compound of formula (I),or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the manufacture of a medicine for the use comprising the inhibition of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase in a mammal, e.g. a human.

In another aspect, the present invention provides the use of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the manufacture of a medicine for the use comprising the treatment or prevention of an androgen- or estrogen-dependent disease.

In yet another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicine for the use comprising the treatment or

prevention of prostate cancer, and other androgen-dependent neoplasms, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, androgenic alopecia (i.e. pattern baldness in both male and female patients), hirsutism, polycystic ovary syndrome and acne in a mammal, e.g. a human.

Also, the present invention provides the use of the compound of formula (I) in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one anti-androgenic agent (i.e. agents that decrease androgen synthesis or activity), is for the use comprising the treatment or prevention of an androgen-dependent disease.

This invention also provides the use of the compound of formula (I) in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one agent useful in the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia, is for the use comprising the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia.

This invention further provides the use of the compound of formula (I) in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one agent useful in the treatment or prevention of alopecia (e.g., potassium channel agonists or 5α-reductase inhibitors), is for the use comprising the treatment or prevention of hair loss.

The present invention also provides the use of the compound of formula (I) in the manufacture of a medicine, which in combination with an effective amount of one or more of a chemotherapeutic agent, biological agent, surgery, (e.g., prostatectomy) or radiation therapy, is for the use comprising the treatment or prevention of proliferative diseases, especially cancers (tumors).

For each of the above-mentioned uses of the inventive compounds, a mammal in need of treatment or prevention of one or more of the diseases/disorders described above would be administered a therapeutically effective amount of medicine comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, alone or in combination with therapeutically effective amounts of other agents or therapies described above.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Unless where indicated otherwise, the following definitions apply throughout the present specification and claims. These definitions apply regardless of whether a

term is used by itself or in combination with other terms. Hence the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as to the "alkyl" portions of "alkoxy", etc.

Unless otherwise known, stated or shown to be to the contrary, the point of attachment for a multiple term substituent (multiple terms that are combined to identify a single moiety) to a subject structure is through the last named term of the multiple term. For example, a cycloalkylalkyl substituent attaches to a targeted through the latter "alkyl" portion of the substituent (*e.g.*, Structure-alkyl-cycloalkyl).

When any variable (*e.g.*, aryl, R^2) occurs more than one time in any constituent, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

Unless stated, shown or otherwise known to be the contrary, all atoms illustrated in chemical formulas for covalent compounds possess normal valencies. Thus, hydrogen atoms, double bonds, triple bonds and ring structures need not be expressly depicted in a general chemical formula.

Double bonds, where appropriate, may be represented by the presence of parentheses around an atom in a chemical formula. For example, a carbonyl functionality, -CO-, may also be represented in a chemical formula by -C(O)- or -C(=0)-. Similarly, a double bond between a sulfur atom and an oxygen atom may be represented in a chemical formula by -SO-, -S(O)- or -S(=O)-. One skilled in the art will be able to determine the presence or absence of double (and triple bonds) in a covalently-bonded molecule. For instance, it is readily recognized that a carboxyl functionality may be represented by -COOH, -C(O)OH, -C(=O)OH or $-CO_2H$.

The term "substituted," as used herein, means the replacement of one or more atoms or radicals, usually hydrogen atoms, in a given structure with an atom or radical selected from a specified group. In the situations where more than one atom or radical may be replaced with a substituent selected from the same specified group, the substituents may be, unless otherwise specified, either the same or different at every position. Radicals of specified groups, such as alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl groups, independently of or together with one another, may be substituents on any of the specified groups, unless otherwise indicated.

"Alkyl" represents a straight or branched saturated hydrocarbon chain having the designated number of carbon atoms. Preferrably the number of carbon atoms is 1 to 20, more preferrably 1 to 10, most preferrably the number of carbon atoms is 1 to 6. Where the number of carbon atoms is not specified, 1 to 20 carbons are intended. "Lower alkyl" represents a straight or branched hydrocarbon chain having 1 to 6 carbon atoms.

The term "chemically-feasible" is usually applied to a ring structure present in a compound and means that the ring structure would be expected to be stable by a skilled artisan.

The term "cycloalkyl" or "cycloalkane," as used herein, means an unsubstituted or substituted, saturated, stable, non-aromatic, chemically-feasible carbocyclic ring, having, preferably, from three to fifteen carbon atoms, more preferably, from three to eight carbon atoms. The cycloalkyl carbon ring radical is saturated and may be fused, for example, benzofused, with one to two cycloalkyl, aromatic, heterocyclic or heteroaromatic rings. The cycloalkyl may be attached at any endocyclic carbon atom that results in a stable structure. Preferred carbocyclic rings have from five to six carbons. Examples of cycloalkyl radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

The term "heterocycloalkyl" refers to a cycloalkyl group which has at least one heteroatom.

The term "halogen" or "Halo" (halogen) is intended to include fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "alkoxy," as used herein, means an oxygen atom bonded to a hydrocarbon chain, such as an alkyl group (-O-alkyl). Representative alkoxy groups include methoxy, ethoxy and isopropoxy groups.

The term "aryloxy" as used herein, means an oxygen atom bonded to an aryl group (-O-aryl).

The term "fluoroalkyl" represents a straight or branched saturated hydrocarbon chain having the designated number of carbon atoms, substituted with one or more fluorine atoms. Where the number of carbon atoms is not specified, 1 to 20 carbons are intended.

"Aryl" refers to a mono- or bicyclic ring system having one or two aromatic rings including, but not limited to, phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, anthracenyl, fluorenyl and the like. The aryl group can be unsubstituted or substituted with one, two, or three substituents independently selected from lower alkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, carboxyalkyl, carboxamide, mercapto, sulfhydryl, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfonyl, sulfonamido, aryl and heteroaryl.

The term "arylakyl" refers to an aryl group bonded directly to a subject structure through an alkyl group.

The term "heteroatom," as used herein, means a nitrogen, sulfur, or oxygen atom. Multiple heteroatoms in the same group may be the same or different.

The term "heteroalkyl" refers to an alkyl group which has at least one heteroatom.

The term "heterocycle" or "heterocyclic ring" is defined by all non-aromatic, heterocyclic rings of 3-7 atoms containing 1-3 heteroatoms selected from N, O and S, such as oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidine, piperidine, piperazine, tetrahydropyridine, tetrahydropyrimidine, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, morpholine, hydantoin, valerolactam, pyrrolidinone, and the like.

The term "heterocyclic acidic functional group" is intended to include groups such as, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, and the like.

"Heteroaryl" refers to 5- or 10-membered single or benzofused aromatic rings consisting of 1 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of -O-, -S, and -N=, provided that the rings do not possess adjacent oxygen and/or sulfur atoms. The heteroaryl group can be unsubstituted or substituted with one, two, or three substituents independently selected from lower alkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, carboxyalkyl, carboxamide, sulfhydryl, amino, alkylamino and dialkylamino. Representative heteroaryl groups include thiazoyl, thienyl, pyridyl, benzothienyl and quinolyl.

The term "heteroarylalkyl" refers to a heteroaryl group bonded directly to a subject structure through an alkyl group.

N-oxides can form on a tertiary nitrogen present in an R substituent, or on =N- in a heteroaryl ring substituent and are included in the compounds of formula I.

The term "prodrug," as used herein, represents compounds that are drug precursors which, following administration to a patient, release the drug *in vivo* via a chemical or physiological process (*e.g.*, a prodrug on being brought to a physiological *pH* or through an enzyme action is converted to the desired drug form). A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series (1987), and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Ass'n and Pergamon Press (1987), each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The phrase "effective amount," as used herein, means an amount of a compound or composition which is sufficient enough to significantly and positively modify the symptoms and/or conditions to be treated (*e.g.*, provide a positive clinical response). The effective amount of an active ingredient for use in a pharmaceutical composition will vary with the particular condition being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient(s) being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipient(s) / carrier(s) utilized, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

As used herein the term "disease" is intended to include any abnormal physical or mental condition, including disorders, as well as any symptoms which are subject evidence of a disease or disorder.

The term "compound having the formula I", and the like as used herein, represents a compound having a chemical structure encompassed by formula I, and includes any and all isomers (*e.g.*, enantiomers, stereoisomers, diastereomers, rotomers, tautomers) and prodrugs of the compound. These compounds can be neutral, acidic or alkaline, and further include their corresponding pharmaceutically-acceptable salts, solvates, esters, and the like.

All isomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The definition of compounds according to the invention embraces all the possible isomers and their mixtures. It very particularly embraces the racemic forms and the isolated optical isomers having the specified activity. The racemic forms can be resolved by physical methods, such as, for example, fractional crystallization, separation or crystallization of diastereomeric derivatives or separation by chiral column chromatography. Unless noted otherwise, inventive compounds designated with a 1 or 2 above the formula correspond to the first and second isomers, respectively, to elute from a chiral chromatography column during separation from a diastereomeric mixture.

The following are referred to herein by the abbreviations indicated: tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); acetic acid (HOAc or AcOH); ethyl acetate (EtOAc); N,N-dimethylformamide (DMF); trifluoroacetic acid (TFA); trifluoroacetic anhydride (TFAA); 1-hydroxybenzotriazole (HOBT); m-chloroperbenzoic acid (MCPBA); triethylamine (Et_3N); diethyl ether (Et_2O); ethyl chloroformate ($ClCO_2Et$); 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (DEC) ; t-butoxycarbonyl (BOC); phenyl group (Ph); trimethylsilyl isocyanate (TMSNCO); acetyl chloride (AcCl); acetonitrile (CH_3CN); n-butyllithium (n-BuLi); triethylamine (TEA); methyl iodine (MeI); dimethyl sulfoxide (DMSO); diethylamine (DEA); isopropanol (IPA); N-methylmorpholine (NMM); acetic acid (AcOH); lithium aluminum hydride (LAH); di-tert-butyl dicarbonate $(BOC)_2O$; diisubutyl aluminum hydride (DIBAL-H); methyl magnesium bromide (MeMgBr); and acetic anhydride (Ac_2O).

As used herein the following terms have the following meanings unless indicated otherwise:

"At least one" means "one or more" preferrably 1 to 12, more preferrably 1 to 6, most preferrably 1, 2 or 3.

Antineoplastic agent – means a chemotherapeutic agent effective against cancer;

Concurrently – means (1) simultaneously in time; and

Sequentially – means (1) administration of one component of the method ((a) compound of the invention, or (b) antineoplastic agent and/or radiation therapy) followed by administration of the other component; after adminsitration of one component, the second component can be administered substantially immediately after the first component, or the second component can be administered after an effective time period after the administration of the first component; the effective time period is the amount of time given for realization of maximum benefit from the administration of the first component.

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

Classes of compounds that can be used as the chemotherapeutic agent (antineoplastic agent) include: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones and steroids (including synthetic analogs), and synthetics. Examples of compounds within these classes are given below.

Alkylating agents (including nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes): Uracil mustard, Chlormethine, Cyclophosphamide (Cytoxan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and Temozolomide.

Antimetabolites (including folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors): Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, and Gemcitabine.

Natural products and their derivatives (including vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins): Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol® and is described in more detail below in the subsection entitled "Microtubule Affecting Agents"), Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons-α and β (especially IFN-α), Etoposide, and Teniposide.

Hormonal agents and steroids (including synthetic analogs): 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone,

Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin and Zoladex.

Synthetics (including inorganic complexes such as platinum coordination complexes): Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, CPT-11, Anastrazole, Letrazole, Capecitabine, Raloxifine, Droloxifine and Hexamethylmelamine.

Methods for the safe and effective administration of most of these chemotherapeutic agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

Examples of biological agents useful in the methods of this invention include, but are not limited to, interferon-α, interferon-β and gene therapy.

MICROTUBULE AFFECTING AGENTS

As used herein, a microtubule affecting agent is a compound that interferes with cellular mitosis, i.e., having an anti-mitotic effect, by affecting microtubule formation and/or action. Such agents can be, for instance, microtubule stabilizing agents, or agents which disrupt microtubule formation.

Microtubule affecting agents useful in the invention are well known to those of skill in the art and include, but are not limited to allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (e.g., NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), Taxol® derivatives (e.g., derivatives (e.g., NSC 608832), thiocolchicine (NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), epothilone A, epothilone, and discodermolide (see Service, (1996) Science, 274:2009) estramustine, nocodazole,

MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, see, e.g., Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

Particularly preferred microtubule affecting agents are compounds with paclitaxel-like activity. These include, but are not limited to, paclitaxel and paclitaxel derivatives (paclitaxel-like compounds) and analogues. Paclitaxel and its derivatives are available commercially. In addition, methods of making paclitaxel and paclitaxel derivatives and analogues are well known to those of skill in the art (see, e.g., U.S. Patent Nos: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; and 5,296,506).

More specifically, the term "paclitaxel" as used herein refers to the drug commercially available as Taxol® (NSC number: 125973). Taxol® inhibits eukaryotic cell replication by enhancing polymerization of tubulin moieties into stabilized microtubule bundles that are unable to reorganize into the proper structures for mitosis. Of the many available chemotherapeutic drugs, paclitaxel has generated interest because of its efficacy in clinical trials against drug-refractory tumors, including ovarian and mammary gland tumors (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

Additional microtubule affecting agents can be assessed using one of many such assays known in the art, e.g., a semiautomated assay which measures the tubulin-polymerizing activity of paclitaxel analogs in combination with a cellular assay to measure the potential of these compounds to block cells in mitosis (see Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

Generally, activity of a test compound is determined by contacting a cell with that compound and determining whether or not the cell cycle is disrupted, in particular, through the inhibition of a mitotic event. Such inhibition may be mediated by disruption of the mitotic apparatus, e.g., disruption of normal spindle formation. Cells

in which mitosis is interrupted may be characterized by altered morphology (e.g., microtubule compaction, increased chromosome number, etc.).

In a preferred embodiment, compounds with possible tubulin polymerization activity are screened *in vitro*. The compounds are screened against cultured WR21 cells (derived from line 69-2 wap-ras mice) for inhibition of proliferation and/or for altered cellular morphology, in particular for microtubule compaction. *In vivo* screening of positive-testing compounds can then be performed using nude mice bearing the WR21 tumor cells. Detailed protocols for this screening method are described by Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Other methods of screening compounds for desired activity are well known to those of skill in the art. Typically, these involve assays for inhibition of microtubule assembly and/or disassembly. Assays for microtubule assembly are described, for example, by Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. U.S. Patent No. 5,569,720 also provides *in vitro* and *in vivo* assays for compounds with paclitaxel-like activity.

Methods for the safe and effective administration of the above-mentioned microtubule affecting agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA.

The present invention provides the use of a compouond of the invention in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one anti-androgenic agent (i.e. agents that decrease androgen synthesis or activity), is for the use comprising the treatment or prevention of an androgen-dependent disease.

Examples of such anti-androgenic agents include but are not limited to: inhibitors of 5α-reductase type 1 and/or type 2, e.g. finasteride, SKF105,657, LY191,704 , LY320,236, dutasteride, Flutamide, nicalutamide, bicalutamide, LHRH agonists e.g. leuprolide and zoladex, LHRH antagonists, e.g. abarelix and cetrorelix, inhibitors of 17α-hydroxylase/C17-20 lyase, e.g. YM116, CB7630 and liarozole; inhibitors of 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 5 and/or other 17β-Hyroxysteroid dehydrogenase/17β-oxidoreductase isoenzymes, e.g. EM-1404.

Types of androgen or estrogen dependent diseases include, but are not limited to, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, acne, seborrheas, hirsutism, androgenic alopecia, precocious puberty, adrenal hyperplasia, and polycystic ovarian syndrome, breast cancer, endometriosis and leiomyoma.

This invention also provides the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one agent useful in the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia, is for the use comprising the treatment or prevention of benign hyperplasia. Examples of such agents include, but are not limited to, alpha-1 adrenergic antagonists, e.g. tamsulosin and terazosin.

This invention also provides the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicine, which in combination with at least one potassium channel agonist e.g. minoxidil and KC-516, or 5α-reductase inhibitor, e.g., finasteride and dutasteride, is for the use comprising the treatment or prevention of hair loss.

The present invention also provides the use of a compound of the invention in the manufacture of a medicine, which when administered to a mammal in combination with one or more of a chemotherapeutic agent, biological agent, surgery, or radiation therapy, is for the use comprising the treatment of prevention of proliferative diseases, especially cancers (tumors).

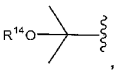
The anti-cancer agent, and/or surgery and/or radiation therapy may be administered concurrently or sequentially with a compound of the invention.

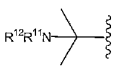
Examples of cancers (i.e. tumors) which may be inhibited or treated include, but are not limited to, lung cancer (e.g., lung adenocarcinoma), pancreatic cancers (e.g., pancreatic carcinoma such as, for example, exocrine pancreatic carcinoma), colon cancers (e.g., colorectal carcinomas, such as, for example, colon adenocarcinoma and colon adenoma), renal cancers, myeloid leukemias (for example, acute myelogenous leukemia (AML), thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome (MDS), bladder carcinoma, epidermal carcinoma, melanoma, breast cancer and prostate cancer.

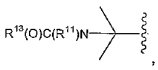
Preferrably for compounds of the Formula (I),

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$;
c) $-CF_3$;
d) -CN;
e) (C1-C20)alkyl or R^{18}-(C1-C20) alkyl;
f) heteroalkyl or R^{18}-heteroalkyl;
g) aryl or R^{18}-aryl;
h) heteroaryl or R^{18}-heteroaryl;
i) arylalkyl or R^{18}-arylalkyl;
j) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;
k) hydroxy;
l) alkoxy;
m) aryloxy;
n) $-SO_2$-alkyl;
o) $-NR^{11}R^{12}$;
p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$;
q) methylenedioxy;
r) difluoromethylenedioxy;
s) trifluoroalkoxy;
t) $-SCH_3$; and
u) $-SO_2CF_3$;

R^4, R^5, R^7 and R^8 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, alkyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, 

, 

, and 

,

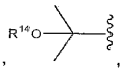
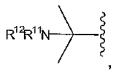
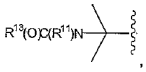
provided that when Z and/or X is N then R^4, R^5, R^7 and R^8 are each not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl.

More preferrably for compounds of the Formula (I),

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$;
c) $-CF_3$;
d) trifluoroalkoxy;
e) (C1-C6)alky or R^{18}-(C1-C6)alkyl;
f) heteroalkyl or R^{18}-heteroalkyl;
g) aryl or R^{18}-aryl;
h) arylalkyl or R^{18}-arylalkyl;
i) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;
j) alkoxy;
k) $-SO_2$-alkyl; and
l) $-SO_2CF_3$;

R^4, R^5, R^7 and $R^8$are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, alkyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$,  ,  ,  and , provided that when Z and/or X is N then R^4, R^5, R^7 and R^8 are each not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl; and

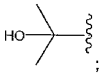
Z is C.

Even more preferrably for compounds of the Formula (I),

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$;
c) $-CF_3$;
d) alkoxy;
e) trifluoralkoxy;
f) (C1-C6)alkyl;
g) $-SO_2$-alkyl; and
h) $-SO_2CF_3$;

R^3 is H or -OH, provided that when X is N, R^3 is not -OH;

R^4 and R^5 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, (C1–C6)alkyl, heteroalkyl and 

;

R^7 is selected from the group consisting of H, alkyl, $-OR^{14}$ and $-NR^{11}R^{12}$, provided that when X is N, R^7 is not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl; and

Z is C.

Yet even more preferrably for compounds of the Formula (I),

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$,
c) alkoxy;
d) trifluoroalkoxy;
e) $-CF_3$;
f) $-SO_2$-alkyl; and
g) $-SO_2CF_3$;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, heteroalkyl, and  ,

R^6 is selected from the group consisting of $-C(O)R^{15}$ and $-SO_2R^{15}$;

R^7 is selected from the group consisting of H, alkyl, $-OR^{14}$ and $-NR^{11}R^{12}$, provided that when X is N, R^7 is not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{11} is H or alkyl; and

Z is C.

Still even more preferrably for compounds of the Formula (I),

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of phenyl and pyridyl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) Br, F or Cl;

b) $-OCF_3$;

c) $-CF_3$;

d) methoxy;

e) ethoxy;

f) cyclopropylmethoxy;

g) $-OCH_2CF_3$;

h) $-SO_2$-alkyl; and

i) $-SO_2CF_3$

R^3 is H;

R^4 and R^5 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl and heteroalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of H, $-OR^{11}$ and alkyl;

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} and R^{14} are each independently selected from the group consisting of H and alkyl;

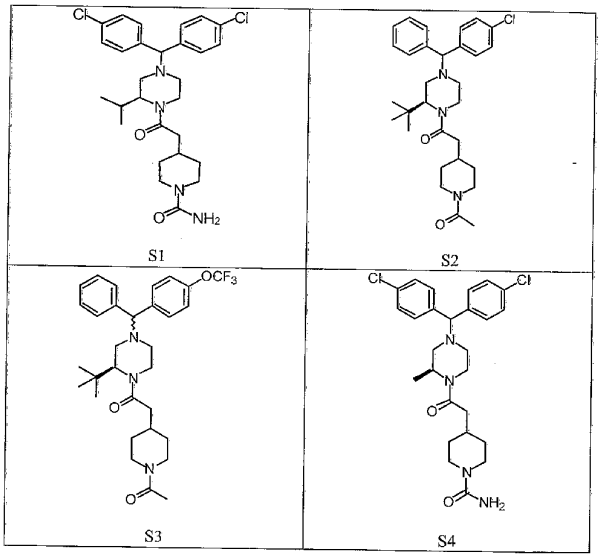
R^{13} is alkyl;

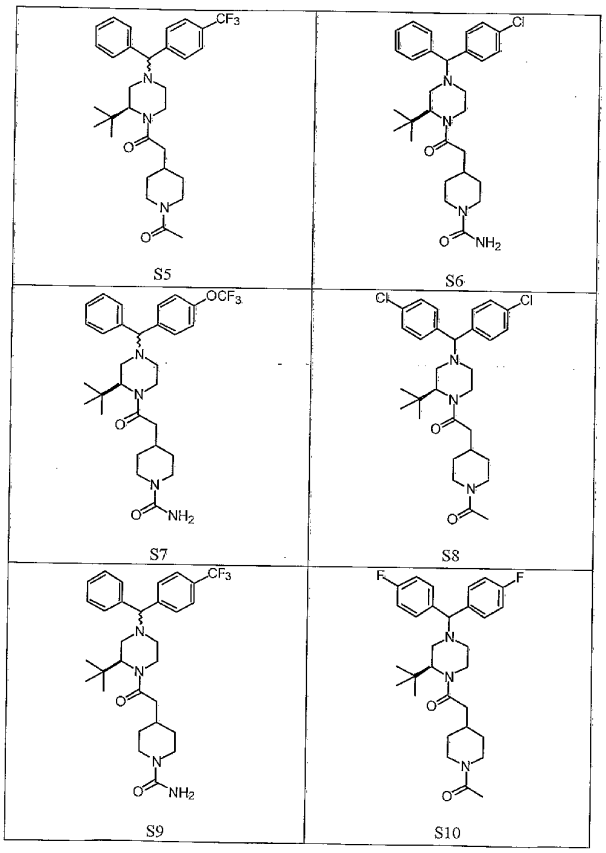
R^{15} is selected from the group consisting of $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{16}$ and alkyl;

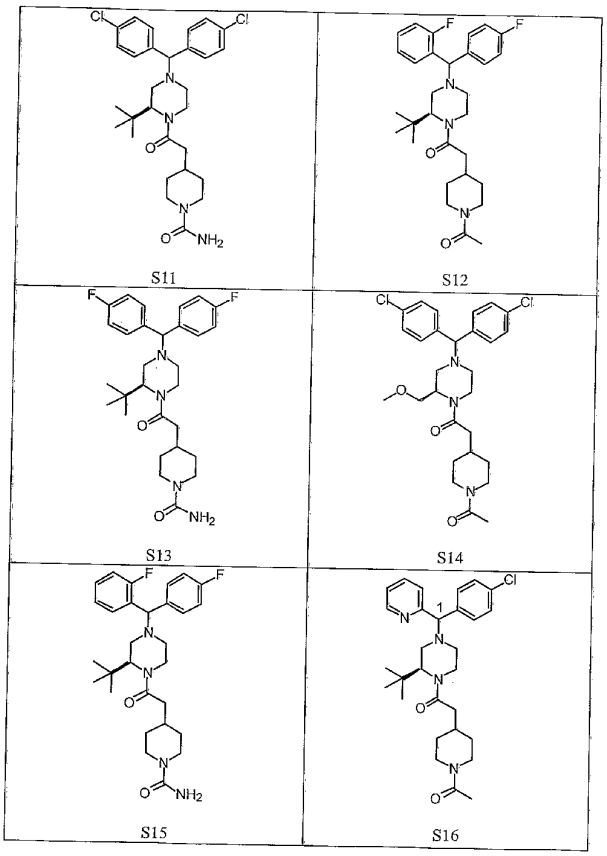
R^{16} and R^{17} are the same or different and are independently selected from the group consisting of H and alkyl, provided that when R^{15} is $-OR^{16}$, R^{16} is not H; and

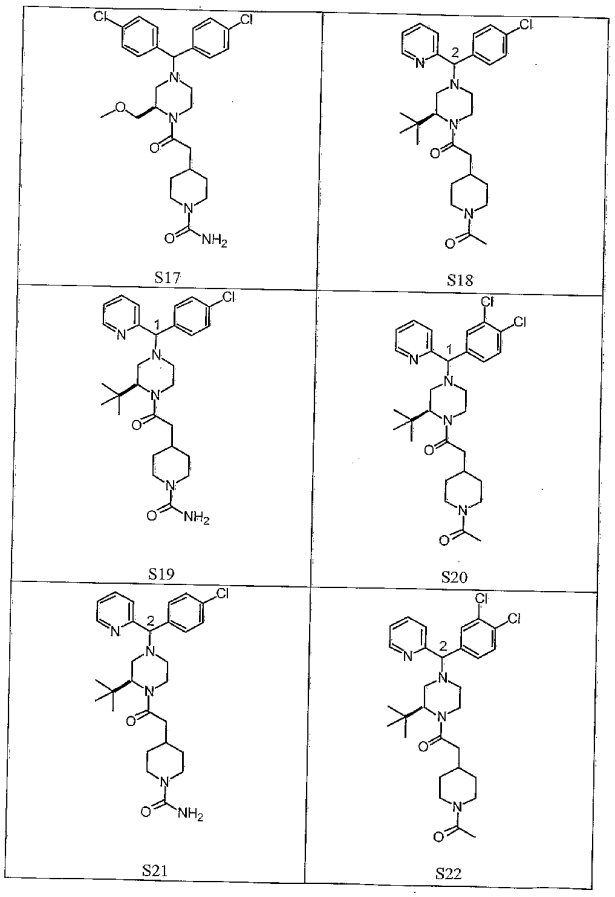
Z is C.

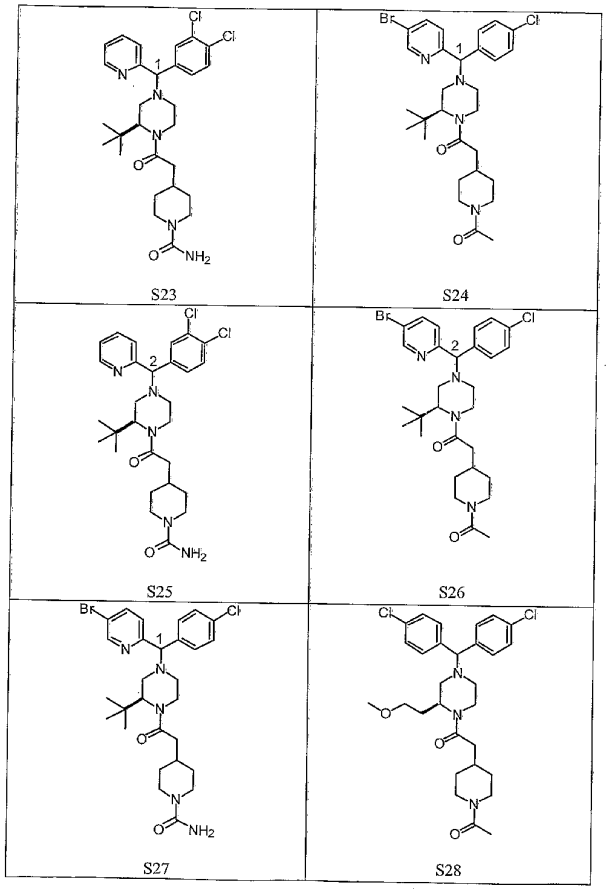
Illustrative compounds of Formula (I) are shown below in Table A where compound numbers S1, S2, etc. are independent of the numbering used in the Example section.



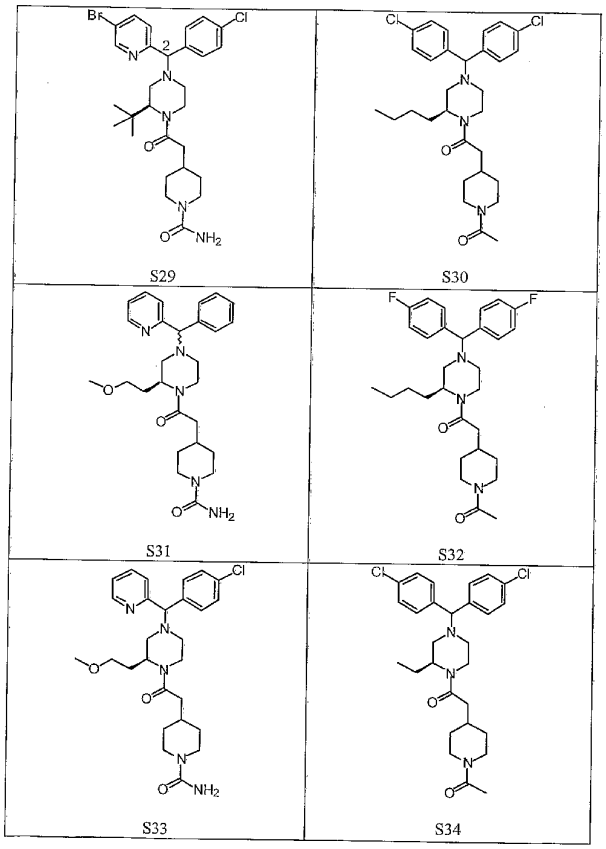

CF3
Cl
S5
S6
OCF3
Cl
Cl
S7
S8
CF3
F
F
S9
S10

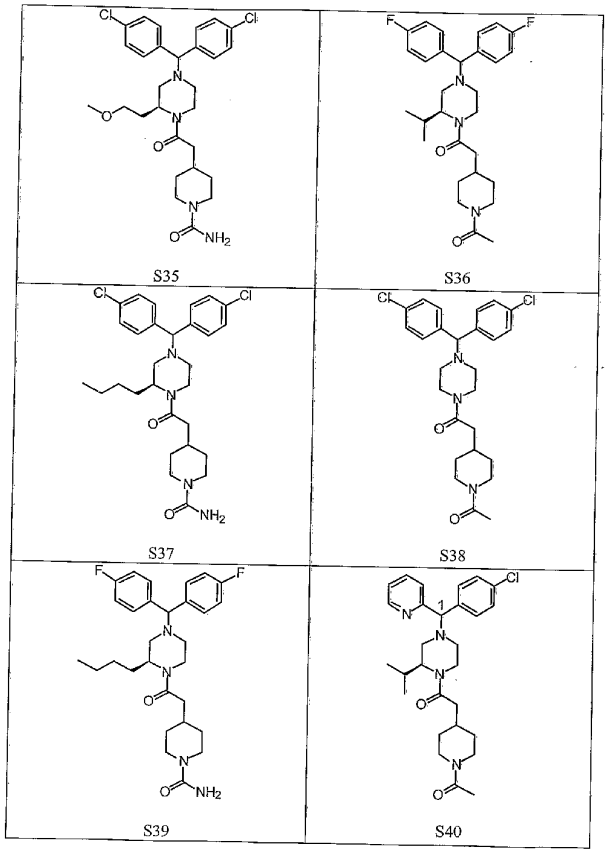

S11
S12
S13
S14
S15
S16

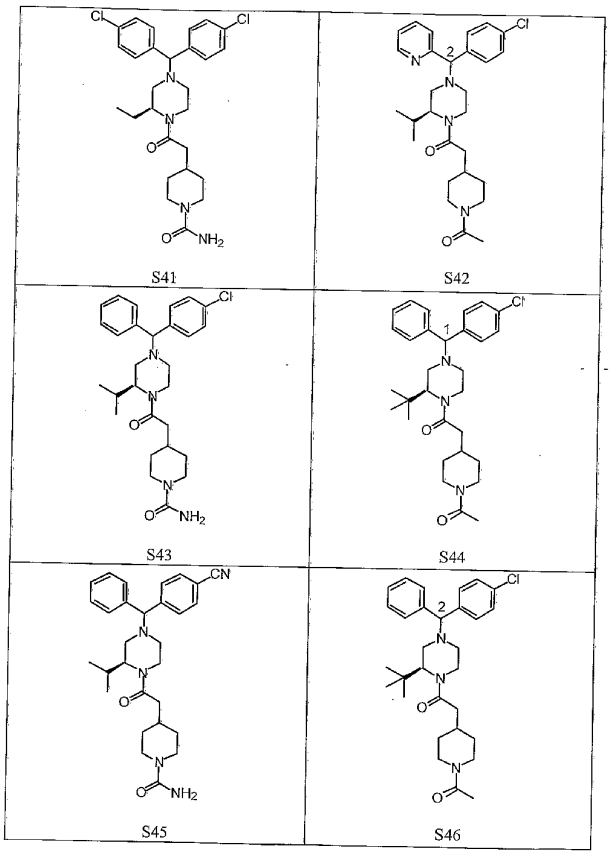

S17
S18
S19
S20
S21
S22

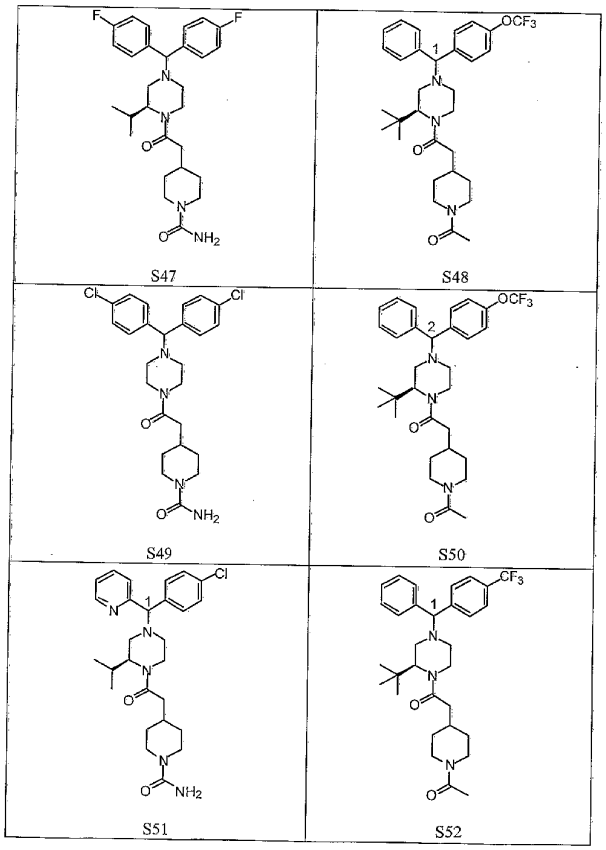

S23
S24
S25
S26
S27
S28

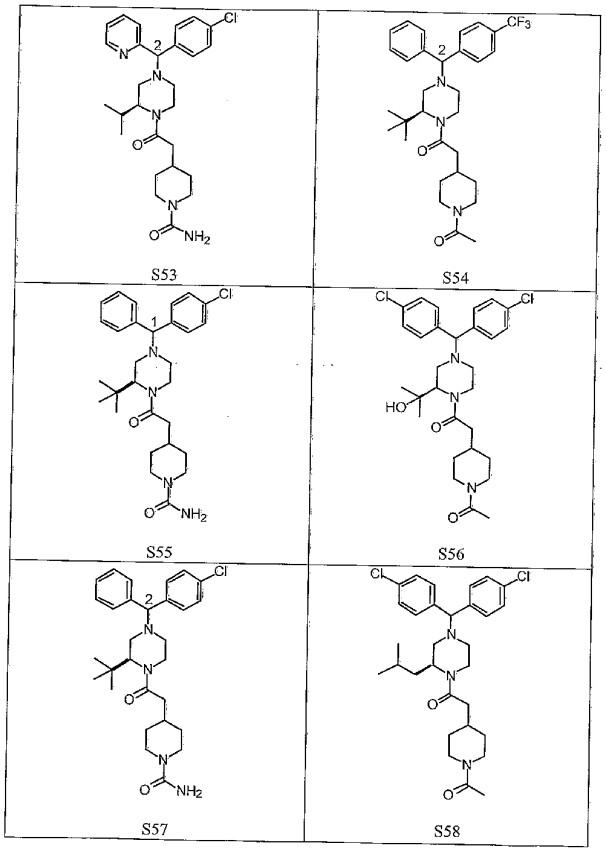
27

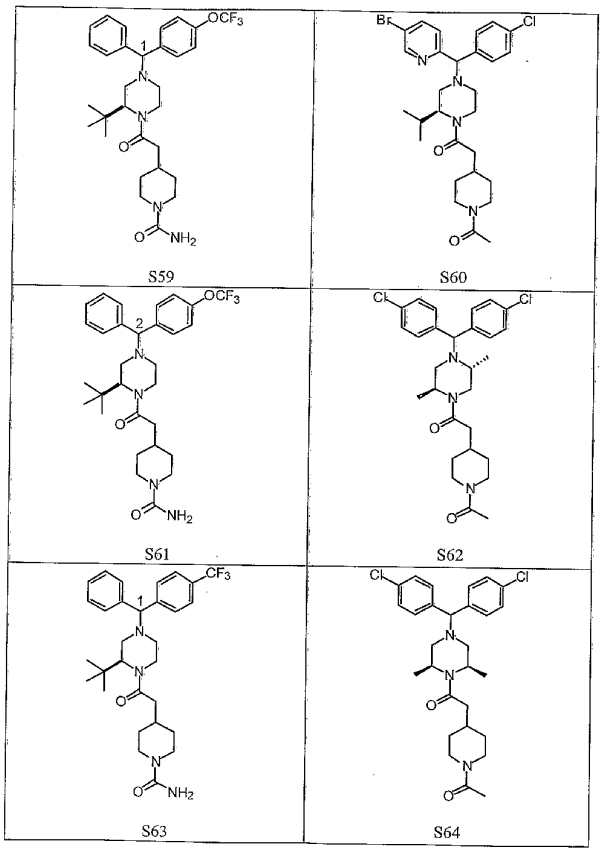


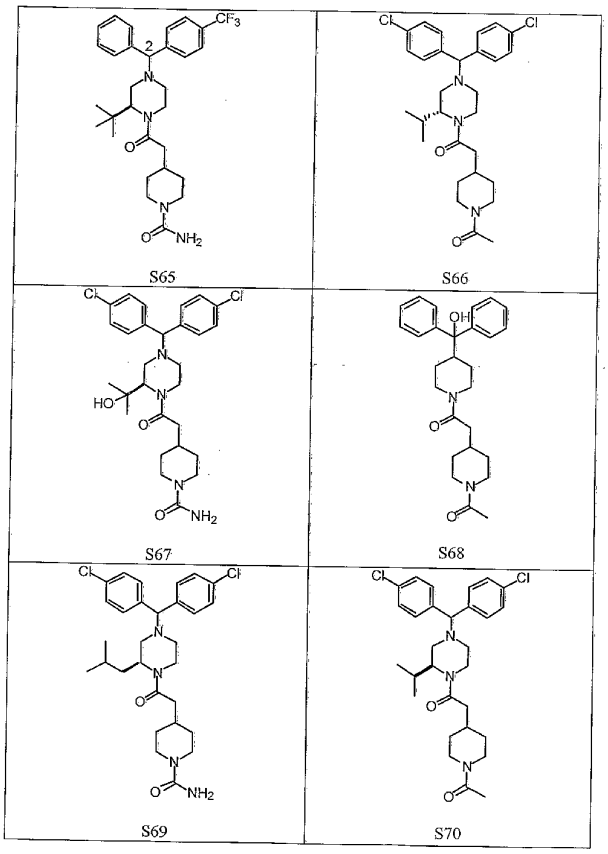

S35
S36
S37
S38
S39
S40

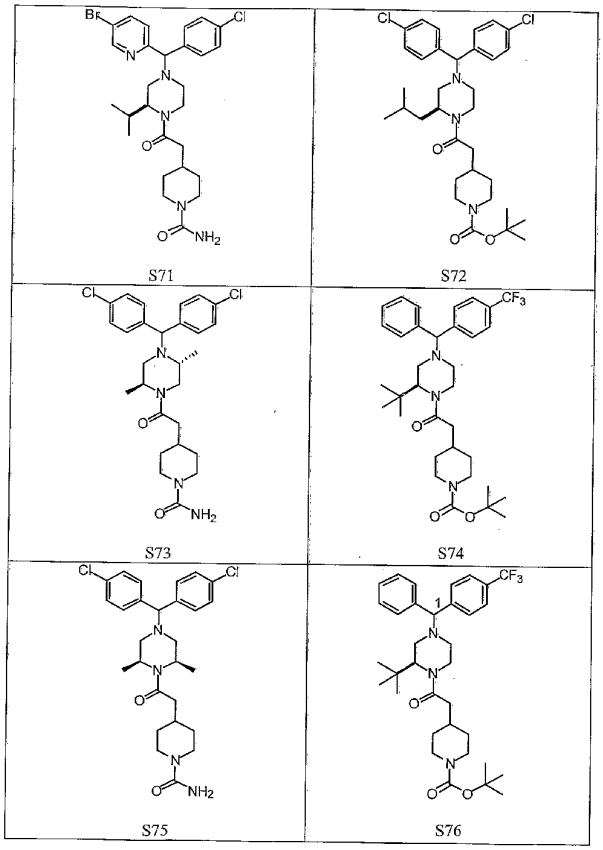

S41
S42
S43
S44
S45
S46

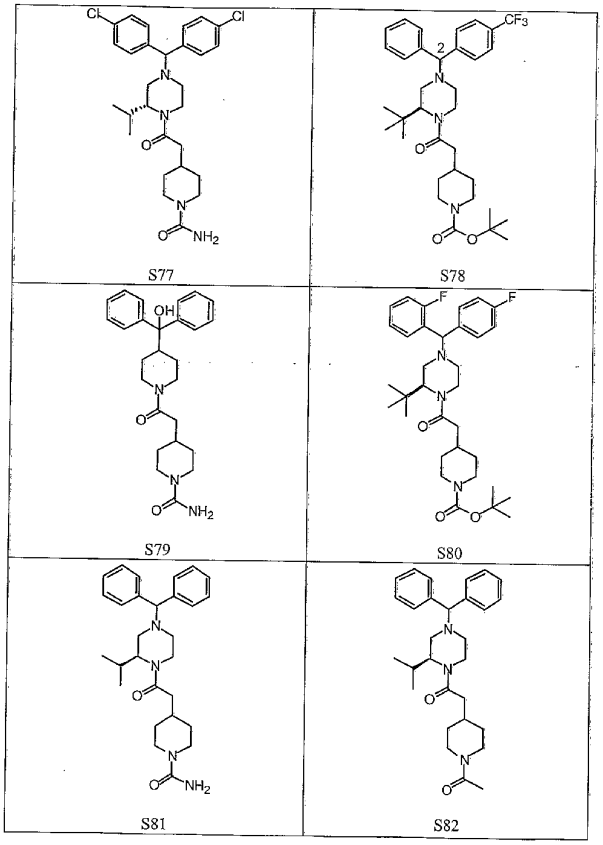

S47
S48
S49
S50
S51
S52

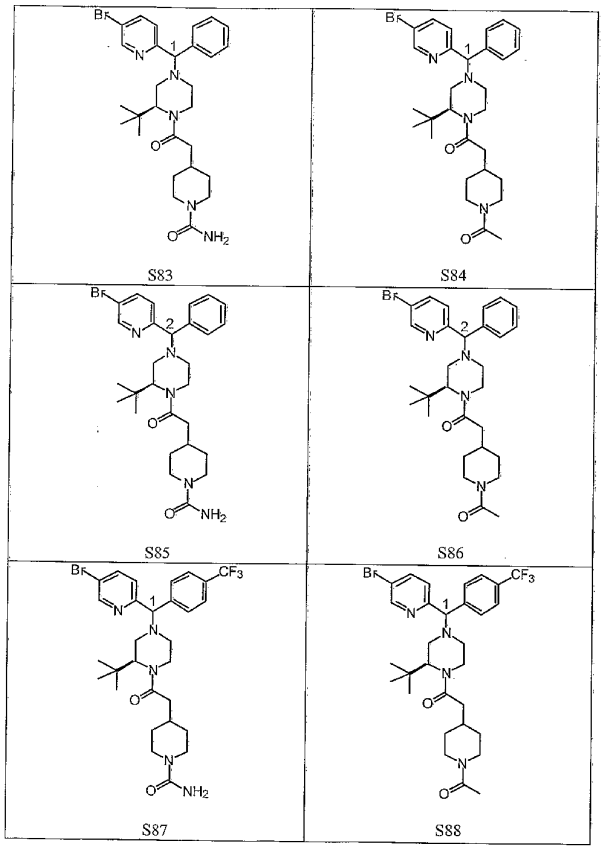

S53
S54
S55
S56
S57
S58

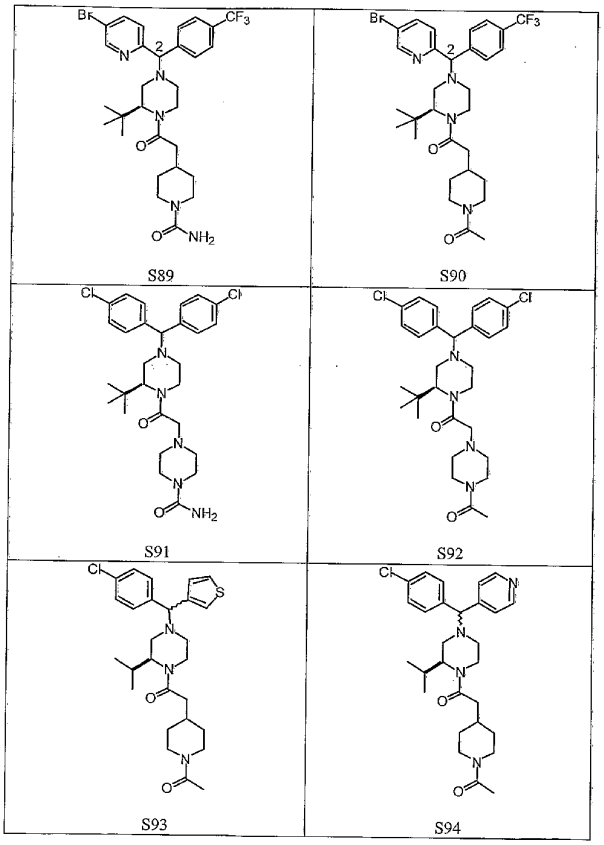

OCF3
NH2
S59
Br
Cl
S60
S61
S62
CF3
S63
S64

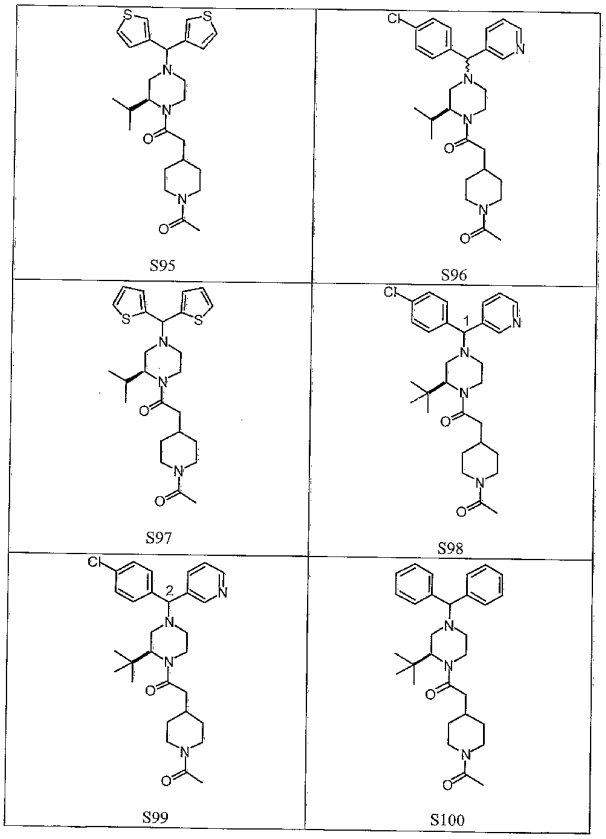

S65
S66
S67
S68
S69
S70


S71
S72
S73
S74
S75
S76


S77
S78
S79
S80
S81
S82


S83
S84
S85
S86
S87
S88

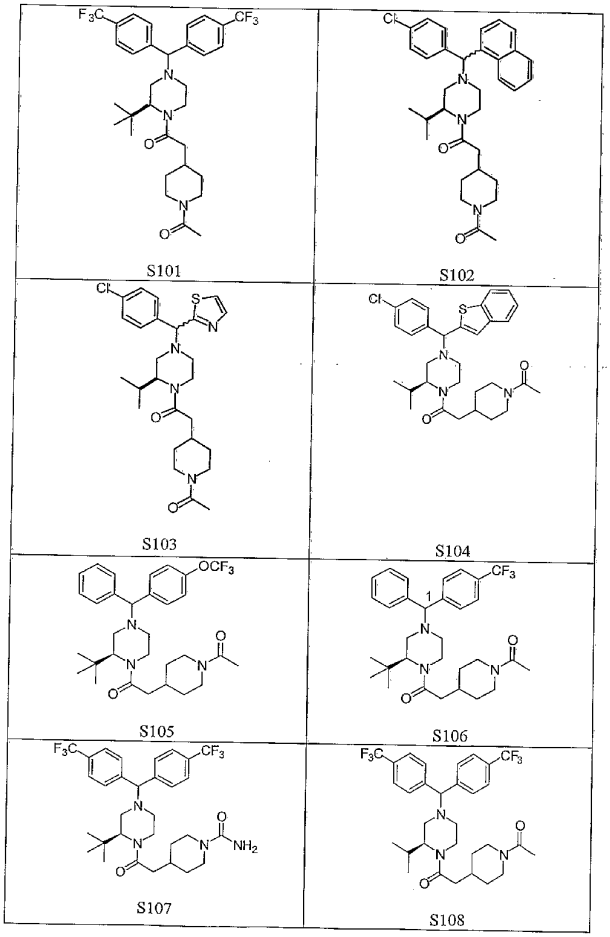

S89
S90
S91
S92
S93
S94

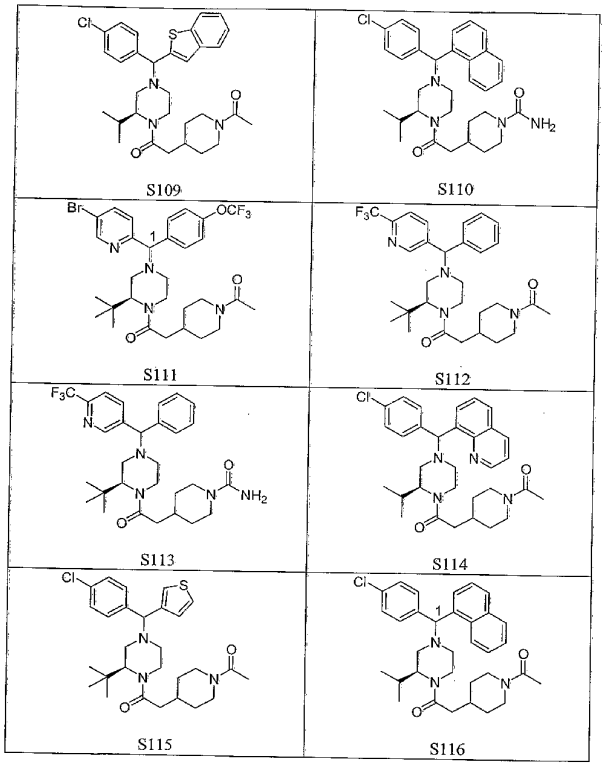


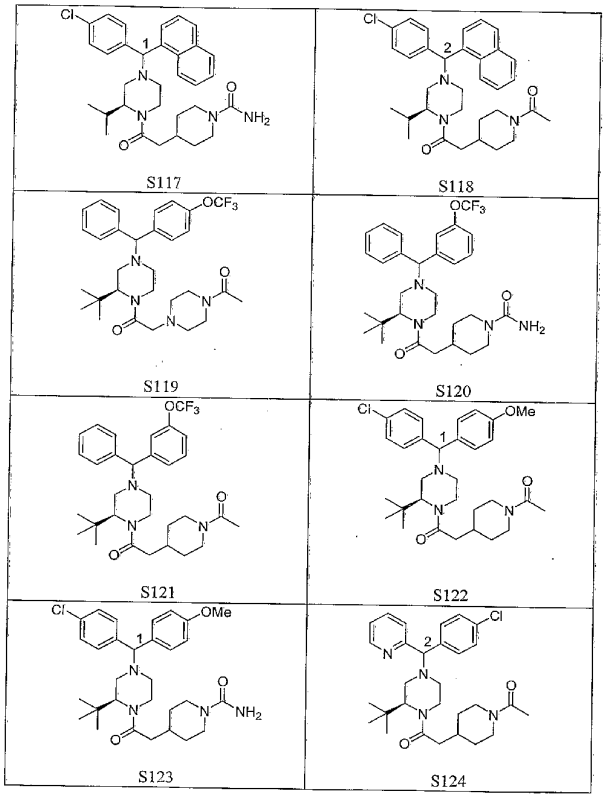
S95 S96

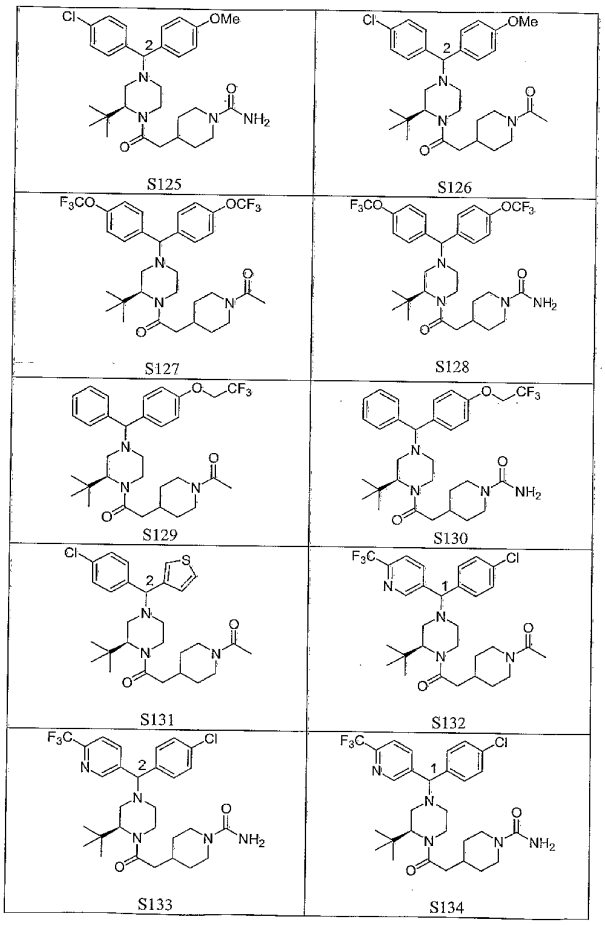
S97 S98

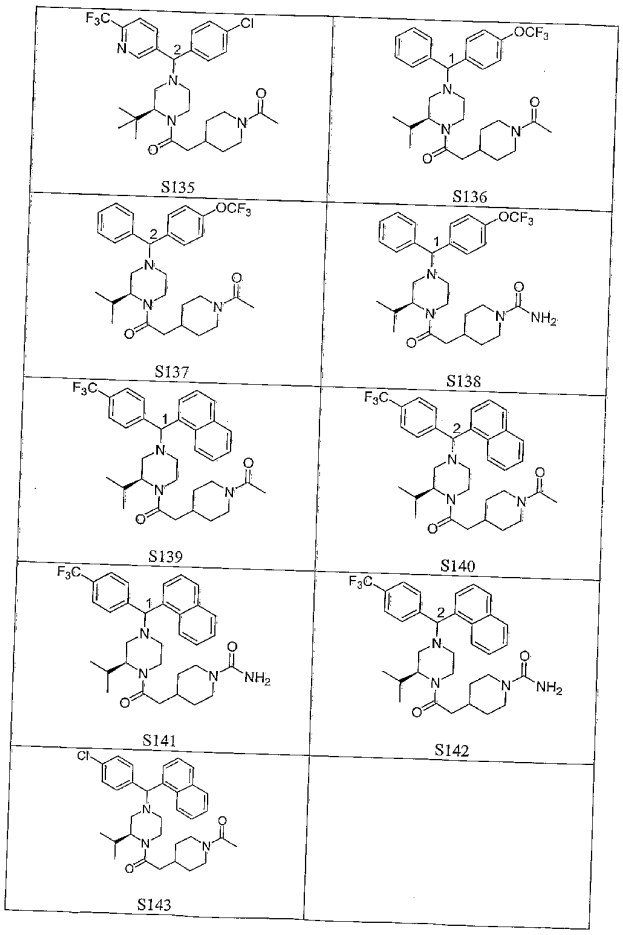
S99 S100

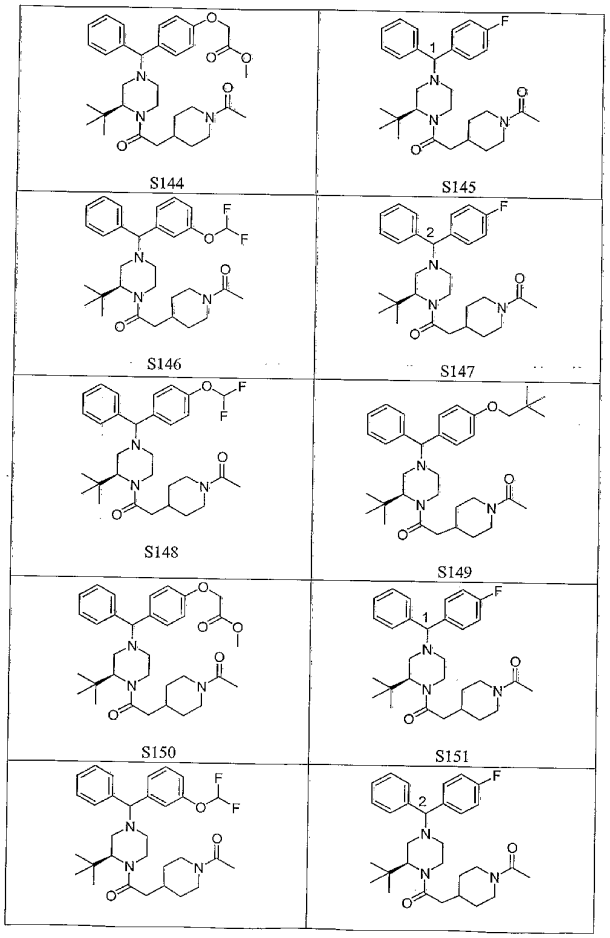

S101
S102
S103
S104
S105
S106
S107
S108


S109
S110
S111
S112
S113
S114
S115
S116

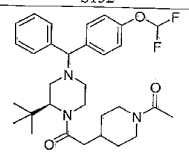

S117
S118
S119
S120
S121
S122
S123
S124


S125
S126
S127
S128
S129
S130
S131
S132
S133
S134

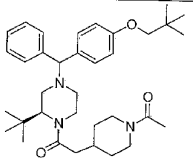

S135
S136
S137
S138
S139
S140
S141
S142
S143


S144
S145
S146
S147
S148
S149
S150
S151

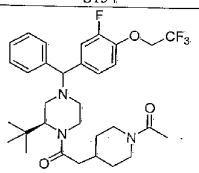
S152



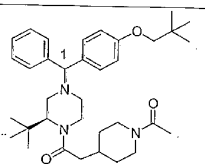
S153



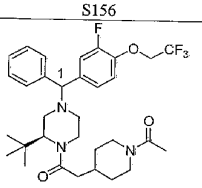
S154



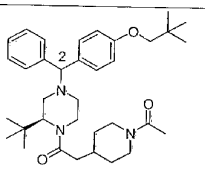
S155



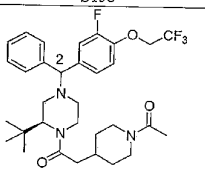
S156



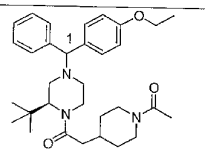
S157



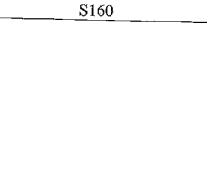
S158



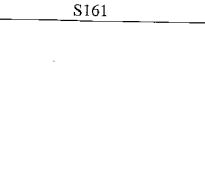
S159

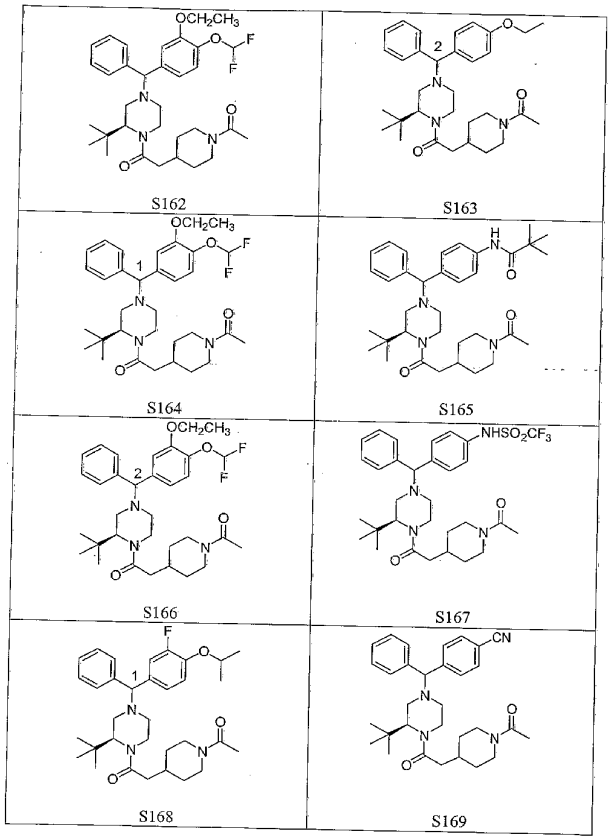


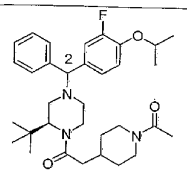
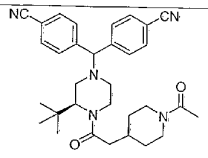
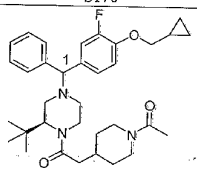
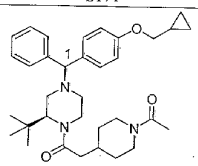
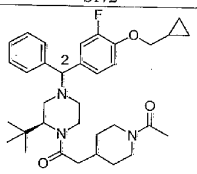
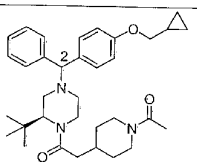
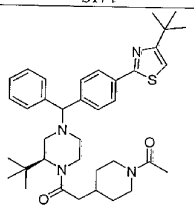
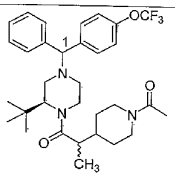
S160

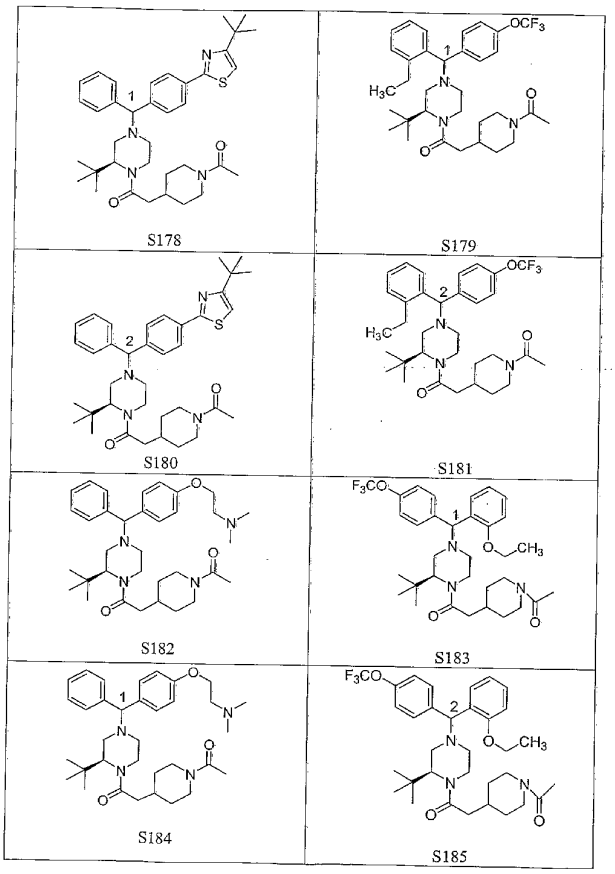


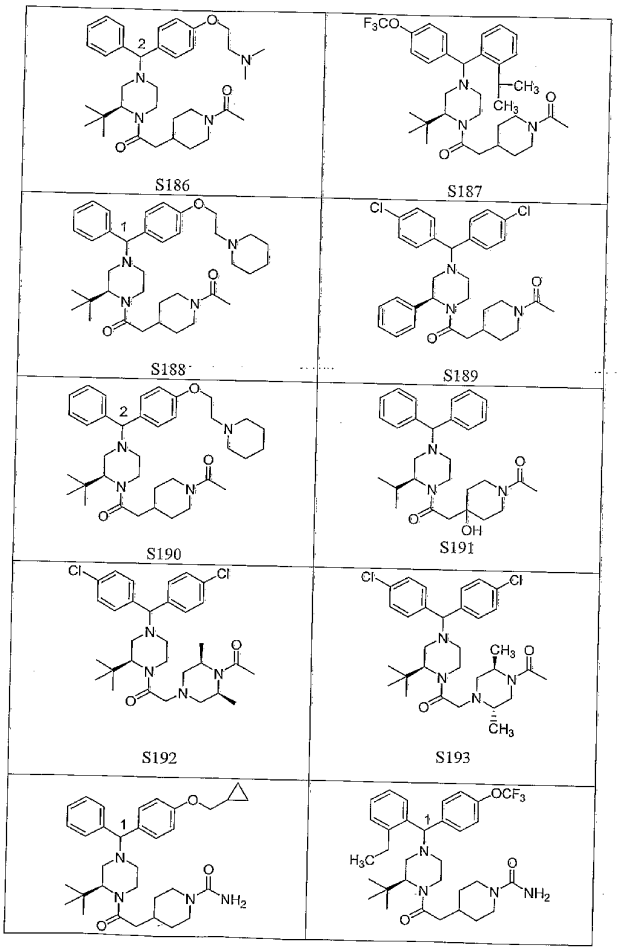
S161



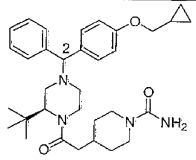

S162
S163
S164
S165
S166
S167
S168
S169

 S170	 S171
 S172	 S173
 S174	 S175
 S176	 S177

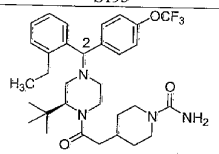

S178
S179
S180
S181
S182
S183
S184
S185


S186
S187
S188
S189
S190
S191
S192
S193

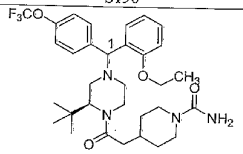
S194



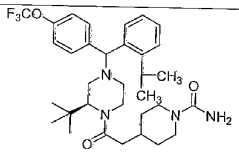
S195



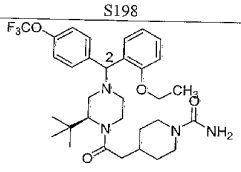
S196



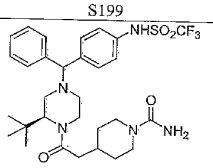
S197



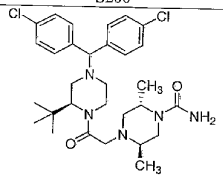
S198



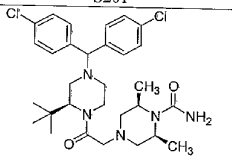
S199



S200

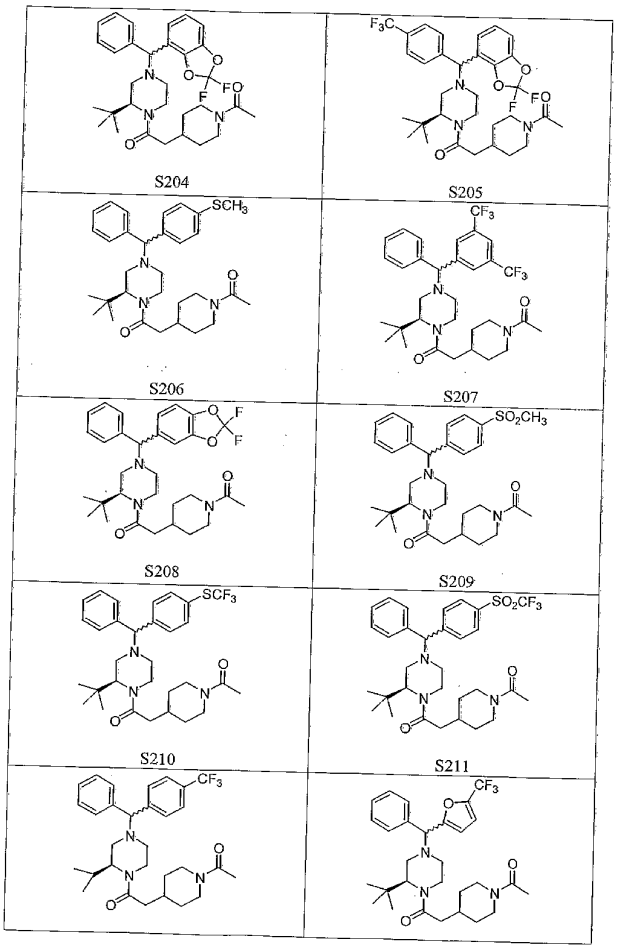


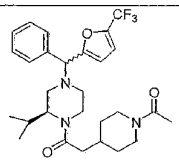
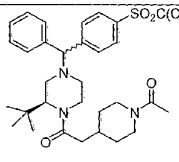
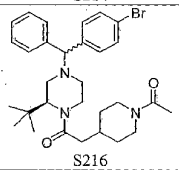
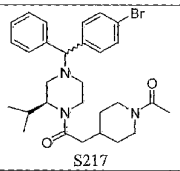
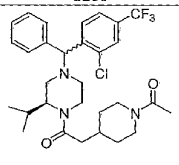
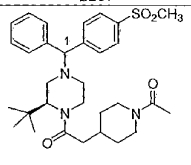
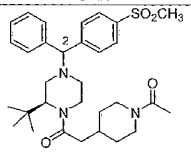
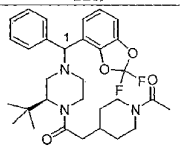
S201

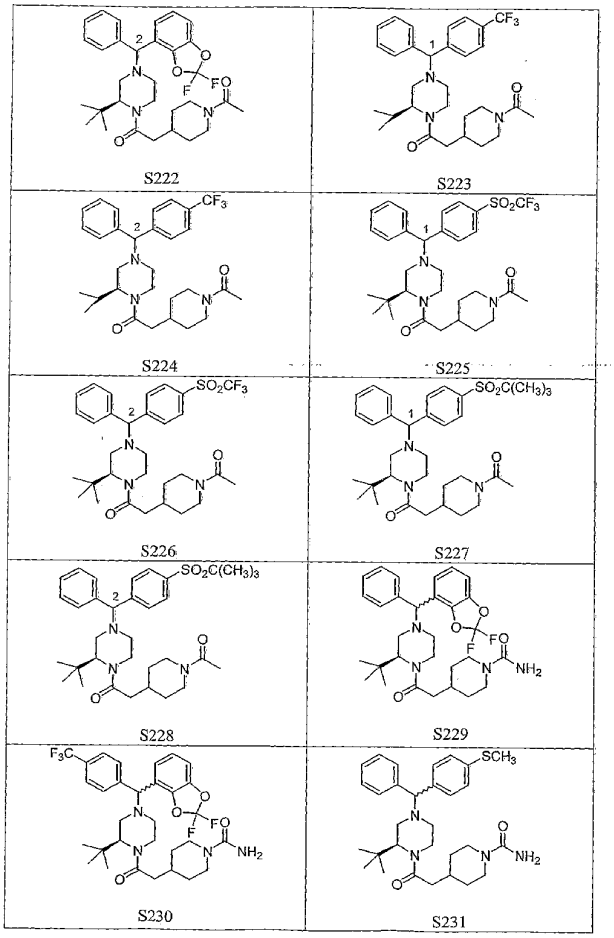


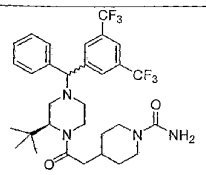
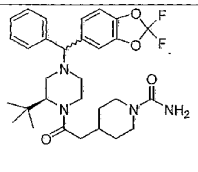
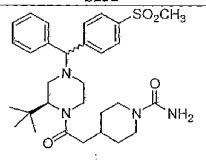
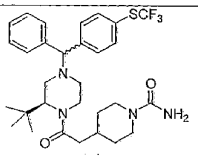
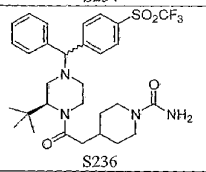
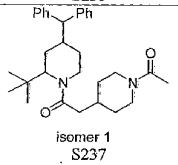
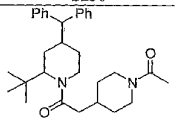
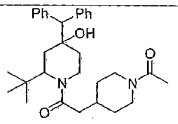
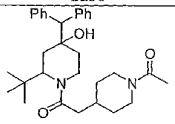
S202

S203


S204
S205
S206
S207
S208
S209
S210
S211

S212	S213
 S214	 S215
 S216	 S217
 S218	 S219
 S220	 S221


S222
S223
S224
S225
S226
S227
S228
S229
S230
S231

 S232	 S233
 S234	 S235
 S236	 isomer 1 S237
 isomer 2 S238	 isomer 1 S239
 isomer 2 S240	

Preferred are compounds represented by the following numbers from Table A above: S1-3, S5, S7-9, S11, S16, S18, S22, S26, S28, S30, S35, S37, S46, S48, S50, S52, S54-55, S57, S59, S61, S63, S65, S70, S85, S90, S92, S100-101, S105, S107-143, S145, S147-149, S156-164, S166, S168, S170, S172-175, S184, S186, and S204-240.

More preferred are compounds represented by the following numbers from Table A above: S1, S8, S11, S26, S30, S37, S44, S46, S48, S50, S52, S54-55, S57, S59, S61, S63, S65, S70, S85, S90, S92, S101, S107-108, S116-118, S122, S126-131, S139, S141, S145, S147, S157-160, S168, S170, S172-175, and S219-229.

Even more preferred, is a compound represented by the following numbes from Table A above: S1, S8, S11, S26, S30, S37, S48, S50, S54, S61, S65, S70, S85, S101, S107-108, S117, S126-128, S131, S157-160, S174-175, S219-220, and S225-228.

Yet even more preferred compounds are represented by the following numbers in Table A above: S8, S48, S50, S54, S108, S160, S174, and S220.

For compounds of the invention having at least one asymmetrical carbon atom, all isomers, including diastereomers, enantiomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes *d* and *l* isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional techniques, or by separating isomers of a compound of formula I.

Compounds of formula I can exist in unsolvated and solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like, are equivalent to the unsolvated forms for purposes of this invention.

A compound of formula I may form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids or bases. Examples of suitable bases for salt formation include, but are not limited to, sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide, and calcium hydroxide. Also contemplated are salts formed with

pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like. Certain compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. Salts of phenols can be made by heating acidic compounds with any of the above mentioned bases according to procedures well known to those skilled in the art. For purposes of the invention aluminum, gold and silver salts of the compounds are also contemplated. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base forms with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution, such as dilute aqueous sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, potassium carbonate, ammonia or sodium bicarbonate.

As described above, the invention provides the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicine for treating proliferative diseases (cancer), including /treating (inhibiting) the abnormal growth of cells, including transformed cells, in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal such as a human), by administering, concurrently or sequentially, an effective amount of a compound of this invention and an effective amount of a chemotherapeutic agent, biological agent, surgery (e.g. prostatectomy) and/or radiation (preferably γ-radiation). Abnormal growth of cells means cell growth independent of normal regulatory mechanisms (e.g., contact inhibition or apoptosis), including the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) expressing an activated ras oncogene; (2) tumor cells in which the ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; and (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases.

In preferred embodiments, the uses of the present invention include uses for treating or inhibiting tumor growth in a patient in need of such treatment (e.g., a mammal such as a human) by administering, concurrently or sequentially, (1) an effective amount of a compound of this invention and (2) an effective amount of an antineoplastic/microtubule agent; biological agent, and/or surgery (e.g. prostatectomy)

and/or radiation therapy. Examples of tumors which may be treated include, but are not limited to, epithelial cancers, e.g., prostate cancer, lung cancer (e.g., lung adenocarcinoma), pancreatic cancers (e.g., pancreatic carcinoma such as, for example, exocrine pancreatic carcinoma), breast cancers, renal cancers, colon cancers (e.g., colorectal carcinomas, such as, for example, colon adenocarcinoma and colon adenoma), ovarian cancer, and bladder carcinoma. Other cancers that can be treated include melanoma, myeloid leukemias (for example, acute myelogenous leukemia), sarcomas, thyroid follicular cancer, and myelodysplastic syndrome.

BIOLOGICAL DATA

17β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition data

Methods:

To prepare human recombinant type 3 17β-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme (17β-HSD3), HEK-293 cells stably transfected with human 17β-HSD type 3 were cultured to confluency and harvested for enzyme. The cells were suspended in isolation buffer (20 mM KH_2PO_4, 1 mM EDTA, 0.25 M Sucrose, 1 mM PMSF, 5 μg/ml pepstatin A, 5 μg/ml antipain and 5 μg/ml leupeptin) to a concentration between 5.0 x 10^6 and 1.0 x 10^7 cells/ml. The cells were sonicated on ice using a micro-ultrasonic cell disrupter at an output setting of No. 40 for four 10 second bursts. The broken cells were then centrifuged at 100,000 x g for 60 min at 4°C, and the resulting pellet was resuspended, aliquoted into microfuge tubes, and stored at -80°C.

To measure conversion of ^{14}C-androstenedione to ^{14}C-testosterone, which occurs primarily through the enzymatic action of 17β-HSD3, reaction buffer (12.5 mM KH_2PO_4, 1 mM EDTA), NADPH cofactor (1 mM final), test compound, 17β-HSD3 enzyme (30μg protein) and ^{14}C-androstenedione substrate (100 nM; 2.7 nCi/tube) were added to 13 x 100 borosilicate glass tubes to a total volume of 0.5 mL/tube. The tubes were placed in a prewarmed 37°C water bath for 30 minutes. The reaction was then stopped by adding 1 ml of ethyl ether. The tubes were centrifuged for 20 minutes at 3000 rpm at 4°C in a table top centrifuge and then snap frozen in a dry ice-methanol bath. The ether layer was decanted into another glass tube, and then evaporated to dryness using compressed nitrogen gas. The samples were resuspended in chloroform (20 mL) and spotted onto silica G60 thin layer

chromatography plates. ^{14}C-Androstenedione substrate and ^{14}C-testosterone product were separated by placing the plates in chloroform:ethyl acetate (3:1). The plates were dried, exposed overnight, scanned and quantitated on a FUJI FLA2000 phosphorimager.

The percent inhibition of 17β-HSD3 activity is the difference between the percent of maximum specific binding ("MSB") and 100%. The percent of MSB is defined by the following equation, wherein "dpm" represents "disintegrations per minute":

$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm of unknown}) - (\text{dpm of nonspecific binding})}{(\text{dpm of total binding}) - (\text{dpm of nonspecific binding})} \times 100$$

The concentration at which a compound having formula I produces 50% inhibition of binding is then used to determine an inhibition constant ("Ki") using the Chang-Prusoff equation.

It will be recognized that the compounds having formula I can inhibit 17β-HSD3 to varying degrees. The compounds useful for practice of the invention exhibit potent affinities to bind 17β-HSD3 as measured by Ki values (in nM). The activities (potencies) for these compounds are determined by measuring their Ki values. The smaller the Ki value, the more active is a compound for inhibiting a particular NK enzyme.

Compounds of this invention have a range of 17B-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 3 binding activity from about 0.005 nM to about > 100 nM. Preferably, compounds of this invention have a binding activity in the range of about 0.005 nM to 100 nM, more preferably about 0.005 to 50 nM, and even more preferably about 0.005 nM to 10 nM. Yet even more preferred compounds have a binding activity in the range of about 0.005 nM to 0.050 nM.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets,

powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal composition can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably, the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.01 mg to about 750 mg, more preferably from about 0.01 mg to about 500 mg, and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the

proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of formula (I) will be regulated according to the judgment of the attending clinician (physician) considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the disease being treated. A dosage regimen of the compound of formula (I) can be oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day, preferably 10 to 1000 mg/day, more preferably 50 to 600 mg/day, in two to four (preferably two) divided doses. Intermittant therapy (*e.g.*, one week out of three weeks or three out of four weeks) may also be used.

The chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be administered in association with the compounds of the present invention according to the dosage and administration schedule listed in the product information sheet of the approved agents, in the Physicians Desk Reference (PDR) as well as therapeutic protocols well known in the art. Table 1.0 below gives ranges of dosage and dosage regimens of some exemplary chemotherapeutic agents useful in the methods of the present invention. It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be varied depending on the disease being treated and the known effects of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy on that disease. Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (e.g., dosage amounts and times of administration) can be varied in view of the observed effects of the administered chemotherapeutic agents (i.e., antineoplastic agent or radiation) on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the administered therapeutic agents.

TABLE 1.0

Exemplary Chemotherapeutic Agents Dosage and Dosage Regimens

Cisplatin:	50 - 100 mg/m^2 every 4 weeks (IV)*
Carboplatin:	300 - 360 mg/m^2 every 4 weeks (IV)
Taxotere:	60 - 100 mg/m^2 every 3 weeks (IV)

Gemcitabine:	750 – 1350 mg/m2 every 3 weeks (IV)
Taxol:	65 – 175 mg/m2 every 3 weeks (IV)

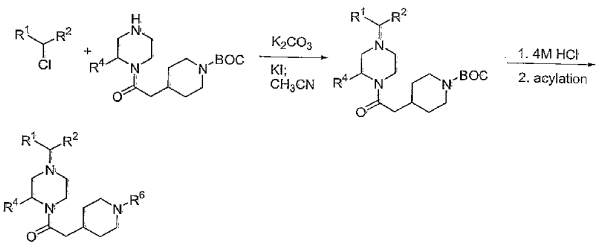
*(IV)-intravenously

Anti-androgenic agents, anti-benign prostatic hyperplasia agents, potassium channel agonists and biological agents can be administered in association with the compounds of the present invention according to the dosage and administration schedule listed in the product information sheet of the approved agents, in the Physicians Desk Reference (PDR), as well as therapeutic protocols well known in the art. It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the agents can be varied depending on the disease being treated and the known effects of the agents on that disease. Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (e.g., dosage amounts and times of administration) can be varied in view of the observed effects of the administered agents on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the administered therapeutic agents.

Compounds of formula (I) may be produced by processes known to those skilled in the art in the following reaction schemes and in the preparations and examples below.

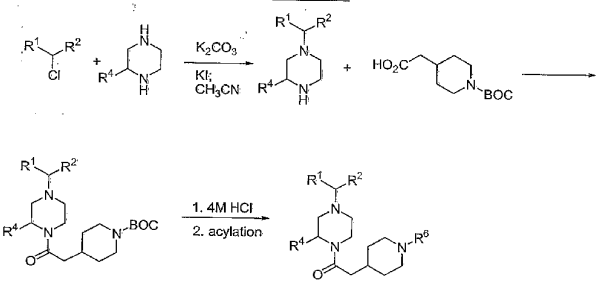
The compounds of this invention can be prepared as illustrated by the representative examples below.

Scheme 1



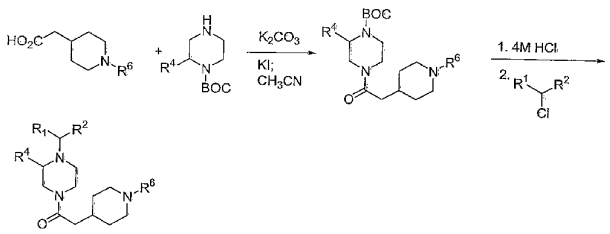
As shown in Scheme 1, the piperazine-piperidine core may be added to an appropriate chloride. Deprotection and acylation gives the desired product.

Scheme 2



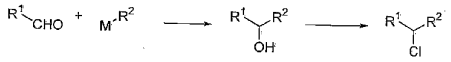
Alternatively, for those more sterically encumbered piperazines, direct coupling is successful in giving the regiochemically desired product, as shown in Scheme 2 above.

Scheme 3



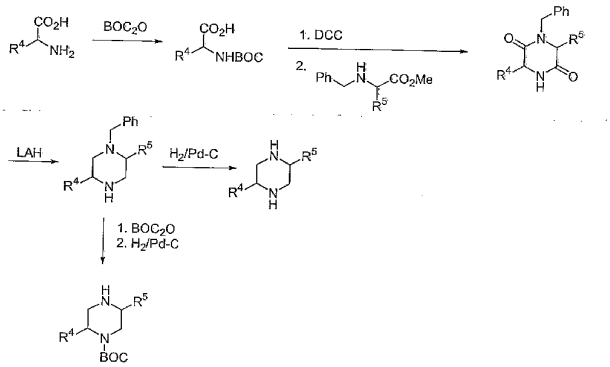
The regiochemical analogs can be prepared through the sequential modification of protecting groups as shown in Scheme 3 above.

Scheme 4



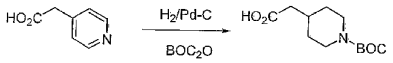
The synthesis of desired chlorides can be accomplished by the addition of an appropriate organometallic to an appropriate aldehyde (see Scheme 4 above). The resulting alcohol is then converted to the requisite chloride under standard conditions.

Scheme 5



The substituted piperazines can be prepared through the reduction of commercially available diketopiperazines, or alternatively from the desired amino acids, as shown in Scheme 5 above.

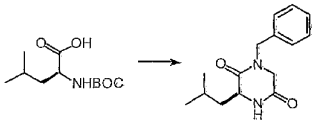
Scheme 6



The N-BOC or N-acyl piperidine acetic acid can be prepared as described previously through the reduction of 4-pyridine acetic acid (see Scheme 6 above).

The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples, which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures may be apparent to those skilled in the art.

PREPARATIVE EXAMPLE 1

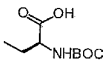
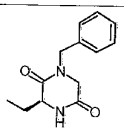
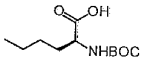
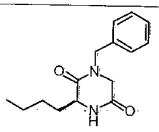
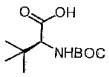
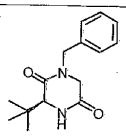
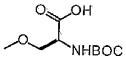
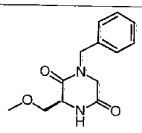
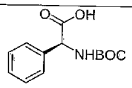
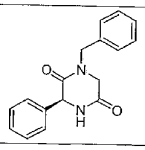


To a solution of DCC (43.2 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0 °C was added N-t-BOC-L-leucine (10 g, 43.2 mmol). To the resulting slurry was added ethyl N-benzylglycinate (8.1 mL, 1.0 eq.) over 15 minutes. The resulting solution was stirred at 0 °C for 2 hours and room temperature 1 hour, filtered and the concentrated to give an oil (20.7g, LCMS: MH^+ = 407). The intermediate was dissolved in CH_2Cl_2 (150 mL) through which HCl (g) was bubbled for 4 hours. The solution was purged with N_2 and concentrated under reduced pressure. The residue was neutralized with saturated $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organics were washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a solid which was used without further purification (11.3 g, 100 % yield). LCMS: MH^+ = 261.

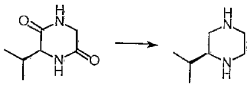
PREPARATIVE EXAMPLE 2-5,10

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 1, using the appropriate amino acids listed in Column 2 of Table 1 below, the compounds listed in Column 3 of Table 1 (CMPD), were prepared.

TABLE 1

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
2			LCMS: $MH^+ = 233$
3			LCMS: $MH^+ = 261$
4			LCMS: $MH^+ = 261$
5			LCMS: $MH^+ = 249$
5.10			LCMS: $MH^+ = 281$

PREPARATIVE EXAMPLE 6

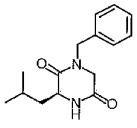
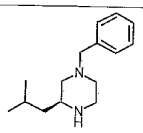


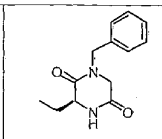
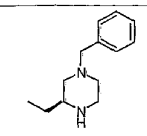
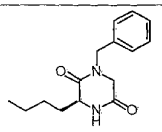
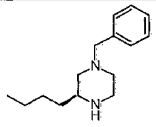
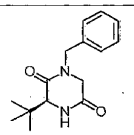
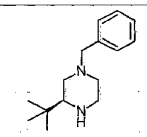
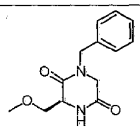
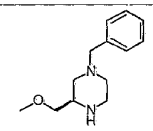
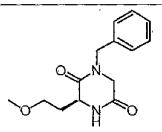
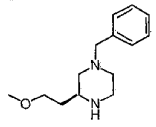
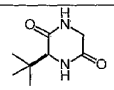
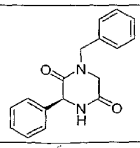
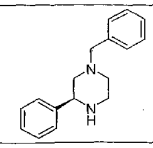
To a solution of (S)-3-isopropyl-2,5-piperazinedione (5.0 g, 32 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C was added LAH (137 mL, 1.0 M in THF, 4.3 eq.) dropwise. After the addition was complete, the resulting solution was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by the slow, sequential addition of water (5.23 mL), 1N NaOH (5.23 mL), and water (5.23 mL). The resulting slurry was diluted with EtOAc and filtered through a plug of Celite. The residue was washed with EtOAc (4 X 100 mL) and the combined organics concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a gradient of 5% MeOH, 10% MeOH, 5% (10% NH_4OH) in MeOH, 10% (10% NH_4OH) in MeOH, and 20% (10% NH_4OH) in MeOH in CH_2Cl_2 to give a solid (3.03 g, 74% yield). LCMS: MH^+ = 129.

PREPARATIVE EXAMPLE 7-13.1

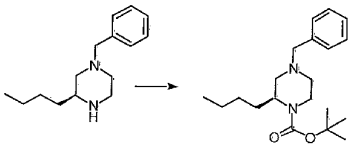
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 6, using the appropriate piperazinediones listed in Column 2 of Table 2 below, the compounds listed in Column 3 of Table 2 (CMPD) were prepared.

TABLE 2

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
7			LCMS: MH^+ = 233

8			LCMS: MH^+ = 205
9			LCMS: MH^+ = 233
10			LCMS: MH^+ = 233
11			LCMS: MH^+ = 221
12			FABMS: MH^+ = 235
13			LCMS: MH^+ = 143
13.1			LCMS: MH^+=253

PREPARATIVE EXAMPLE 14

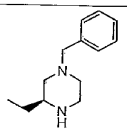
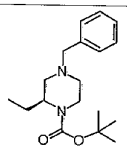


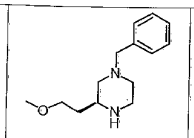
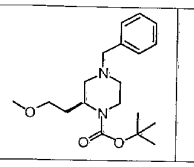
To a solution of the product from Preparative Example 9 (8.2g, 31.5 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) was added $(BOC)_2O$ (7.5 g, 1.02 eq.). The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and separated. The organic layer was washed with brine,dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 10% EtOAc in hexanes solution as eluent (10.6 g, 99% yield). LCMS: $MH^+ = 333$.

PREPARATIVE EXAMPLES 15 AND 16

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 14, using the appropriate compound from Preparative Example 8 and Preparative Example 12 listed in Column 2 of Table 3 below, the compounds listed in Column 3 of Table 3 were prepared:

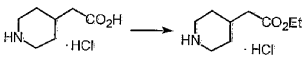
TABLE 3

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
15			LCMS: $MH^+ = 305$

16			LCMS: MH^+ = 335

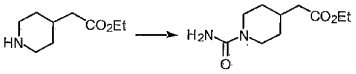
PREPARATIVE EXAMPLE 17

Step A:



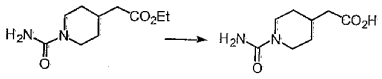
To a solution of piperidine-4-acetic acid (10.0 g, 70.0 mmol) in EtOH (100 mL) was added concentrated HCl (2.68 mL, 2.2 eq.). The resulting solution was heated at reflux for 12 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and used without further purification (10 g, 84% yield).

Step B:



To a solution of the product from Preparative Example 17, Step A (2.0 g, 9.6 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added TMSNCO (6.3 mL, 5.0 eq.) followed by TEA (2.0 mL, 1.5 eq.). The resulting solution was stirred at 0°C for 3 hours and quenched by the addition water and diluted with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organics dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using an 8:92 (10%)NH_4OH in MeOH:CH_2Cl_2 solution as eluent (1.2 g, 60% yield). FABMS: MH^+ = 215.

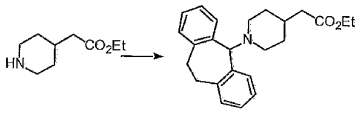
STEP C:



A solution of the product from Preparative Example 17, Step B (1.23 g, 5.7 mmol) and LiOH (0.33g, 2.4 eq.) in CH_2Cl_2 (29 mL), EtOH (29 mL) and water (14 mL) was heated at reflux 3 hours. The resulting solution was cooled to room temperature, neutralized by the addition of 1N HCl (16.1 mL, 2.98 eq.) and concentrated under reduced pressure. The reaction product was further dried by the azeotropic removal of water with toluene to yield a gum (1.1 g, quantitative yield). FABMS: MH^+ = 187.

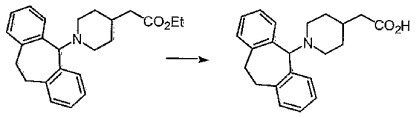
PREPARATIVE EXAMPLE 18

Step A:



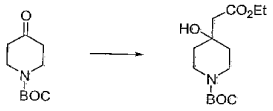
To a solution of the product from Preparative Example 17, Step A (2.5 g, 12.0 mmol) and 5-chlorodibenzosuberane (3.4 g, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added TEA (8.4 mL, 5.0 eq.) and the resulting solution stirred overnight. The reaction mixture was quenched by the addition of 1N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO4, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc : hexanes mix as eluent (3.45 g, 79% yield).

Step B:



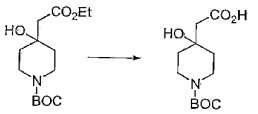
A solution of the product from Preparative Example 18, Step A (3.45 g, 9.5 mL) was heated to reflux in MeOH (100 mL) and 1N NaOH (30 mL, 3 eq.) for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and extracted with Et_2O. The aqueous layer was cooled at ~4 °C to effect crystallization. The resulting slurry was filtered and dried *in vacuo* to yield colorless crystals (1.9 g, 59% yield). FABMS: MH^+ = 336.

PREPARATIVE EXAMPLE 18.10



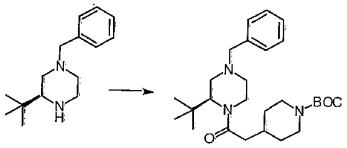
EtOAc (5.68 mmol, 1.0 eq) was added to LDA (3.97 mL, 1.4 eq, 2.0 M in THF/heptane) at –78°C. The resulting solution was stirred 20 minutes before adding N-BOC-4-piperidone (1.13 g, 1.0 eq.) in THF (10 mL). The reaction mixture was warmed slowly to room temperature, stirred 2 hours and quenched by the addition of saturated NH_4Cl. The resulting solution was diluted with H_2O and extracted with EtOAC. The combined organics were washed with H_2O and saturated NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc mix as eluent (1.0 g, 61% yield). LCMS: MH^+=288.

PREPARATIVE EXAMPLE 18.11



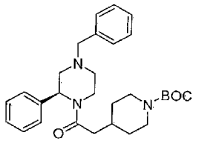
The compound prepared in Preparative Example 18.10 (0.24 g, 0.84 mmol) was stirred at room temperature in MeOH (3 mL) and NaOH (3 mL) overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with H_2O, and extracted with EtOAc. The aqueous layer was neutralized with 5% citric acid and extracted with EtOAc. The combined organics were washed with H_2O, saturated NaCl, dried over Na_2SO4, filtered and concentrated. The crude compound was used without further purification (0.17 g, 77% yield).

PREPARATIVE EXAMPLE 19



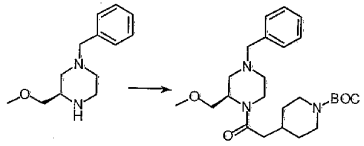
To a solution of N-Boc-4-piperidine acetic acid (described in US Pat. No. 5,874,442) (10.0 g, 41.1 mmol) and TEA (5.7 mL, 1.0 eq.) in toluene (50 mL) at 0 °C was added trimethylacetyl chloride (5.1 mL, 1.0 eq.). The resulting slurry was stirred at 0 °C for 1.5 hours before adding the product from Preparative Example 10 (10.0 g, 43 mmol, 1.05 eq.) in toluene (20 mL) and the resulting solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was neutralized by the addition of 1N NaOH and extracted with EtOAc. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc : hexanes solution as eluent (11. 1g, 59% yield). LCMS: MH^+ = 458.

PREPARATIVE EXAMPLE 19.1



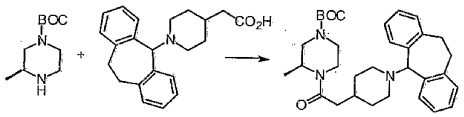
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 19, the above compound was prepared.

PREPARATIVE EXAMPLE 20



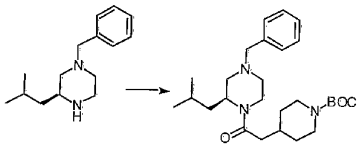
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 19, using the product from Preparative Example 11 (0.49 g, 2.0 mmol), the above compound was prepared (0.85 g, 46% yield). LCMS: MH^+ = 446.

PREPARATIVE EXAMPLE 21



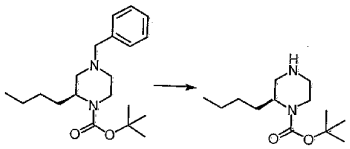
To a solution of 2(S)-methyl-4-t-butoxycarbonylpiperazine (0.22 g, 1.1 mmol) and the product from Preparative Example 18, Step B (0.44 g, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added HOBt (0.19 g, 1.3 eq.), NMM (0.30 mL, 2.5 eq.) and DEC (0.27 g, 1.3 eq.) and the resulting solution stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 2% MeOH in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.54 g, 95% yield). FABMS: MH^+ = 518.

PREPARATIVE EXAMPLE 22



By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 21, using the product from Preparative Example 7 and N-Boc-piperidine acetic acid, the above compound was prepared. LCMS: MH^+ = 458.

PREPARATIVE EXAMPLE 23

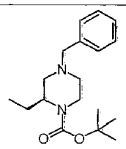
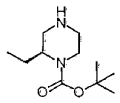
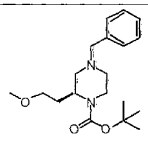
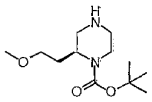
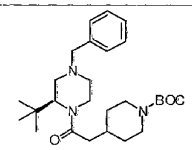
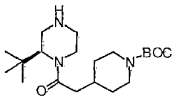
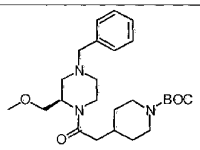
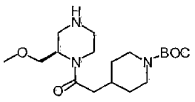
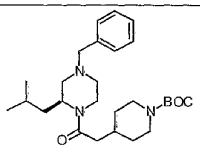
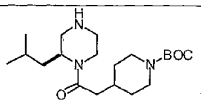


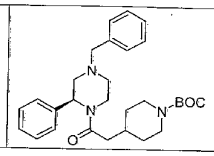
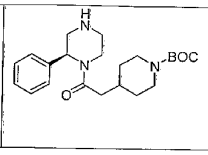
A solution of the product from Preparative Example 14 (10.4 g, 31.3 mmol) and 10% Pd/C (1.95 g) in EtOH (130 mL) was hydrogenated on a Parr apparatus at 50 psi overnight. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate concentrated in vacuo to give the product as an oil (6.93g, 91% yield) which was used without further purification. LCMS: MH^+ = 243.

PREPARATIVE EXAMPLES 24-28.10

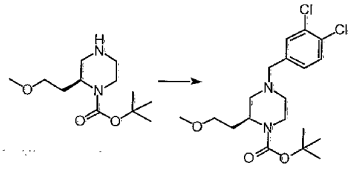
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 23, using the appropriate compounds from Preparative Examples 15, 16, 19, 19.1, 20, and 22 listed in Column 2 of Table 4, the compounds listed in Column 3 of Table 4 (CMPD) were prepared.

TABLE 4

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
24			LCMS: MH^+ = 305
25			LCMS: MH^+ = 245
26			LCMS: MH^+ = 368
27			LCMS: MH^+ = 356
28			LCMS: MH^+ = 368

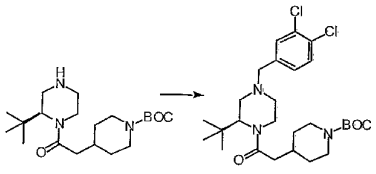
28.10			LCMS: MH+=

PREPARATIVE EXAMPLE 29



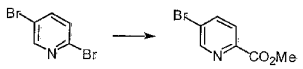
To a solution of the product from Preparative Example 25 (0.25 g, 1.0 mmol) and 3, 4-dichlorobenzaldehyde (0.23 g, 1.3 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $NaHB(OAc)_3$ (0.32 g, 1.5 eq.) and AcOH (0.14 mL, 2.4 eq.) and the resulting solution was stirred at room temperature 96 hours. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 10% EtOAc in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.27 g, 66% yield). FABMS: MH^+=403.

PREPARATIVE EXAMPLE 30



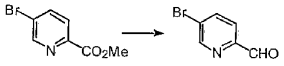
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 29, using the product from Preparative Example 26, the above compound was prepared (0.33 g, 92% yield). LCMS: MH^+ = 526.

PREPARATIVE EXAMPLE 31



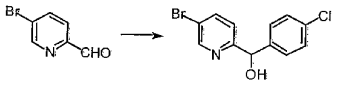
A solution of 2, 5-dibromopyridine (10 g, 42.2 mmol), TEA (11.6 mL, 2.0 eq.), 1, 1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (1.4 g, 6 mol%), and $Pd(OAc)_2$ (0.28 g, 3 mol%) in MeOH (40 mL) and DMF (40 mL) was stirred under CO (40 psi) at 50 °C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with EtOAc. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc : hexanes mix as eluent to give the desired product (5.6 g, 61% yield) and the bis-carbonylated product (1.0g). LCMS: MH^+ = 216.

PREPARATIVE EXAMPLE 32



To a solution of the product from Preparative Example 31 (1.0 g, 4.6 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added DIBAL-H (10.2 mL, 1M in toluene, 2.2 eq.) at –5 °C. The resulting solution was stirred 15 minutes before quenching with saturated Na_2SO_4. The residue was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organics dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc : hexanes solution as eluent (0.55 g, 64% yield). LCMS: MH^+ = 186.

PREPARATIVE EXAMPLE 33

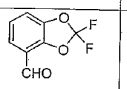
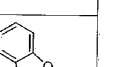
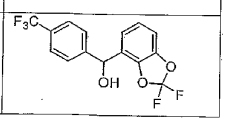


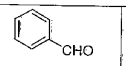
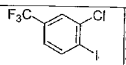
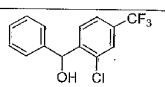
To a solution of 1-chloro-4-iodobenzene (1.07 g, 1.4 eq.) in THF (10 mL) at –40 °C was added isopropylmagnesium chloride (2.3 mL, 2.0 M in THF, 1.4 eq.) dropwise. The resulting solution was stirred at –40 °C for 2 hours before adding the product from Preparative Example 32 (0.56 g, 3.2 mmol) in THF (10 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred 3 hours. The resulting solution was quenched by the addition of saturated NH_4Cl an extracted with EtOAc. The combined organics were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 20% EtOAc in hexanes solution as eluent to give an oil (0.3 g, 34% yield). LCMS: MH^+ = 299.

PREPARATIVE EXAMPLE 33.1 and 33.2

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 33, using the aryl halides in Column 3 and the arylaldehydes in Column 2, the products given in Column 4 of Table 4.1 below were prepared:

TABLE 4.1

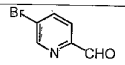
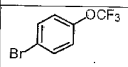
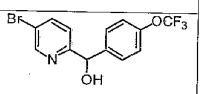
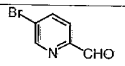
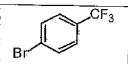
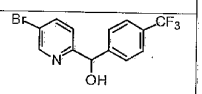
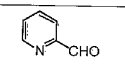
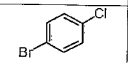
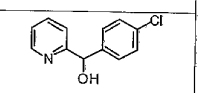
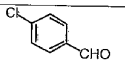
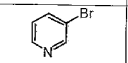
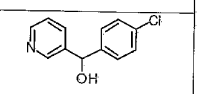
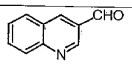
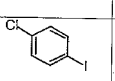
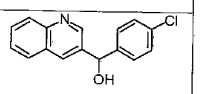
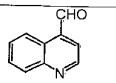
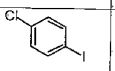
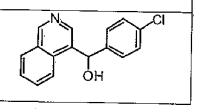
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4
33.1			

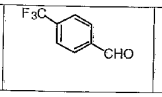
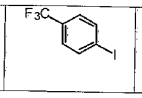
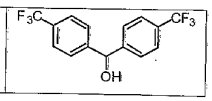
33.2			

PREPARATIVE EXAMPLE 34-40

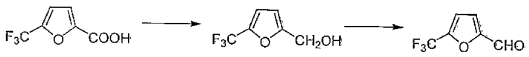
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 33, using the aryl halides in Table 4.1, Column 2 and the arylaldehydes in Table 4.2, Column 3, the products in Table 4.1, Column 4 were prepared:

TABLE 4.2

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4
34			
35			
36			
37			
38			
39			

40			

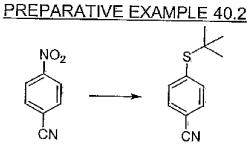
PREPARATIVE EXAMPLE 40.1



5-trifluoromethyl-2-furanecarboxylic acid ((500 mg, 2.78 mmol) was dissolved in anhydrous Et_2O (3 mL) and $LiAlH_4$ (1.0 M in Et_2O, 2.2 mL, 2.2 mmol) was added slowly. The mixture was refluxed for 2 hr, then stirred at rt 20 hr. 5 % aqueous KOH (0.15 mL) was added, the mixture was filtered, and the solvent was evaporated. 340 mg (74 %) of colorless oil was obtained.

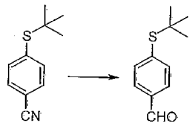
The oil (330 mg, 1.99 mmol) was dissolved in anhydrous 1,2-dichloroethane (10 mL), $BaMnO_4$ (2.05 g, 8.0 mmol) was added, and the mixture was stirred and refluxed under N_2 3 hr. CH_2Cl_2 (20 mL) was added, the mixture was filtered through Celite, and the solvent was evaporated. Crude product (110 mg) was directly used for the preparation of Preparative Example 41.6 below.

PREPARATIVE EXAMPLE 40.2



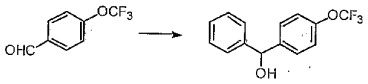
4-nitrobenzonitrile (2.96 g, 20 mmol) was mixed with $(CH_3)_3CSNa$ (3.36 g, 30 mmol), anhydrous DMSO (40 mL) was added, and the mixture was stirred at rt for 20 hr. The mixture was poured into H_2O (1 L) and extracted with Et_2O (2 x 200 mL). The combined extracts were washed with H_2O (3 x 300 mL),dried over Na_2SO_4, and filtered. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silicagel with CH_2Cl_2:hexane (1:1). White solid (2.38g, 62%) was obtained.

PREPARATIVE EXAMPLE 40.3



4-tert-butylthiobenzonitrile (960 mg, 5.0 mmol) was dissolved in anhydrous toluene (10 mL), the solution was cooled to 0°C, and DIBAL-H (20 % in toluene, 7.1 mL, 10 mmol) was added under N_2. The mixture was stirred at 0°C for 2 hr, washed with 1 M HCl (2 x 100mL), brine (100 mL), and dried over Na_2SO_4. After the solvent had been evaporated, 850 mg of crude aldehyde (which was used directly for the preparation of Preparative Example 41.7) was obtained.

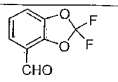
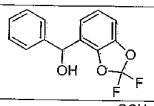
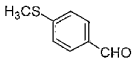
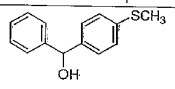
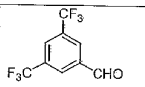
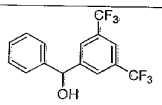
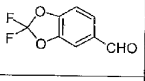
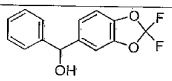
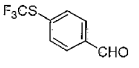
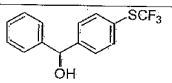
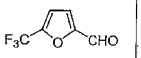
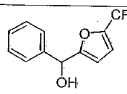
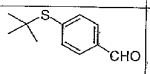
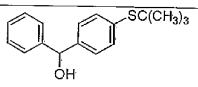
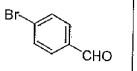
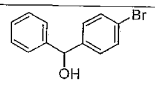
PREPARATIVE EXAMPLE 41



To a solution of 4-trifluoromethoxybenzaldehyde (0.3 g, 1.6 mmol) in THF (3.0 mL) at –78 °C was added phenylmagnesium bromide (3.16 mL, 1M in THF, 2.0 eq.) dropwise. The resulting solution was stirred at –78 °C for 1 hour and stored at –4 °C overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 10% EtOAc in hexanes solution as eluent (0.39 g, 93% yield).

PREPARATIVE EXAMPLES 41.1 - 41.8

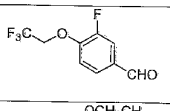
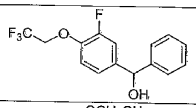
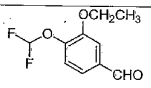
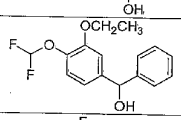
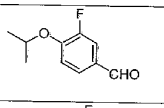
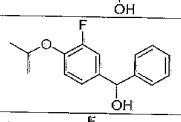
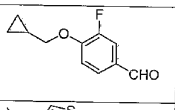
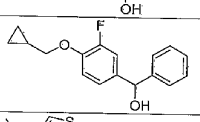
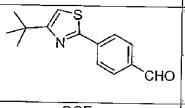
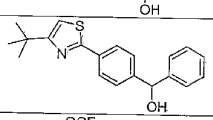
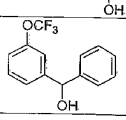
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 41, using the arylaldehydes in Column 2 of Table 4.3 and phenylmagnesium bromide, the products given in Column 3 of Table 4.3 were prepared:

Prep. Ex.	Column 2	Column 3
41.1		
41.2		
41.3		
41.4		
41.5		
41.6		
41.7		
41.8		

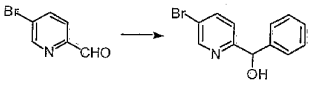
PREPARATIVE EXAMPLES 41.10 - 41.16

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 41 only substituting the appropriate compound in column 2 of Table 4.4, the compounds found in column 3 of Table 4.4 were prepared:

TABLE 4.4

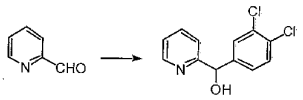
Prep. Ex.	Column 2	Column 3
41.10		
41.12		
41.13		
41.14		
41.15		
41.16		

PREPARATIVE EXAMPLE 42



By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 41, using the 3-bromopyridine-2-carboxaldehyde prepared in Preparative Example 32, the above compound was prepared. LCMS: MH^+= 264.

PREPARATIVE EXAMPLE 43

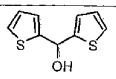
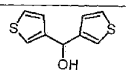
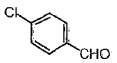
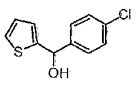
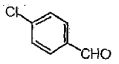
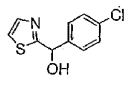
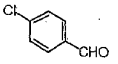
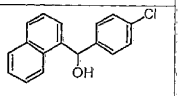
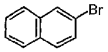
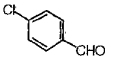
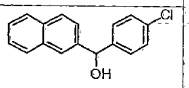
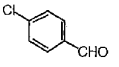
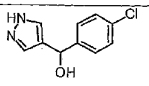
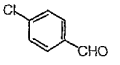
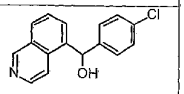
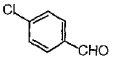
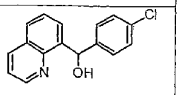


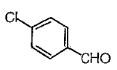
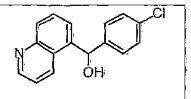
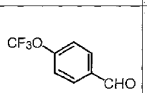
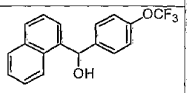
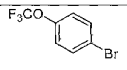
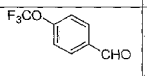
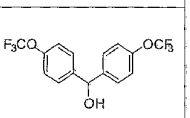
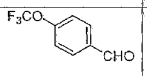
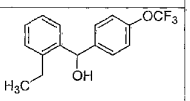
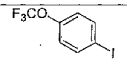
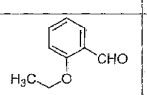
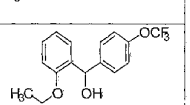
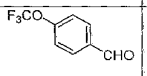
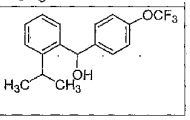
n-BuLi (4.25 mL, 2.5 M in hexanes, 1,2 eq.) was added dropwise to 1-bromo-3, 4-dichlorobenzene (2.0 g, 8.9 mmol) in THF (20 mL) at –78 °C. The resulting orange solution was stirred 40 minutes before adding pyridine-2-carboxaldehyde (1.1. mL, 1.3 eq.) dropwise. The reaction mixture was stirred 2 hours at –78 °C and quenched by the addition of water. The resulting solution was extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, filtered , and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 40% EtOAc solution in hexanes as eluent. This partially purified residue was repurified using a 3% MeOH in CH_2Cl_2 solution as eluent to give an oil (0.37g, 16% yield).

PREPARATIVE EXAMPLE 44-54.14

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 43, using the aryl halides in Table 5, Column 2 and the arylaldehydes in Table 5, Column 3, the compounds in Table 5, Column 4 were prepared:

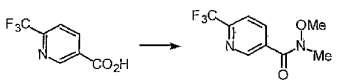
TABLE 5

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4 RR'CHOH
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			

53			
54			
54.1			
54.12			
54.13			
54.14			

PREPARATIVE EXAMPLE 55

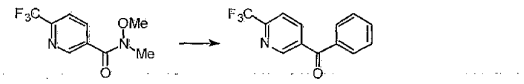
Step A:



Oxalyl chloride (0.27 mL, 1.2 eq.) was added dropwise to a solution of 2-trifluoromethyl-5-pyridinecarboxylic acid (0.50g, 2.62 mmol) and DMF (2 drops) in CH_2Cl_2 (20mL) and the resulting solution was heated to reflux. The reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was redissolved

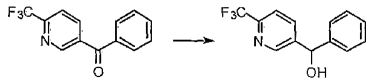
in CH_2Cl_2 (10 mL) and treated with diisopropylethylamine (0.7 mL, 2.3 eq.) and N, O-dimethylhydroxlamine (0.19g, 1.2 eq.). The resulting solution was stirred at room temperature 3 days, quenched by the addition of water (25 mL) and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified by flash chromatography using a 70 : 30 EtOAc : hexanes mix as eluent to give an oil (0.29 g, 70% yield). LCMS: MH^+ = 235.

Step B:



Phenylmagnesium chloride (2.91 mL, 1.0 M in THF, 3.0 eq.) was added to the product from Preparative Example 55, Step A (0.23 g, 0.97 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was warmed slowly to room temperature and stirred 6 hours. The reaction was quenched by the addition of water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 50% EtOAc in hexanes solution as eluent (0.24 g, quantitative yield). LCMS; MH^+ = 252.

Step C:



The product from Preparative Example 55, Step B (0.23 g, 0.93 mmol) in EtOH (3.0 mL) and toluene (3.0 mL) was stirred at room temperature with $NaBH_4$ (0.053 g, 1.5 eq.) 5 hours. The resulting solution was quenched by the addition of water and extracted with EtOAc. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and

concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 30% EtOAc in hexanes solution as eluent (0.15 g, 66% yield). LCMS: MH^+ = 254.

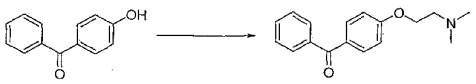
PREPARATIVE EXAMPLE 55.1

To a solution of 4-hydroxybenzophenone (0.50g, 2.52 mmol) and K_2CO_3 (0.52g, 1.5 eq.) in DMF (6 mL) was added trifluromethansulfonic acid 2,2,2-trifluoroethyl ester and the resulting solution was heated to 50 °C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and water and extracted. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using an 80 : 20 hexanes : EtOAc mix as eluent (0.67g, 94% yield). LCMS: MH^+=281.

PREPARATIVE EXAMPLE 55.10

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55, Step B only substituting 4-chlorophenylmagesium chloride, the above compound was prepared (% yield). LCMS: MH+=.

PREPARATIVE EXAMPLE 55.11

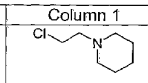
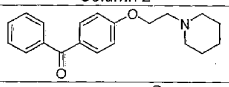
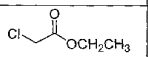
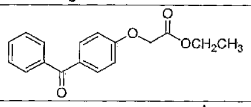
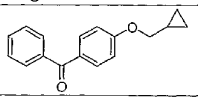


A solution of 4-hydroxybenzophenone (1.0 g, 5.04 mmol), dimethylaminoethyl chloride hydrochloride (1.09 g, 1.5 eq.), and K_2CO_3 (3.48 g, 5.0 eq.) was heated at reflux 24 hours in acetone (50 mL). The resulting solution was cooled to room temperature and stirred an additional 32 hours. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organics were washed with 1N HCl (3 x 25 mL) and the combined aqueous washings neutralized with 1N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were drie over Na_2SO_4, filtered and concentrated and used without further purification (1.36 g, 100% yield): LCMS MH^+ = 270.

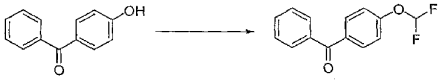
PREPARATIVE EXAMPLES 55.12-55.14

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55.11, only substituting the appropriate chloride in column 1 of Table 5.11, the title compounds in column 2 of Table 5.11 were prepared.

TABLE 5.11

Prep. Ex.	Column 1	Column 2
55.12		
55.13		
55.14		

PREPARATIVE EXAMPLE 55.15

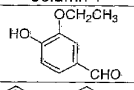
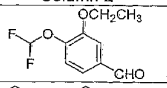
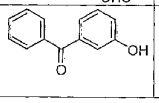
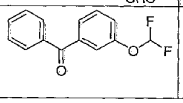


A solution of 4-hydroxybenzophenone (1.0 g, 5.04 mmol), sodium chlorodifluoroacetate (0.77 g, 1.0 eq.), and NaOH (0.20 g, 1.0 eq.) in DMF (10 mL) and H_2O (1.4 mL) was heated to 120-125 °C for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 1N NaOH and extracted with EtOAc. The combined organics were washed with H_2O, saturated NaCl, and dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using a 15% EtOAc in hexanes solution as eluent (0.39 g, 31% yield): LCMS MH^+=249.

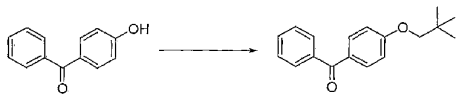
PREPARATIVE EXAMPLES 55.16-55.17

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 15 only substituting the appropriate compounds in column 1 of Table 5.12, the compounds in column 2 of Table 5.12 were prepared.

TABLE 5.12

Prep. Ex.	Column 1	Column 2	CMPD
55.16			---
55.17			LCMS: MH^+=249

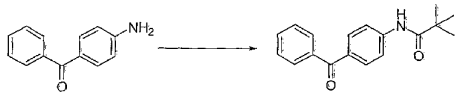
PREPARATIVE EXAMPLE 55.18



A solution of 4-hydroxybenzophenone (2.0 g, 10.9 mmol), neopentyl bromide (3.05 g, 2 eq.), K_2CO_3 (2.79 g, 2.0 eq.), KI (2.85 g, 1.7 eq.), and CuI (38 mg, 2 mol %) in DMF (10 mL) was heated to 95°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled to

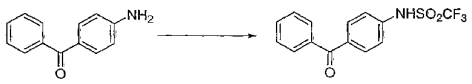
room temperature, diluted with saturated $NaHCO_3$ (50 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organics were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 30% EtOAc in hexanes solution as eluent (0.1 g, 4% yield).

PREPARATIVE EXAMPLE 55.19



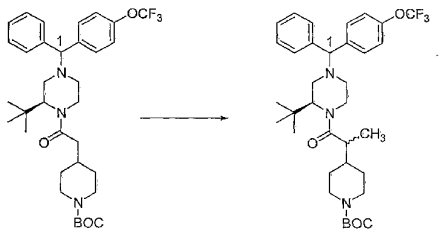
Trimethylacetyl chloride (0.75 mL, 1.2 eq.) was added to a solution of 4-aminobenzophenone (1.0 g, 5.07 mmol) and TEA (1.06 mL, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred 1.5 hours, warmed to room temperature and quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$. The resulting solution was extracted with CH_2Cl_2, the combined organics dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 30% EtOAC in hexane solution as eluent (1.28 g, 90% yield). LCMS: MH^+=282.

PREPARATIVE EXAMPLE 55.191



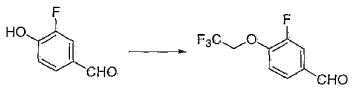
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55.19, only substituting trifluorosulfonic anhydride, the above compound was prepared.

PREPARATIVE EXAMPLE 55.192



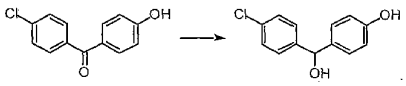
To a solution of the compound from Preparative Example 177 (0.25 g, 0.405 mmol) in THF (5 mL) at –78°C was added lithium hexamethyldisilazane (0.89 mL, 2.0M in hexanes, 2.2 eq.) dropwise. The resulting solution was stirred 5 minutes and MeI (0.2 mL, 8.0 eq.) was added. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concetrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 75 : 25 hexanes : EtOAc solution as eluent (0.030 g, 12% yield). LCMS: MH^+=632.

PREPARATIVE EXAMPLE 55.2



By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55.1, only substituting 3-fluoro-4-hydroxybenzaldehyde, the above compound was prepared (0.70 g, 89% yield): LCMS MH^+=223.

PREPARATIVE EXAMPLE 56

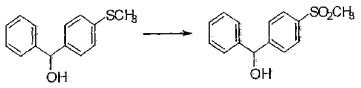


By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55, Step C, using 4-chloro-4'-hydroxybenzophenone (2.0 g, 8.6 mmol) gave the above compound (0.77 g, 34% yield).

PREPARATIVE EXAMPLE 56.1

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55, Step C, using the product from Preparative Example 55.1, the above compound was prepared (0.63g, 97% yield) and used without further purification.

PREPARATIVE EXAMPLE 56.2



4-methylthiobenzhydrol (1.15 g, 5.0 mmol) was dissolved in acetic acid (25 mL) and H_2O_2 (35% in H_2O, 5.0 mL) was added. The mixture was stirred at 40°C for 3 days and poured onto $NaHCO_3$ (100 g). Water (800 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica with CH_2Cl_2:EtOAc (5:1). White solid (1.21g, 92%) was obtained.

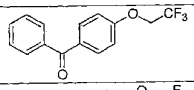
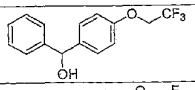
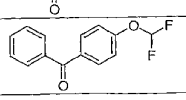
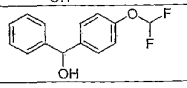
PREPARATIVE EXAMPLE 56.3 and 56.4

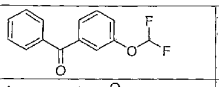
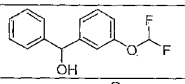
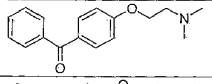
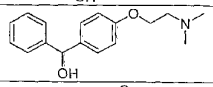
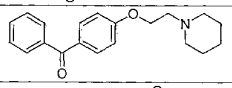
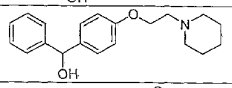
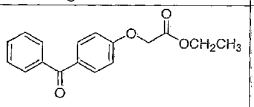
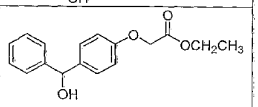
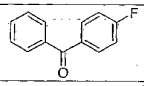
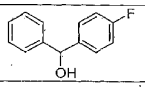
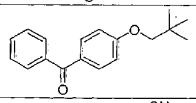
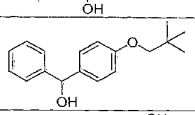
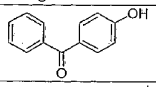
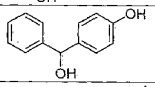
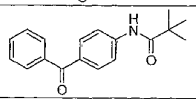
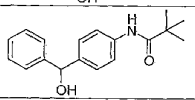
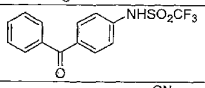
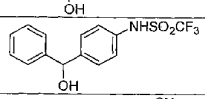
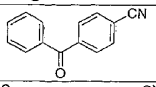
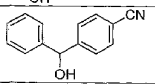
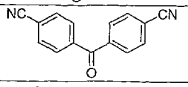
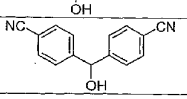
4-Trifluoromethylsulfonyl benzhydrol and 4-t-butylsulfonylbenzhydrol were prepared using a similar method to that described in Preparative Example 56.2.

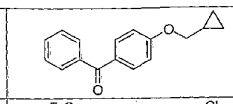
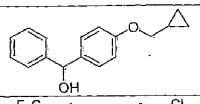
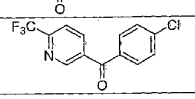
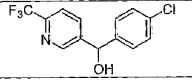
PREPARATIVE EXAMPLES 56.10 -56.25

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 56, only substituting the appropriate compounds in Column 2 of Table 5.14, the compounds in Column 2 of Table 5.14 were prepared:

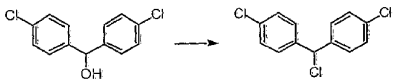
Table 5.14

Prep. Ex.	Column 1	Column 2
56.10		
56.11		

56.12		
56.13		
56.14		
56.15		
56.16		
56.17		
56.18		
56.19		
56.20		
56.21		
56.22		

56.23		
56.24		

PREPARATIVE EXAMPLE 57

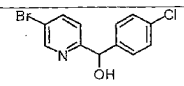
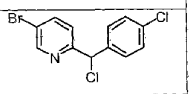
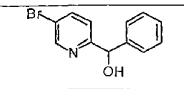
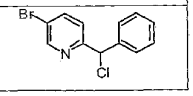


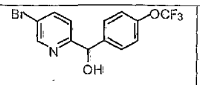
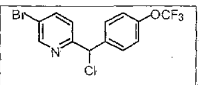
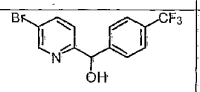
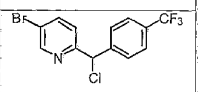
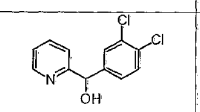
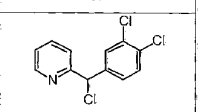
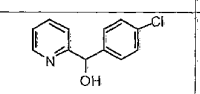
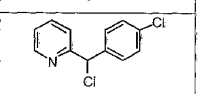
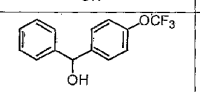
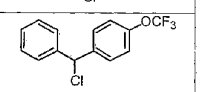
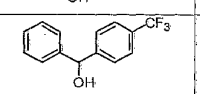
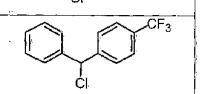
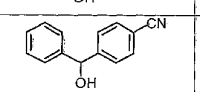
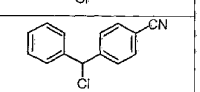
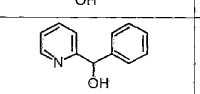
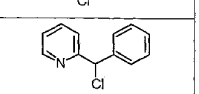
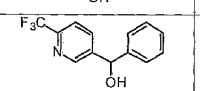
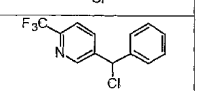
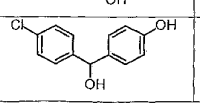
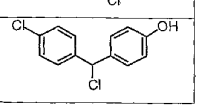
To a solution of 4,4'-dichlorobenzhydrol (1.0 g, 3.95 mmol) in toluene (10 mL) at 0 °C was added $SOCl_2$ (0.52 mL, 1.7 eq.) dropwise. The resulting solution was stirred at 0 °C 1 hour and warmed to room temperature and stirred overnight. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the above compound which was used without further purification (1.02 g, 95% yield).

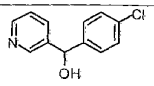
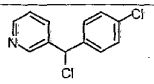
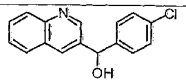
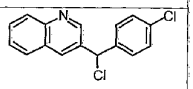
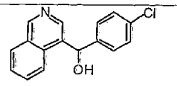
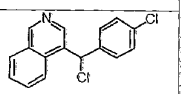
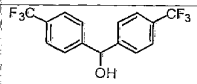
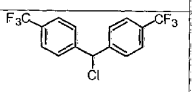
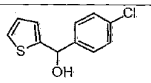
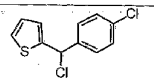
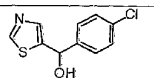
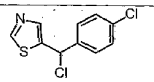
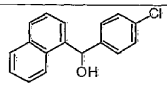
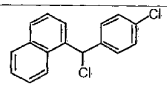
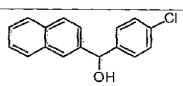
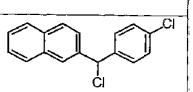
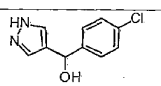
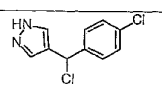
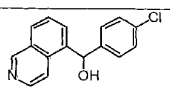
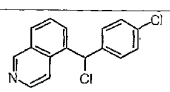
PREPARATIVE EXAMPLES 58-82.43

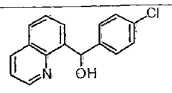
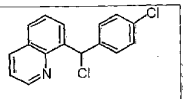
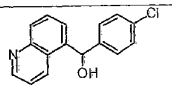
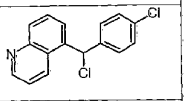
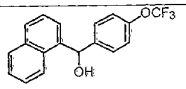
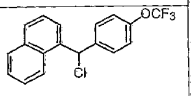
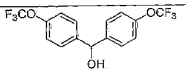
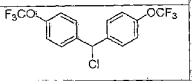
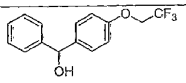
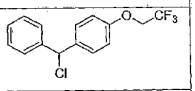
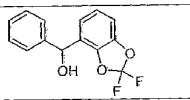
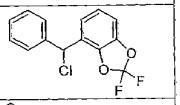
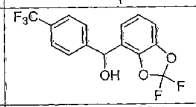
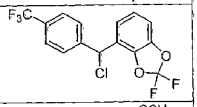
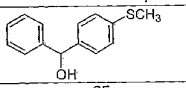
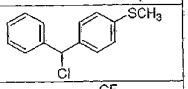
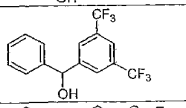
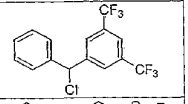
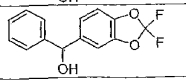
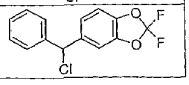
By essentially the same procedure as set forth in Preparative Example 57, the compounds in Table 6, Column 3 were prepared from the corresponding alcohols in Table 6, Column 2:

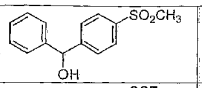
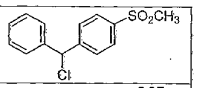
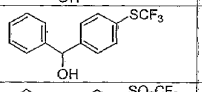
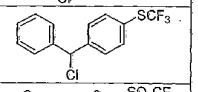
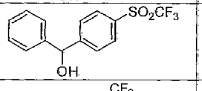
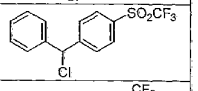
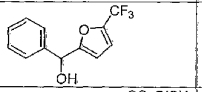
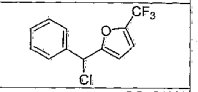
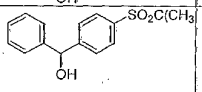
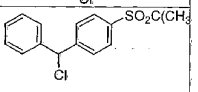
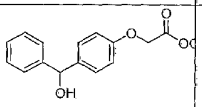
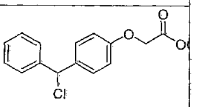
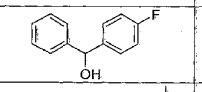
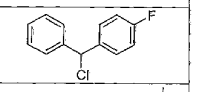
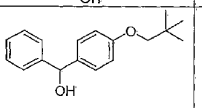
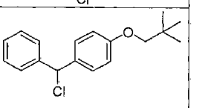
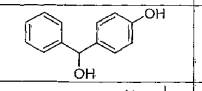
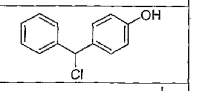
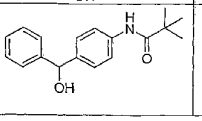
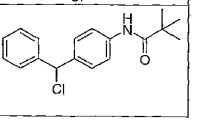
TABLE 6

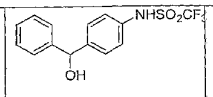
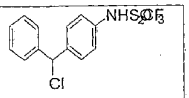
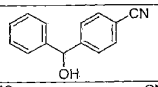
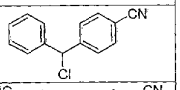
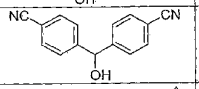
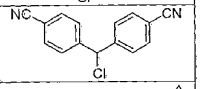
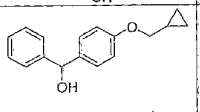
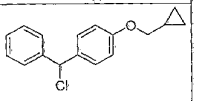
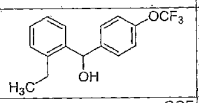
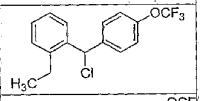
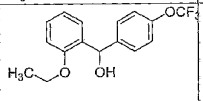
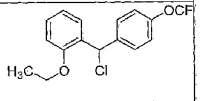
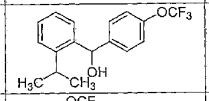
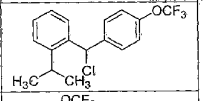
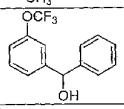
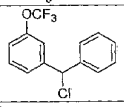
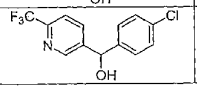
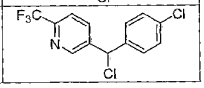
Prep. Ex.	Column 2	Column 3
58		
59		

60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

80		
81		
82		
82.1		
82.2		
82.3		
82.4		
82.5		
82.6		
82.7		

82.8		
82.9		
82.10		
82.11		
82.12		
82.30		
82.31		
82.32		
82.33		
82.34		

82.35		
82.36		
82.37		
82.38		
82.39		
82.40		
82.41		
82.42		
82.43		

PREPARATIVE EXAMPLE 83

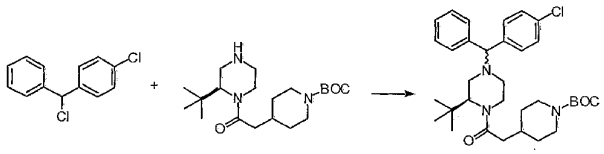
104

Ac_2O (102 mg, 1.0 mmol) and TEA (303 mg, 3.0 mmol) were added under N_2 to a stirred solution of bis(3-thienyl)methanol in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred for 16 hrs, poured into saturated aqueous $NaHCO_3$, and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 to give 70 mg (58 %) of a solid.

PREPARATIVE EXAMPLE 84

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 83, using the bis(2-thienyl)methanol, the above compound was prepared.

PREPARATIVE EXAMPLE 85



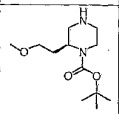
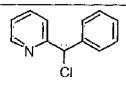
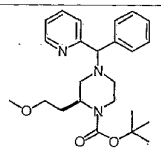
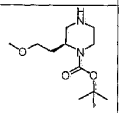
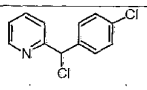
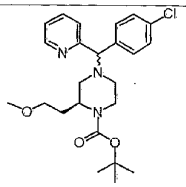
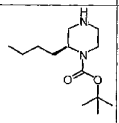
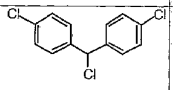
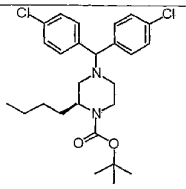
A solution of the product from Preparative Example 26 (0.35 g, 0.95 mmol), 4-chlorobenzhydryl chloride (0.27 mL, 1.2 eq.), K_2CO_3 (0.33 g, 2.5 eq.), and KI (0.063 g, 40 mol %) in CH_3CN (25 mL) was heated to reflux for 22 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with water, and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified

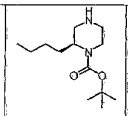
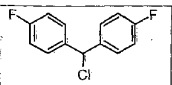
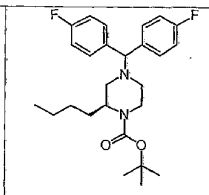
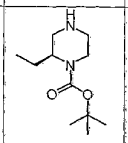
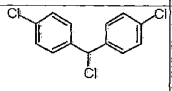
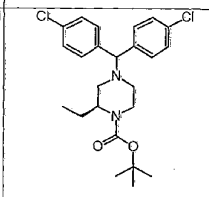
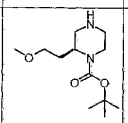
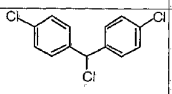
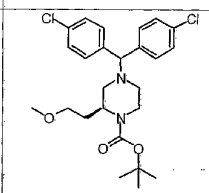
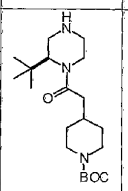
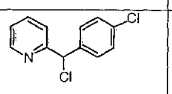
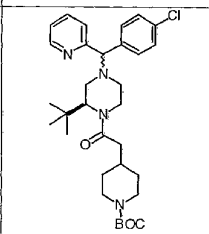
by flash chromatography using a 60 : 40 hexanes : EtOAc mix as eluent (0.32 g, 59% yield). LCMS: MH^+ = 568.

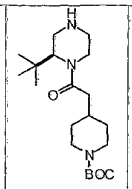
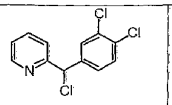
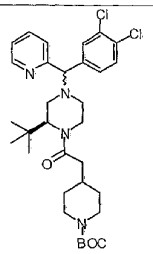
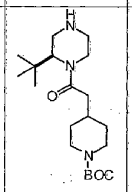
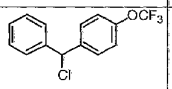
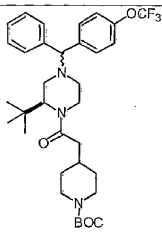
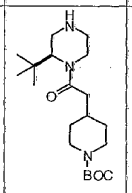
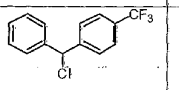
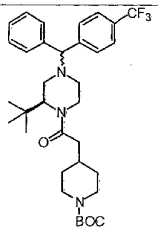
PREPARATIVE EXAMPLES 86-106.28L

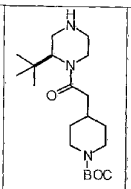
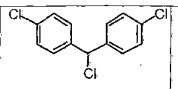
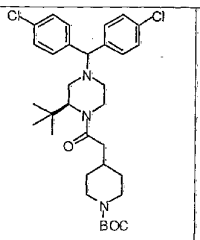
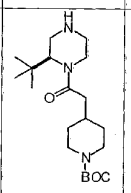
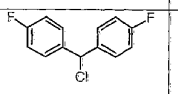
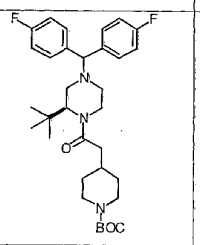
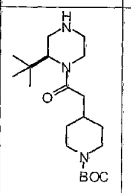
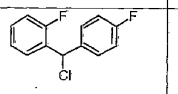
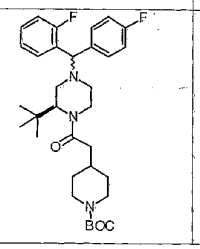
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 85, using the amines listed in Column 2 and the chlorides listed in Column 3, of Table 7 below, the compounds in Table 7, Column 4 (CMPD) were prepared:

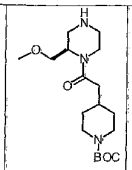
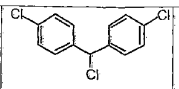
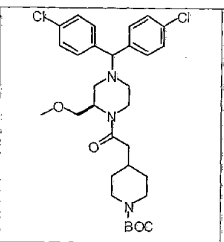
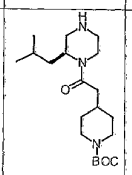
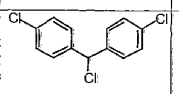
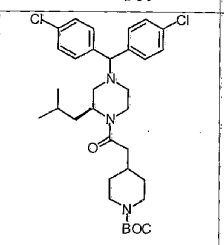
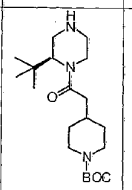
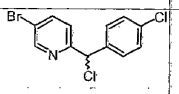
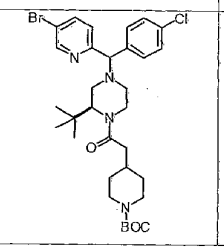
TABLE 7

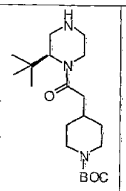
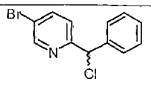
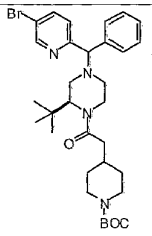
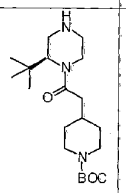
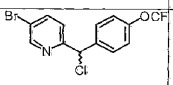
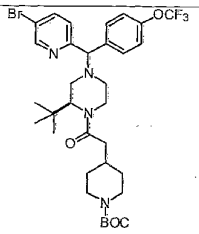
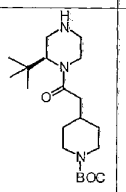
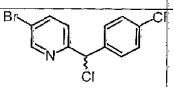
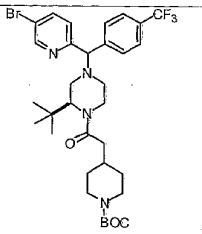
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4	CMPD
86				LCMS: MH^+ = 312
87				---
88				---

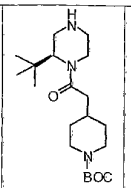
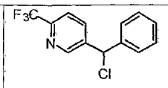
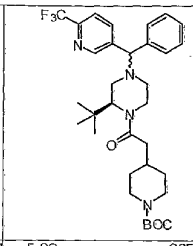
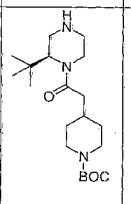
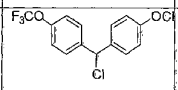
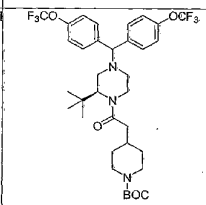
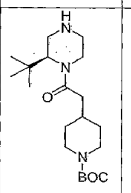
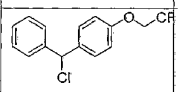
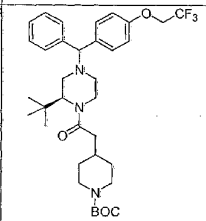
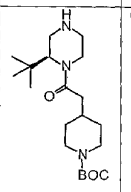
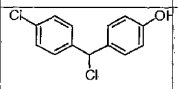
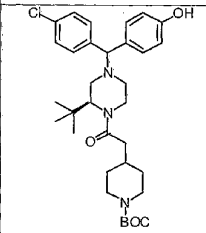
89				FAB MS: MH^+ = 445
90				LCMS: MH^+ = 449
91				FAB MS: MH^+ = 479
92				LCMS: MH^+ = 569

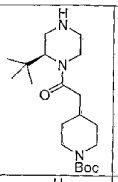
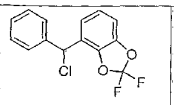
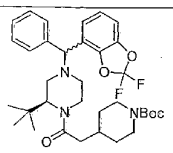
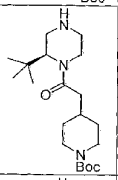
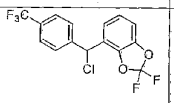
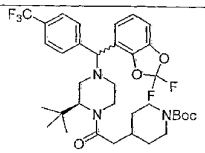
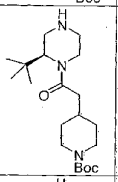
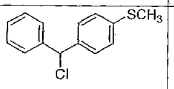
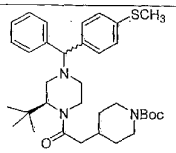
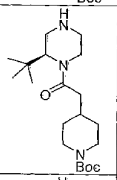
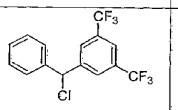
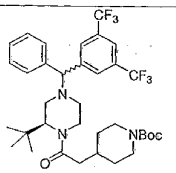
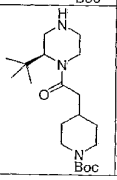
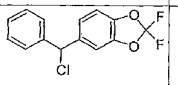
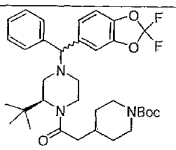
93				---
94				LCMS: MH^+ = 618
95				LCMS: MH^+ = 602

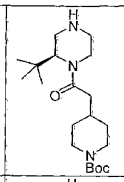
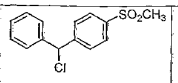
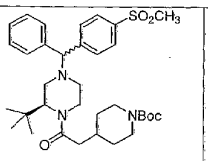
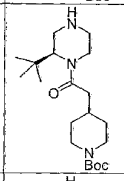
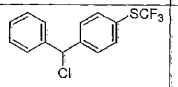
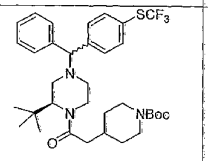
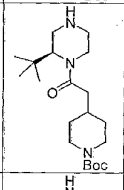
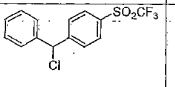
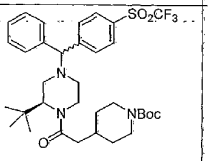
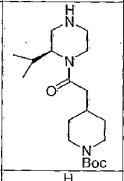
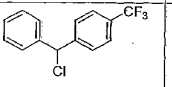
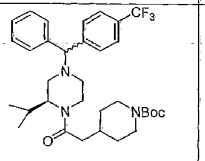
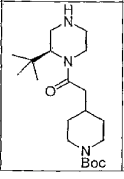
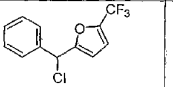
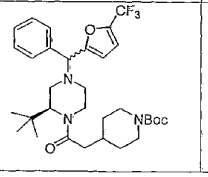
96				LCMS: MH^+ = 602
97				LCMS: MH^+= 570
98				LCMS: MH^+ = 570

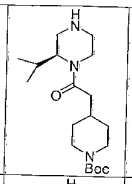
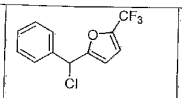
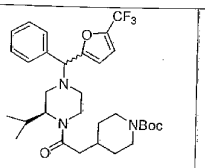
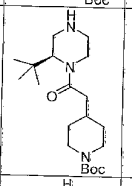
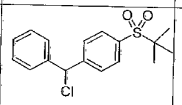
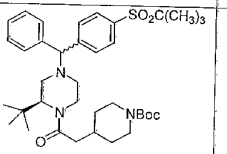
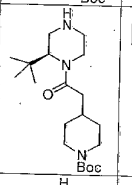
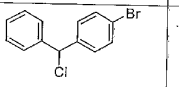
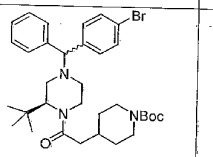
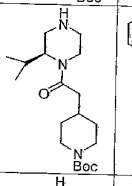
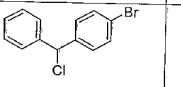
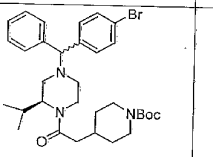
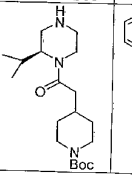
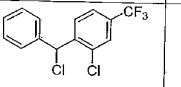
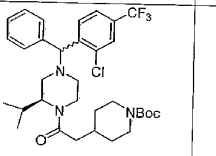
99				LCMS: MH^+ = 590
100				LCMS: MH^+ = 602
101				LCMS: MH^+ = 647

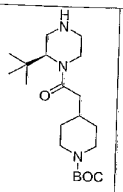
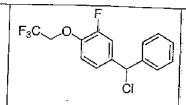
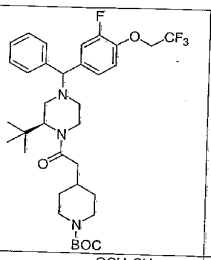
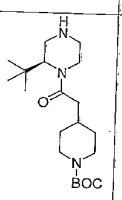
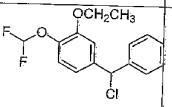
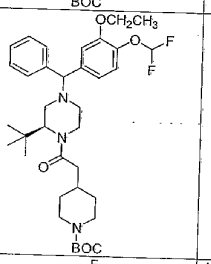
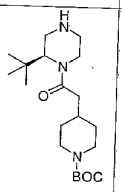
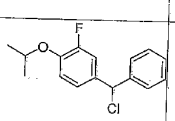
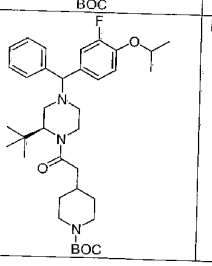
102				LCMS: MH^+ = 613
103				LCMS: MH^+ = 697
104				LCMS: MH^+ = 681

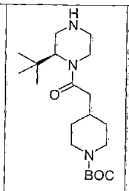
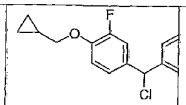
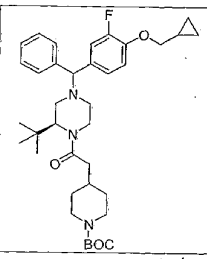
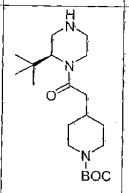
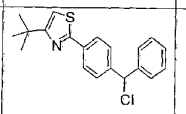
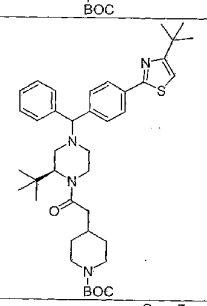
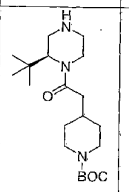
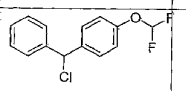
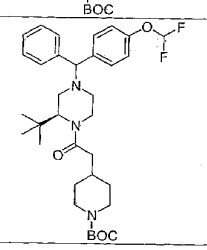
105				---
105.1				LCMS: MH^+ = 702
105.2				LCMS: MH^+ = 632
106				LCMS: MH^+ = 584

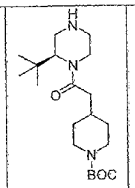
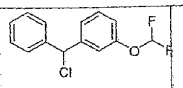
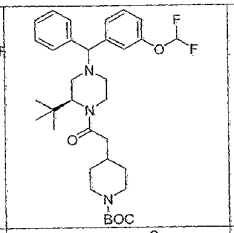
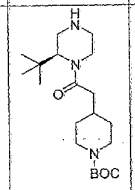
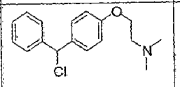
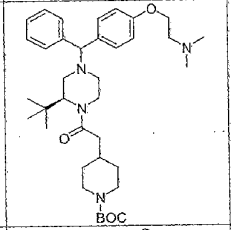
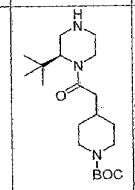
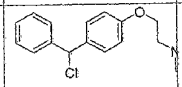
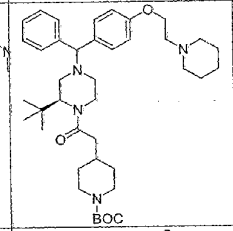
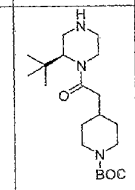
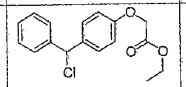
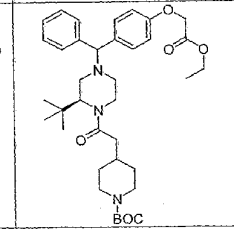
106.1				
106.2				
106.3				
106.4				
106.5				

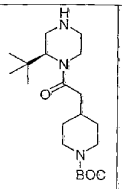
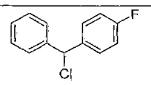
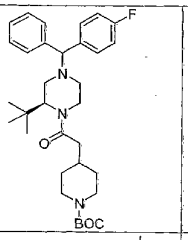
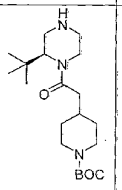
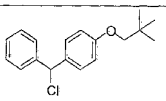
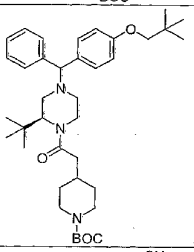
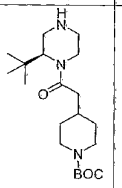
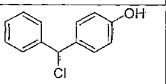
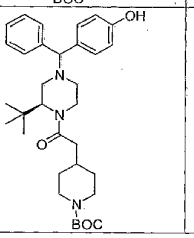
106.6				
106.7				
106.8				
106.9				
106.10				

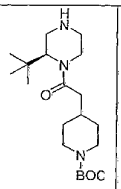
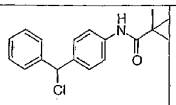
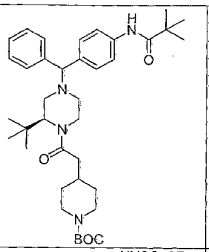
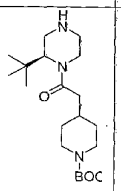
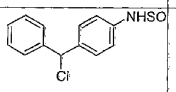
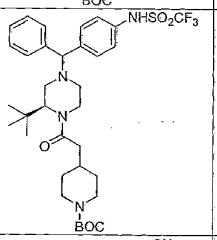
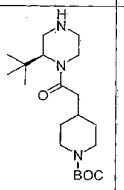
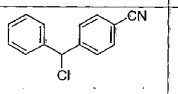
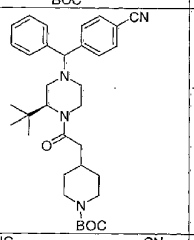
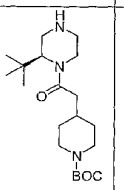
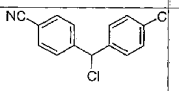
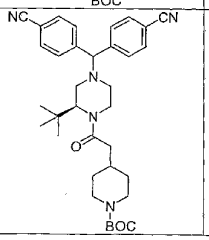
106. 11				
106. 12				
106. 13				
106. 14				
106. 15				

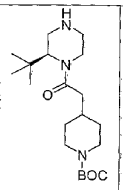
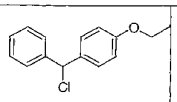
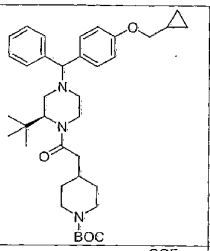
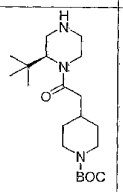
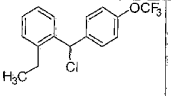
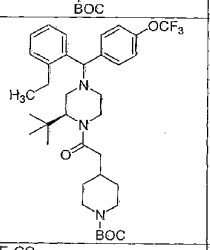
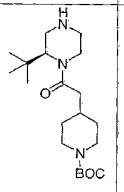
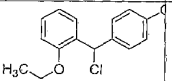
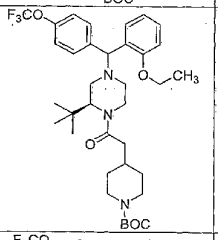
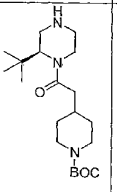
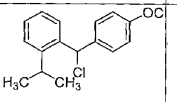
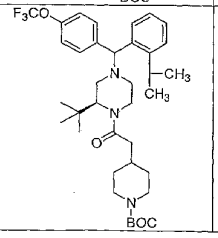
106.16				LCMS: MH^+= 650
106.17				LCMS: MH^+= 644
106.18				LCMS: MH^+= 610

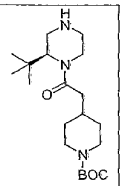
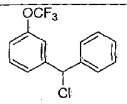
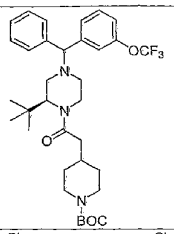
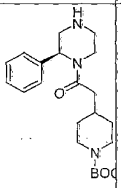
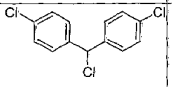
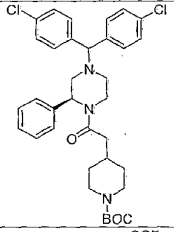
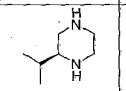
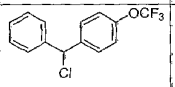
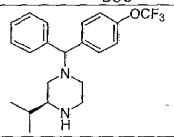
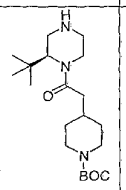
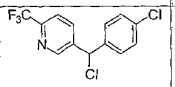
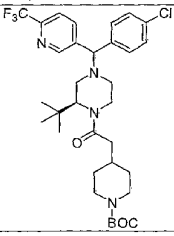
106. 19				LCMS: MH^+= 622
106. 20				LCMS: MH^+= 673
106. 21				LCMS: MH^+= 600

106. 22				LCMS: MH^+= 600
106. 23				LCMS: MH^+= 621
106. 24				LCMS: MH^+= 661
106. 25				LCMS: MH^+= 636

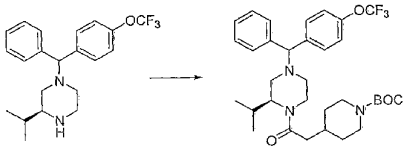
106. 26				LCMS: MH^+= 552
106. 27				LCMS: MH^+= 620
106. 28				LCMS: MH^+= 550

106. 28A				LCMS: MH^+= 633
106. 28B				LCMS: MH^+= 681
106. 28C				LCMS: MH^+= 559
106. 28D				LCMS: MH^+= 584

106. 28E				LCMS: MH^+= 604
106. 28F				LCMS: MH^+= 646
106. 28G				LCMS: MH^+= 662
106. 28H				LCMS: MH^+= 660

106. 28I				LCMS: MH+= 618
106. 28				LCMS: MH+= 622
106. 28K				LCMS: MH+= 379
106. 28L				LCMS: MH+= 637

PREPARATIVE EXAMPLE 106.28M

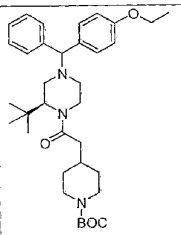


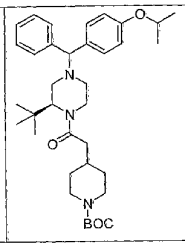
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 21, only substituting the product from Preparative Example 106.28K, the above compound was prepared (54% yield). LCMS: MH^+=604.

PREPARATIVE EXAMPLES 106.29 AND 106.30

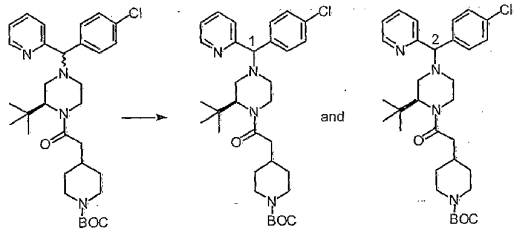
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 55.11, only substituting compound prepared in Preparative Example 106.28 and the iodide in Column 2 of Table 7.1, the compounds in Column 3 of Table 7.1 (CMPD) were prepared:

TABLE 7.1

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
106.29	Ethyl iodide		LCMS: MH^+=578

106.30	Isopropyl iodide		LCMS:MH^+ =592

PREPARATIVE EXAMPLE 107 AND 108

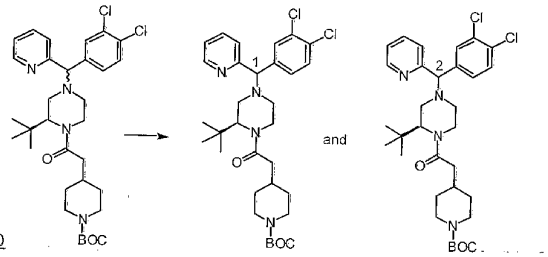


The above compounds were prepared by the separation of the diastereomers of the product from Preparative Example 92:

Preparative Example 107 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 569.

Preparative Example 108 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 569.

PREPARATIVE EXAMPLE 109 and



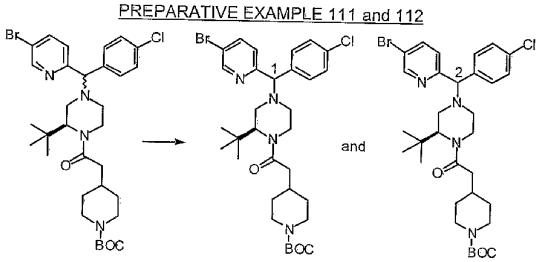
110

The above compounds were prepared by the separation of the diastereomers of the product from Preparative Example 93 by flash chromatography using a 10% hexanes in EtOAc solution as eluent:

Preparative Example 109 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 603.

Preparative Example 110 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 603.

PREPARATIVE EXAMPLE 111 and 112

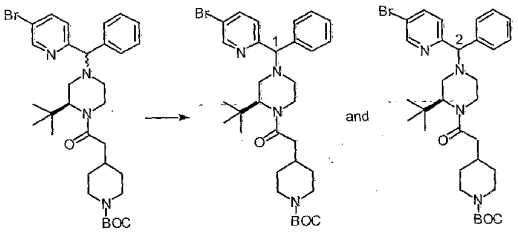


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the product from Preparative Example 101 using preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 111 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 647.

Preparative Example 112 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 647.

PREPARATIVE EXAMPLE 113 and 114

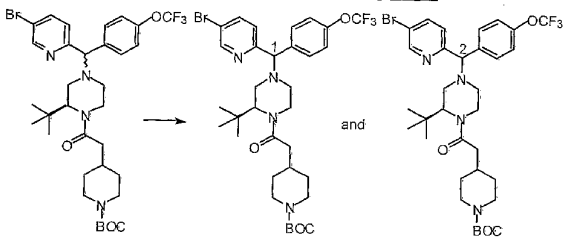


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the product from Preparative Example 102 by preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 113 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 613.

Preparative Example 114 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 613.

PREPARATIVE EXAMPLE 115 and 116

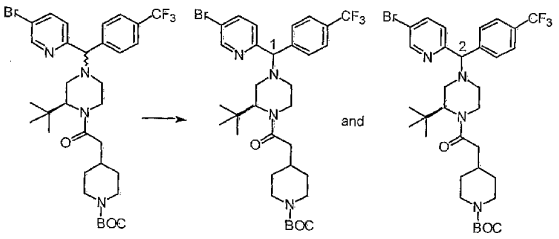


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the product from Preparative Example 103 by preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 115 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 697.

Preparative Example 116 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 697.

PREPARATIVE EXAMPLE 117 and 118

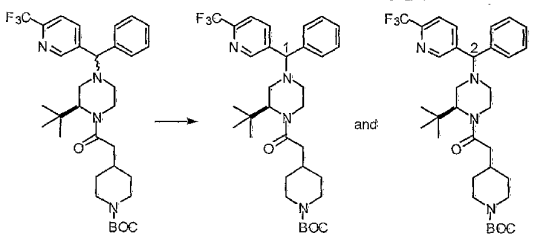


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the product from Preparative Example 104 by preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 117 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 681.

Preparative Example 118 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 681.

PREPARATIVE EXAMPLE 119 AND 120

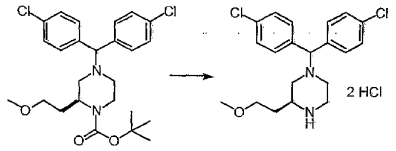


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the product from Preparative Example 105 by preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 119 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 603.

Preparative Example 120 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 603.

PREPARATIVE EXAMPLE 124

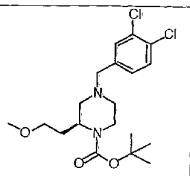
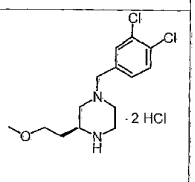
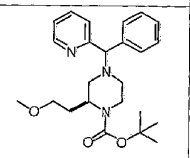
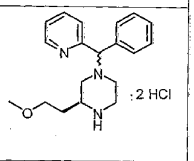
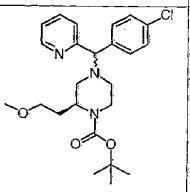
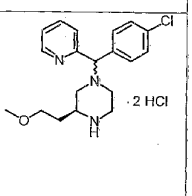
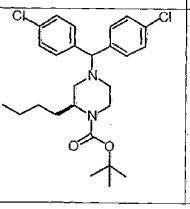
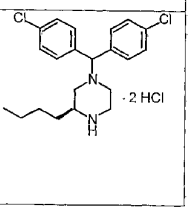


The product from Preparative Example 91 (0.28 g, 0.58 mmol) was stirred at room temperature in 4M HCl in dioxane for 1 hour. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and used without further purification.

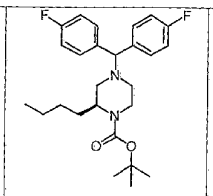
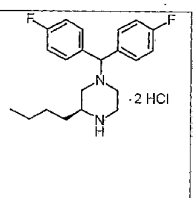
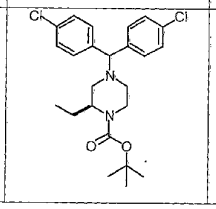
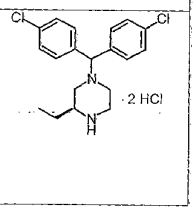
PREPARATIVE EXAMPLES 125-130

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 124, using the compounds shown in Table 9, Column 2, the compounds in Table 9, Column 3 were prepared:

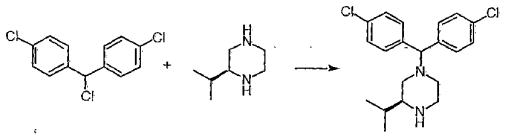
TABLE 9

Prep. Ex.	Column 2	Column 3
125		
126		
127		
128		

5

129		
130		

PREPARATIVE EXAMPLE 134

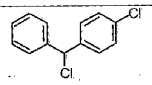
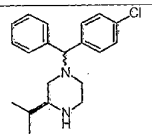
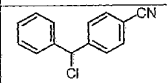
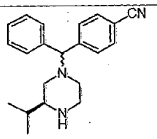
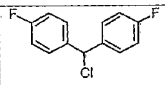
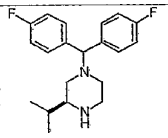
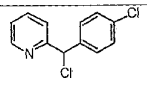
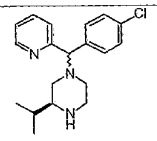


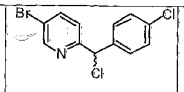
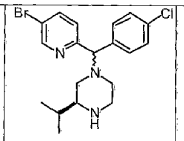
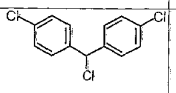
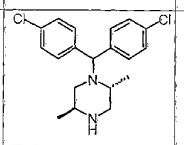
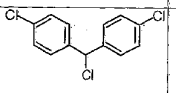
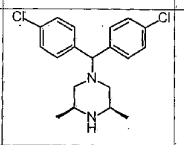
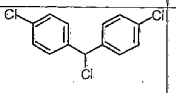
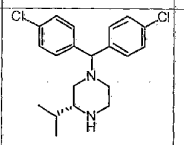
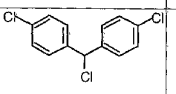
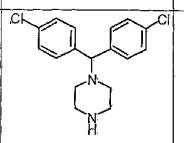
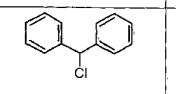
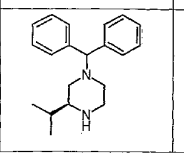
A solution of the product from Preparative Example 57 (2.13 g, 3.52 mmol), the product from Preparative Example 6 (1.0 g, 3.52 mmol) and NaI (0.23 g, 20 mol%) in CH_3CN (50 mL) was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$, and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 5% (10% NH_4OH) in MeOH in CH_2Cl_2 solution as eluent to afford a solid (1.8 g, 64% yield). LCMS: MH^+ = 363.

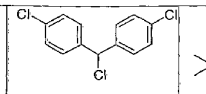
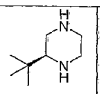
PREPARATIVE EXAMPLES 135-144.10

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 134, using the chlorides as shown in Column 2 of Table 10, and the amines as shown in column 3 of Table 10, the products in Column 4 of Table 10 (CMPD), were prepared:

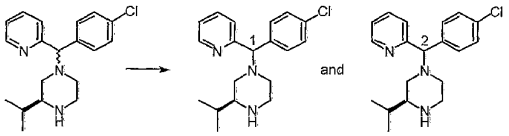
TABLE 10

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4	CMPD
135				---
136				LCMS: MH^+ = 320
137				LCMS: MH^+ = 331
138				LCMS: MH^+ = 330

139				LCMS: MH^+ = 408
140				LCMS: MH^+ = 349
141				LCMS: MH^+ = 349
142				LCMS: MH^+ = 363
143				FABMS: MH^+ = 321
144				LCMS: MH^+ = 295

144.10			LCMS: MH^+=377	

PREPARATIVE EXAMPLES 145 AND 146



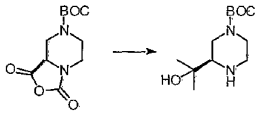
The products were prepared by separation of the mixture of diastereomers of the product from Preparative Example 138 by flash chromatography using a 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 as eluent:

Preparative Example 145 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 330.

Preparative Example 146 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 330.

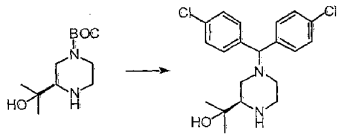
PREPARATIVE EXAMPLE 149

STEP A:



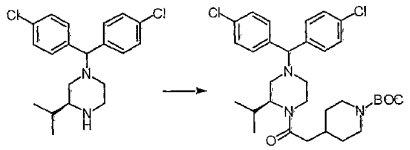
To a solution of anhydride (1.5 g, 5.85 mmol) in THF (10 mL) at –10 °C was added MeMgBr (5.85 mL, 1.0 M in THF, 3.0 eq.). The resulting solution was stirred one hour at –10 °C, warmed to room temperature and stirred one hour. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 10% MeOH in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.20 g, 14% yield). LCMS: MH^+ = 245.

STEP B:



The product from Preparative Example 149, Step A was stirred at room temperature in 4 M HCl in dioxane (4.0 mL) for 10 minutes and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_3CN (10 mL) and the product from Preparative Example 30 (0.24 g, 1.2 eq.), K_2CO_3 (0.91 g, 8 eq.), and KI (0.054 g, 40 mol%) added. The resulting solution was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, dilute with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concetrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography uing a 10% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 as eluent (0.20 g, 65% yield). LCMS: MH^+ = 379.

PREPARATIVE EXAMPLE 150



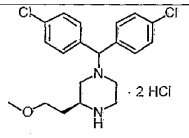
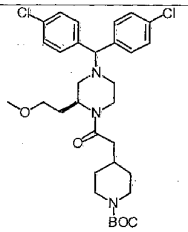
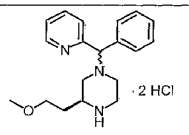
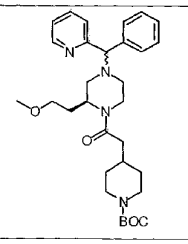
The product from Preparative Example 134 (0.5 g, 1.2 eq.), N-Boc-4-piperadineacetic acid (0.28 g, 1.14 mmol), DEC (0.28 g, 1.3 eq.), HOBt (0.20 g, 1.3 eq.), and NMM (90.31 mL, 2.5 eq.) were stirred at room temperature in CH_2Cl_2 for 3 days. The reaction mixture was poured into saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concetrated.

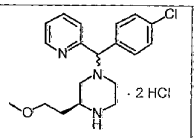
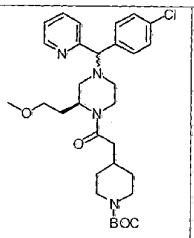
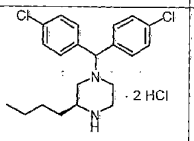
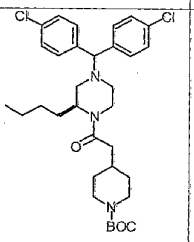
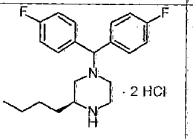
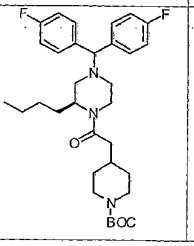
The crude product was purified by flash chromatography using a 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 as eluent to yield a solid (0.57 g, 85% yield). LCMS: MH^+ = 588.

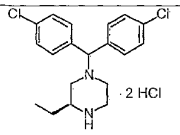
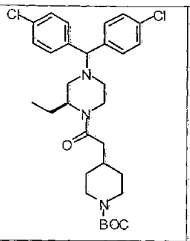
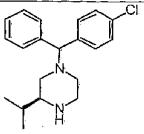
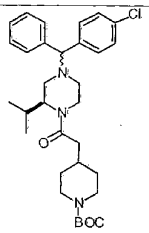
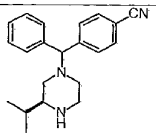
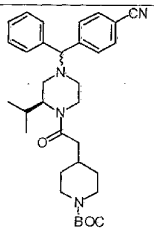
PREPARATIVE EXAMPLES 151-172

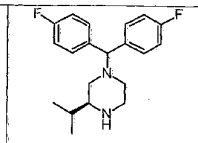
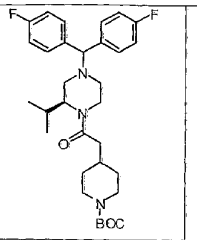
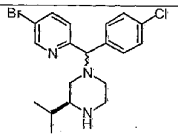
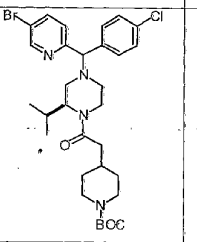
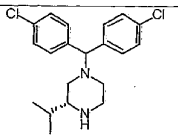
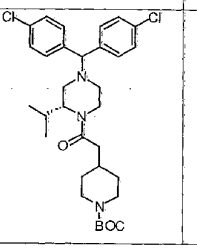
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 150, using the compounds as shown in Column 2 of Table 11, the products in Column 3 of Table 11, were prepared:

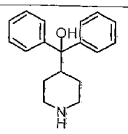
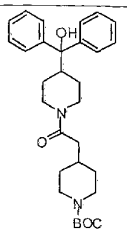
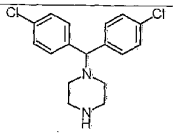
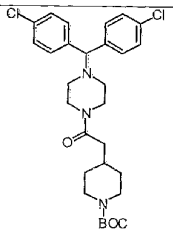
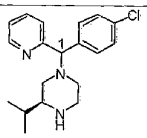
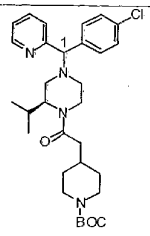
TABLE 11

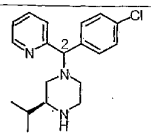
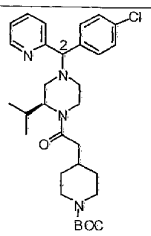
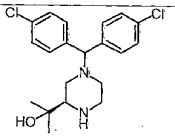
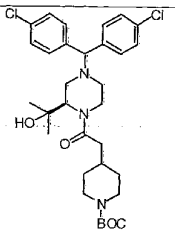
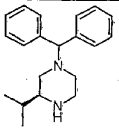
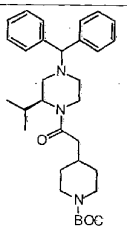
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
151			---
152			LCMS: MH^+ = 537

153			LCMS: $MH^+ = 571$
154			FABMS: $MH^+ = 602$
155			FABMS: $MH^+ = 570$

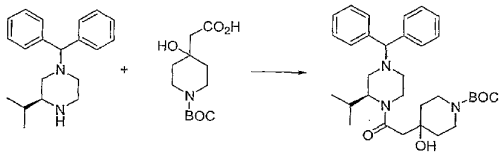
156			LCMS: MH^+ = 574
157			LCMS: MH^+ = 554
158			LCMS: MH^+ = 545

159			LCMS: $MH^+ = 556$
160			LCMS: $MH^+ = 633$
161			LCMS: $MH^+ = 588$

162			FABMS: MH^+ = 493
163			FABMS: MH^+ = 546
164			LCMS: MH^+ = 555

165			LCMS: $MH^+ = 555$
171			LCMS: $MH^+ = 604$
172			LCMS: MH+ = 520

PREPARATIVE EXAMPLE 172.10

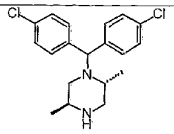
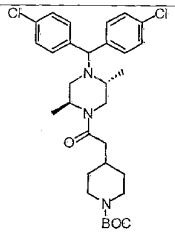
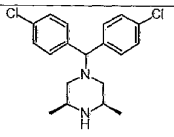
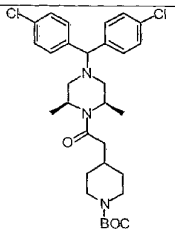


By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 150, only substituting the compounds prepared in Preparative Example 144 (0.16 g, 0.55 mmol) and Preparative Example 18.11 (0.17 g, 1.2 eq.), the above compound was prepared (0.11 g, 31% yield). LCMS: MH^+=536.

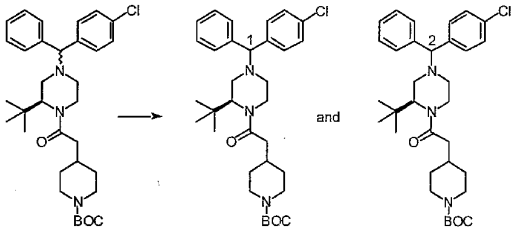
PREPARATIVE EXAMPLES 173 and 174

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 19, using the compounds shown in Table 12, Column 2, the products shown in Table 12, Column 3 (CMPD) were prepared.

TABLE 12

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
173			LCMS: MH^+ = 574
174			LCMS: MH^+ = 574

PREPARATIVE EXAMPLE 175 AND 176

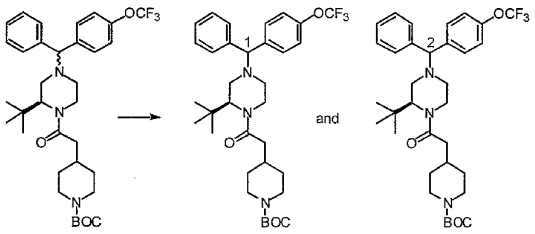


The product from Preparative Example 85 was separated into individual diastereomers by preparative HPLC with a ChiralPak AD column using a 95 : 5 hexanes: IPA mix with 0.2% DEA as eluent. Following elution of isomer 1, the eluent was adjusted to a 90 : 10 hexanes : IPA mix with 0.2% DEA for the elution of isomer 2.

Preparative Example 175 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 568.

Preparative Example 176 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 568.

PREPARATIVE EXAMPLE 177 AND 178

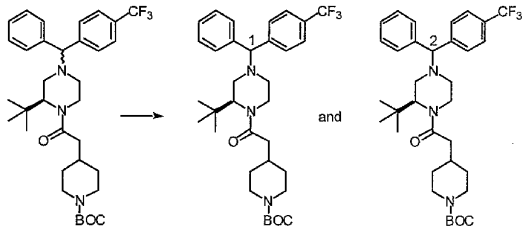


The product from Preparative Example 94 was separated into individual diastereomers using a ChiralPak AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA mix with 0.2% DEA as eluent. Following elution of isomer 1, the eluent was adjusted to a 90 : 10 IPA mix with 0.2% DEA for the elution of isomer 2.

Preparative Example 177 (first eluting isomer-1): LCMS: MH^+ = 618.

Preparative Example 178 (second eluting isomer-2): LCMS: MH^+ = 618.

PREPARATIVE EXAMPLE 179 AND 180

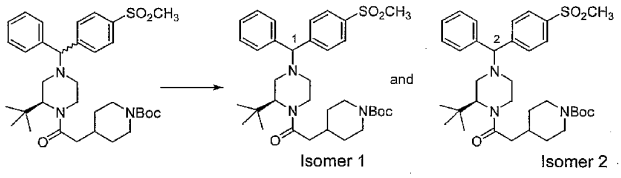


The product from Preparative Example 95 was separated into individual diastereomers using a ChiralPak AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA mix with 0.2% DEA as eluent:

Preparative Example 179 (first eluting isomer): LCMS: MH^+=603, mp=69-74°C.

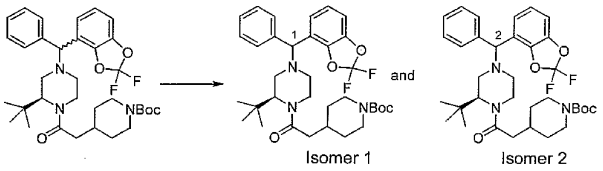
Preparative Example 180 (second eluting isomer):LCMS:MH^+=603; mp=74-79°C.

PREPARATIVE EXAMPLES 180.1 and 180.2



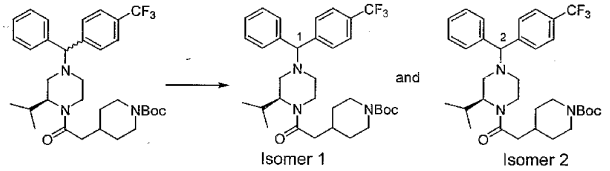
The product from Preparative Example 106.6 was separated into the two individual diastereomers shown here. Chromatography on a Chiralpak AD column using a 95:5 hexanes:IPA mix with 0.2% DEA as eluent afforded Preparative Example 180.1 (first eluting isomer) as a white solid and Preparative Example 180.2 (second eluting isomer) as a white solid.

PREPARATIVE EXAMPLE 180.3 and 180.4



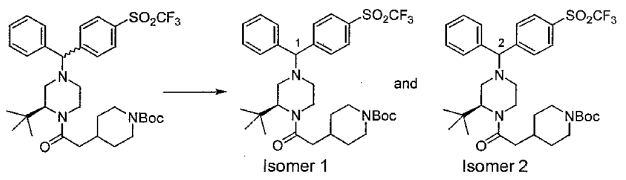
The product from Preparative Example 106.1 was separated into the two individual diastereomers shown above. Chromatography on a Chiralpak AD column using a 98:2 hexanes:IPA mix with 0.2% DEA as eluent afforded Preparative Example 180.3 (first eluting isomer) = Isomer 1 and Preparative Example 180.4 (second eluting isomer) = Isomer 2.

PREPARATIVE EXAMPLES 180.5 and 180.6



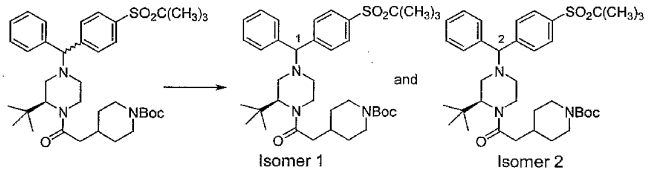
The product from Preparative Example 106.9 was separated into the two individual diastereomers shown above. Chromatography on a Chiralpak AD column using a 95:5 hexanes:IPA mix with 0.2% DEA as eluent afforded Preparative Example 180.5 (first eluting isomer) = Isomer 1 and Preparative Example 180.6 (second eluting isomer) = Isomer 2.

PREPARATIVE EXAMPLE 180.7 and 180.8



The product from Preparative Example 106.8 was separated into the two individual diastereomers shown above. Chromotography on a Chiralpak AD column using a 90:10 hexanes:IPA mix with 0.2% DEA as eluent afforded Preparative Example 180.7 (first eluting isomer) = Isomer 1 and Preparative Example 180.8 (second eluting isomer) = Isomer 2.

PREPARATIVE EXAMPLES 180.9 and 180.10

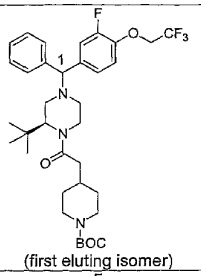
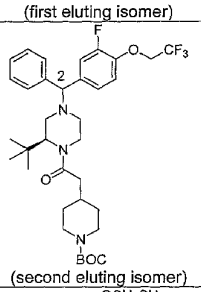
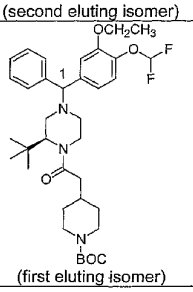


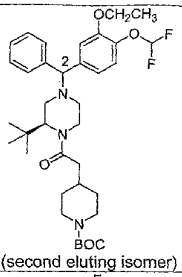
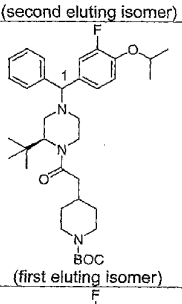
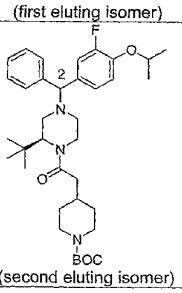
The product from Preparative Example 106.12 was separated into the two individual diastereomers shown above. Chromatography on a Chiralpak AD column using a 85:15 hexanes:IPA mix with 0.2% DEA as eluent afforded Preparative Example 180.9 (first eluting isomer) = Isomer 1, and Preparative Example 180.10 (second eluting isomer) = Isomer 2.

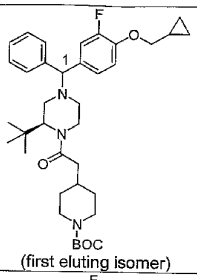
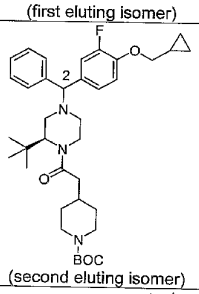
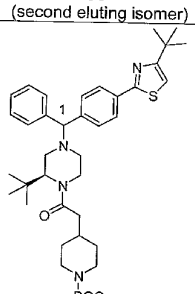
PREPARATIVE EXAMPLES 180.10A-180.39

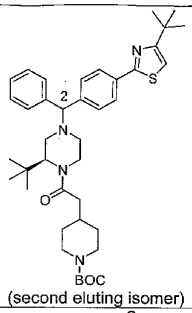
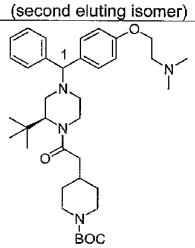
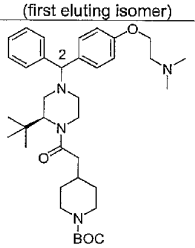
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 180, only substituting the diastereomeric mixture from the Preparative Example indicated in Column 2 of Table 12.1 and substituting the eluting solvent in Column 3 of Table 12.1, the compounds in Column 4 of Table 12.1 (CMPD) were prepared:

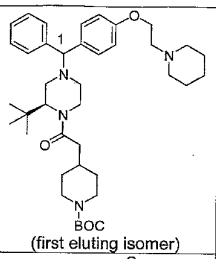
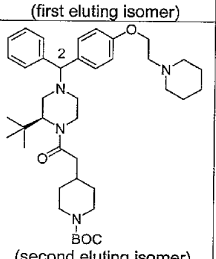
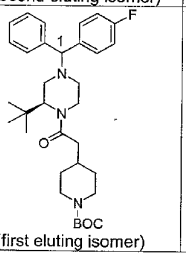
TABLE 12.1

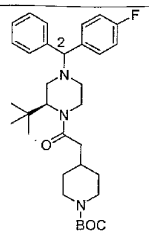
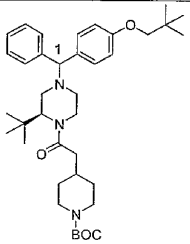
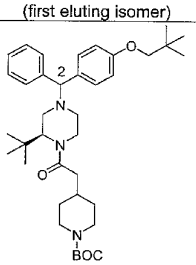
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	Column 4	CMPD
180.10 A	106.16	95:5 hex : IPA with 0.2% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=650
180.11	106.16		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=650
180.12	106.17	97 : 3 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=644

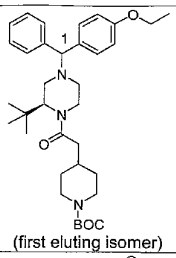
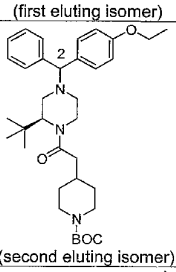
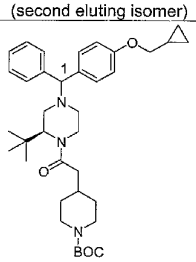
180.13	106.17		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=644
180.14	106.18	97 : 3 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=610
180.15	106.18		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=610

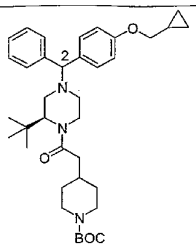
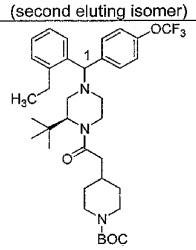
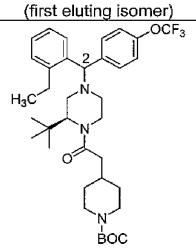
180.16	106.19	97 : 3 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=622
180.17	106.19		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=622
180.18	106.20	97:3 hex : IPA with 0.2% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=673

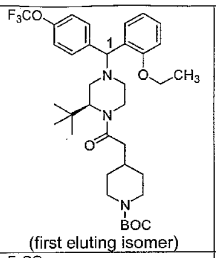
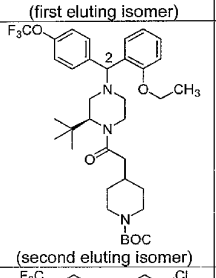
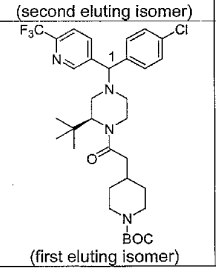
180.19	106.20		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=673
180.20	106.23	93.5:6.5 hex : IPA with 0.2% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=621
180.21	106.23		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=621

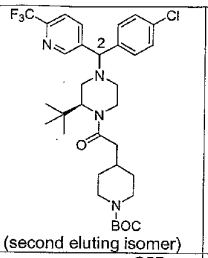
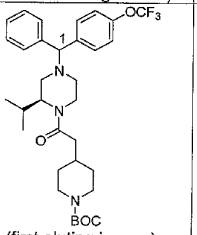
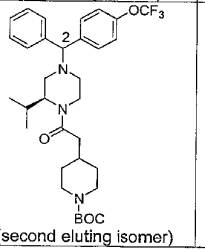
180.22	106.24	95 : 5 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=661
180.23	106.24		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=661
180.24	106.26	97 : 3 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=552

180.25	106.26		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=552
180.26	106.27	98 :2 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=620
180.27	106.27		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=620

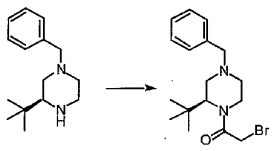
180.28	106.29	95 : 5 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=578
180.29	106.29		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=578
180.30	106.28E		 (first eluting isomer)	

180.31	106.28E	95:5 hex : IPA with 0.1% DEA	 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=604
180.32	106.28F	98 : 2 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=646
180.33	106.28F		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=646

180.34	106.28G	99 : 1 hex : IPA with 0.1% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=662
180.35	106.28G		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=662
180.36	106.28L	93:7 hex : IPA with 0.2% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=637

180.37	106.28L		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=637
180.38	106.28M	95 : 5 hex : IPA with 0.2% DEA	 (first eluting isomer)	LCMS: MH^+=604
180.39	106.28M		 (second eluting isomer)	LCMS: MH^+=604

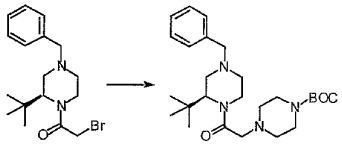
PREPARATIVE EXAMPLE 181



Step A:

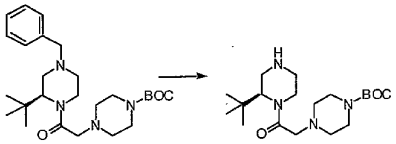
To the product from Preparative Example 10 (1.64g, 7.06 mmol) and $NaHCO_3$ (1.19g, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added bromoacetyl bromide (0.68 mL, 1.1 eq.) dropwise. The resulting solution was warmed slowly to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched by the addition of water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product (2.2 g, 92% yield) was used without further purification. LCMS: MH^+ = 353.

Step B:



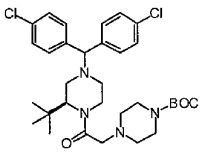
To the product from Preparative Example 181, Step A (2.2 g, 6.23 mmol) and K_2CO_3 (1.72 g, 2.0 eq.) in CH_3CN (50 mL) was added N-BOC-piperazine (1.35 g, 1.2 eq.). The resulting solution was heated to reflux 2 hours, cooled, and diluted with water. The resulting solution was extracted with EtOAc and the combined organics dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 50 : 50 EtOAc : hexanes solution as eluent (0.77 g, 27% yield). LCMS: MH^+ = 459.

Step C:



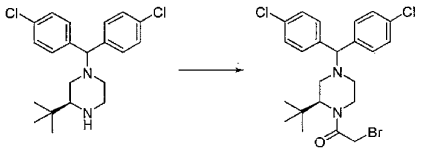
The product from Preparative Example 181, Step B (0.77 g, 1.68 mmol), ammonium formate (2.12 g, 20 eq.) and 10% Pd/C (1.48 g, 50% wet) in EtOH (20 mL) was heated to reflux 4 hours. The resulting solution was cooled, filtered through a plug of Celite and concentrated. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and washed with water. The crude product was purified by flash chromatography using a 7% (10% NH4OH in MeOH in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.57 g, 92% yield). LCMS: MH^+ = 369.

Step D:



By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 85, using the product from Preparative Example 181, Step C, the above compound was prepared (0.14 g, 16% yield). LCMS: MH^+ = 603.

PREPARATIVE EXAMPLE 181.11

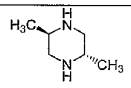
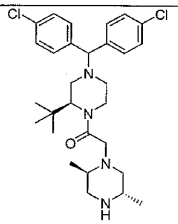
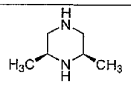
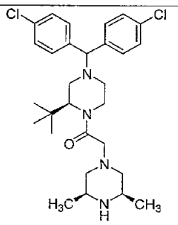


By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 181, Step A, only substituting the compound prepared in Preparative Example 144.10, the above compound was prepared. LCMS: MH^+=497.

PREPARATIVE EXAMPLE 181.12 and 181.13

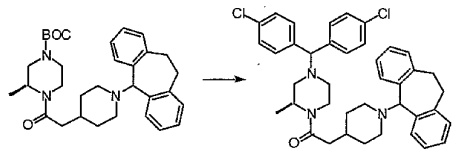
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 181,Step B, only substituting the compounds in Column 2 of Table 12.1, the compounds in Column 3 of Table 12.1 (CMPD) were prepared:

Table 12.1

Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
181.12			LCMS: MH^+= 531
181.13			LCMS: MH^+= 531

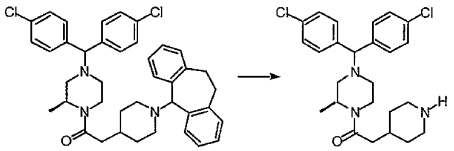
PREPARATIVE EXAMPLE 182

Step A:



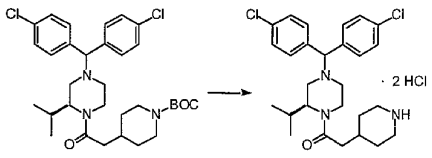
The product from Preparative Example 21 (0.53 g, 1.0 mmol) was stirred in 4M HCl/dioxane (8.0 mL) at room temperature 30 minutes and concentrated under reduced pressure. The crude product was diluted with CH_3CN (10 mL) and by essentially the same procedure set forth in Preparative Example 134 the product was prepared (0.05 g, 25% yield). FaBMS: MH^+ = 652.

Step B:



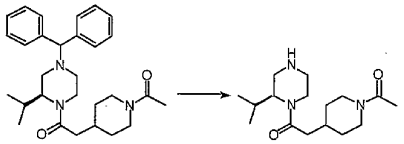
The product from Preparative Example 182, Step A (0.03 g, 0.05 mmol) in 1 : 1 CH_2Cl_2 : HCO_2H was stirred at room temperature 5 hours then at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a gradient column from 1% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 to 20% (10 % NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 (0.01 g, 48% yield). LCMS: MH^+ = 460.

PREPARATIVE EXAMPLE 183



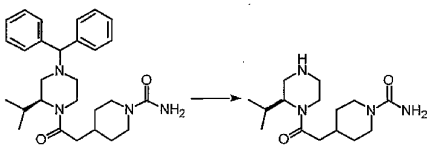
A solution of the product from Preparative Example 150 (0.35 g, 0.59 mmol) was stirred at room temperature in 4 M HCl in dioxane (4 mL) for 30 minutes. The resulting solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and neutralized by the addition of 1N NaOH, separated, and the organics dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a solid (0.31g, 94% yield) which was used without further purification. LCMS: MH^+ = 488.

PREPARATIVE EXAMPLE 239



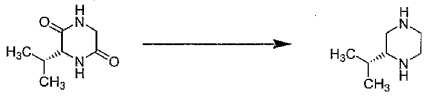
A solution of the product from Example 611 (1.00 g, 2.20 mmol) below, and $HCOONH_4$ (2.77 g, 44.0 mmol) in anhydrous MeOH (30 mL) was added under N_2 to a suspension of 10 % Pd/C (1.17 g) in anhydrous MeOH (20 mL). The mixture was stirred for 16 hrs under N_2, poured into 250 CH_2Cl_2 (250 mL), and filtered through Celite. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography using 11 % MeOH (10% NH_4OH) in CH_2Cl_2 to give 555 mg (87 %) of a solid.

PREPARATIVE EXAMPLE 240



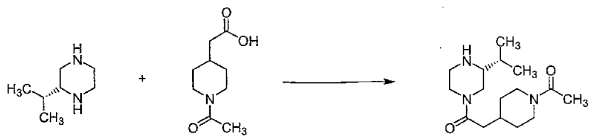
Using essentially the same procedure as described in Preparative Example 239, 1.00 g (2.20 mmol) of the product from Example 612 below, was converted into 520 mg (81 %) of a solid.

PREPARATIVE EXAMPLE 241



(-)-3(R)-Isopropyl-2,5-piperazinedione (5g) (32mmoles) was dissolved in dry THF (167.5mL) and the solution was cooled to 0°C. A 1M solution of $LiAlH_4$ in THF (115.25mL) (115.25 mmoles) was added dropwise over 20 minutes. The mixture was heated under reflux at 65°C for 5h and then stirred at 25°C for 16h. Distilled water (37.5mL) was added dropwise to the stirred reaction mixture, followed by 1N NaOH (21.25mL) and additional distilled water (37.5mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (1.75L) and the latter was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on a silica gel column (40X6.5cm) using gradient elution with 3%, 4%, 6% and 9% (10% NH_4OH in methanol)-dichloromethane as the eluant to give the product (2.4g; 58%): $[\alpha]_D^{25°C}$ +3.7° (c=5.7mg/2mL MeOH).

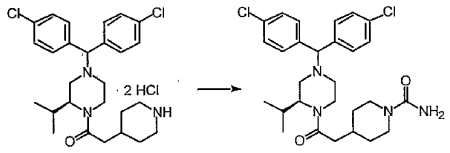
PREPARATIVE EXAMPLE 242



The product from Preparative Example 241 (555.2mg) (4.33mmoles) above, was dissolved in anhydrous DMF (16.7mL). 4-methylmorpholine (0.476mL) (4.33mmoles), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (830mg) (4.33mmoles), 1-hydroxybenzotriazole (585.2mg) (4.33mmoles) and N-acetylpiperidine-4-acetic acid (802.3mg) (4.33mmoles) was added and the mixture was stirred under argon at 25°C for 41h. The mixture was evaporated to dryness and the residue was taken up in dichloromethane and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$.

The dichloromethane layer was dried($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness and the residue was chromatographed on a silica gel column (20X5cm) using 3% (10% NH_4OH in methanol)-dichloromethane as the eluant to give the product (1.25g; 98%): $[\alpha]_D^{25°C}$ +16.6° (c=5.6mg/2mL MeOH).

EXAMPLE 500



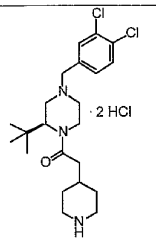
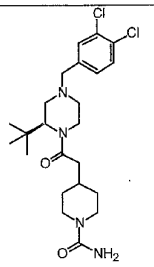
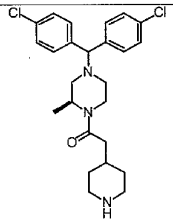
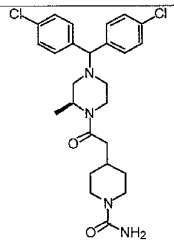
To a solution of the product from Preparative Example 183 (0.15 g, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0°C was added TEA (0.21 mL, 5 eq.) and TMSNCO (0.41 mL, 10 eq.). The reaction mixture was stirred until TLC showed consumption of starting material (30 minutes). The reaction was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography

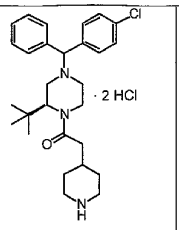
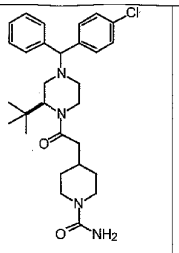
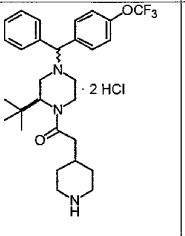
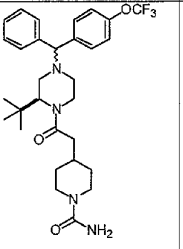
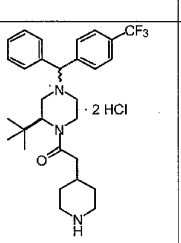
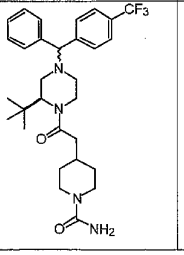
using a 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 solution as eluent to yield a solid (0.10 g, 61% yield). LCMS: MH^+ = 531; mp = 115-128°C.

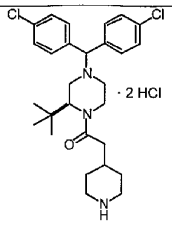
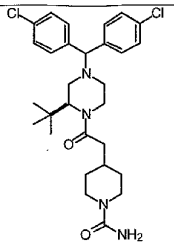
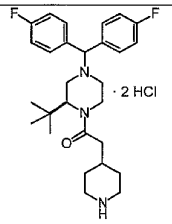
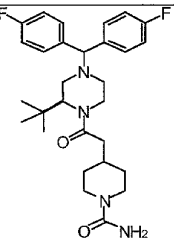
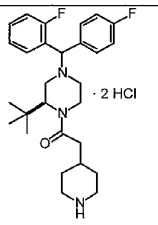
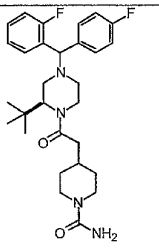
EXAMPLES 501-558.22

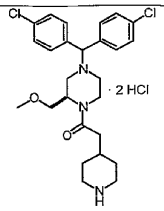
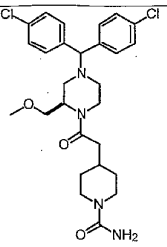
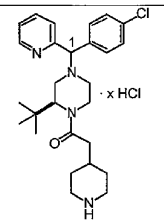
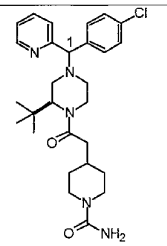
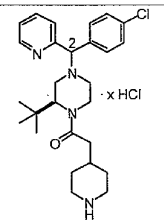
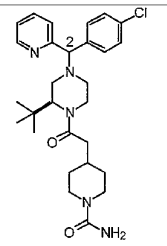
By essentially the same procedure set forth in Example 500, using the compounds shown in column 2 of Table 14, which were prepared in a similar manner to Preparative Example 183 or Example 611 from the corresponding N-BOC-protected amine, the products shown in column 3 of Table 14 (CMPD), were prepared:

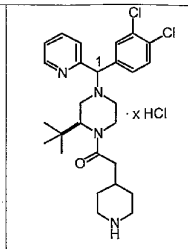
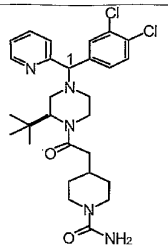
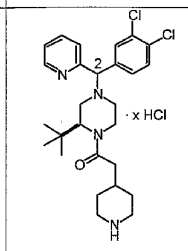
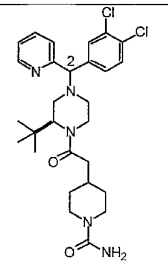
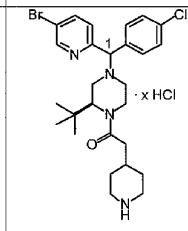
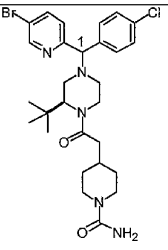
TABLE 14

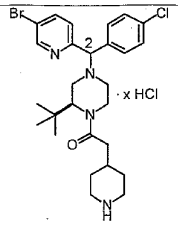
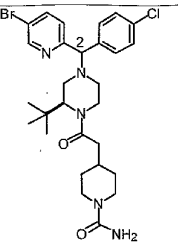
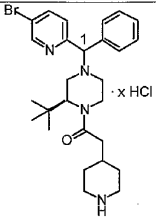
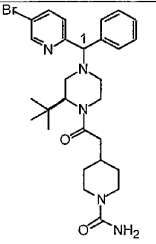
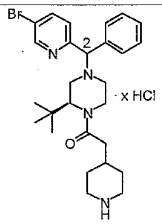
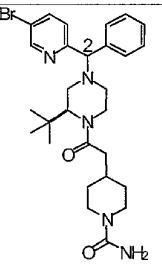
Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
501			LCMS: MH^+ = 469; Mp = 80-85°C.
502			LCMS: MH^+ = 503; mp =103-109°C.

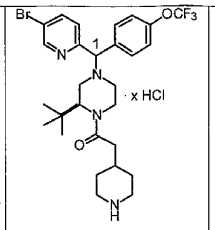
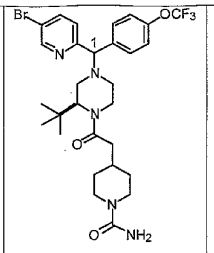
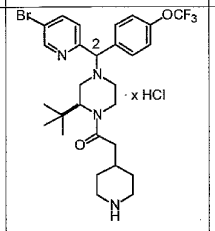
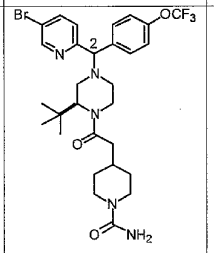
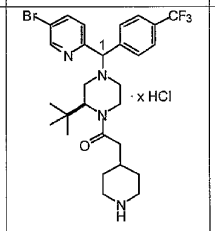
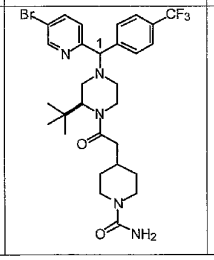
503			LCMS: MH^+ = 512; mp = 112-117°C
504			LCMS: MH^+ = 561; mp = 101-105°C
505			LCMS: MH^+ = 545; mp = 106-111°C

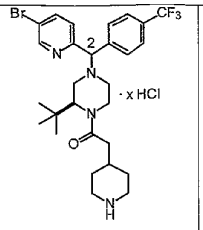
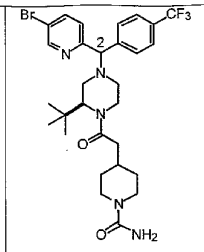
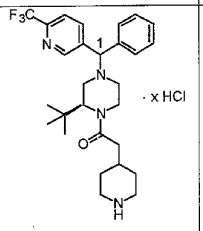
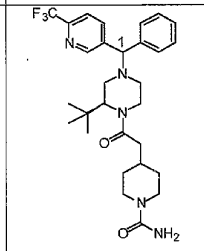
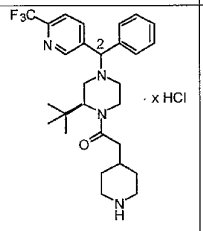
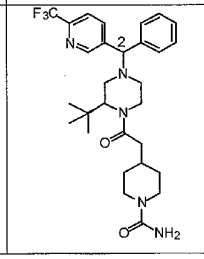
506			LCMS: MH^+ = 545; mp = 141-160°C
507			LCMS: MH^+ = 513; mp = 95-101°C
508			LCMS: MH^+ = 513; mp = 122-127°C

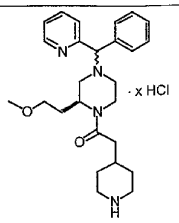
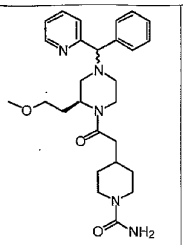
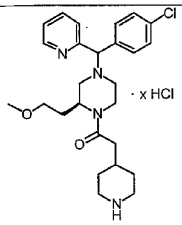
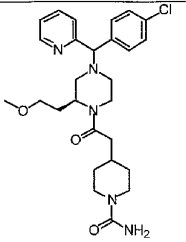
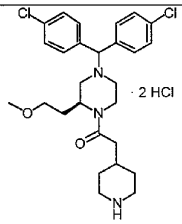
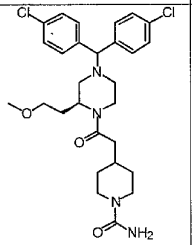
509			LCMS: MH^+ = 533; mp = 97-101 °C
510			LCMS: MH^+ = 512; mp = 90-117°C
511			LCMS: MH^+ = 512; mp = 82-93°C

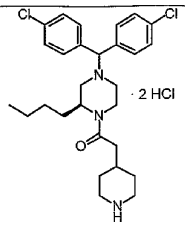
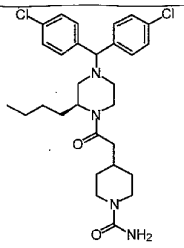
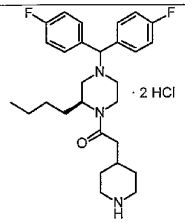
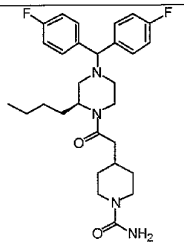
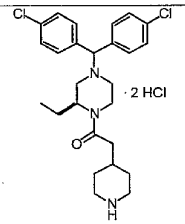
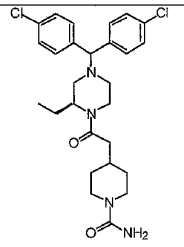
512			LCMS: MH^+ = 546; mp = 113-117°C
513			LCMS: MH^+ = 546; mp = 107-111°C
514			LCMS: MH^+ = 590; mp = 92-97°C

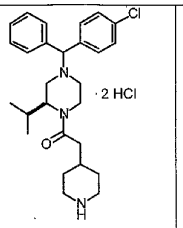
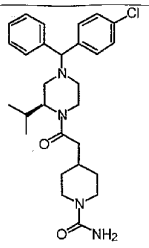
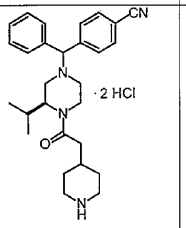
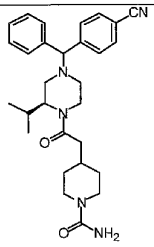
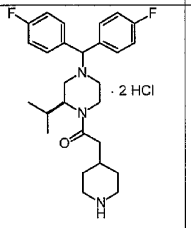
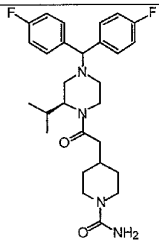
515			LCMS: MH^+ = 590; mp = 81-87°C
516			LCMS: MH^+ = 556; mp = 115-120°C
518			LCMS: MH^+ = 556; mp = 110-115°C

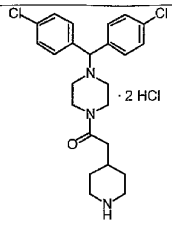
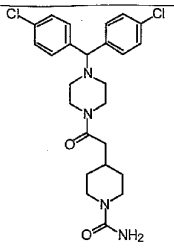
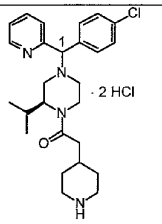
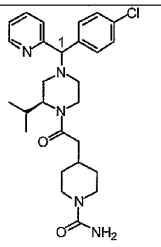
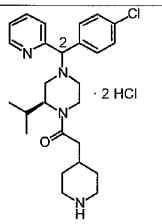
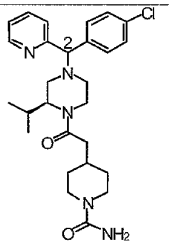
519			LCMS: MH^+ = 640; mp = 116-121°C
520			LCMS: MH^+ = 640; mp = 119-125°C
521			LCMS: MH^+ = 624; mp = 126-132°C

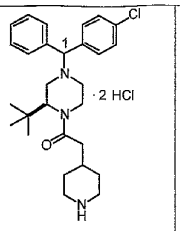
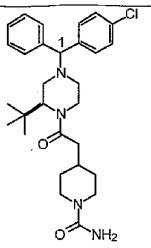
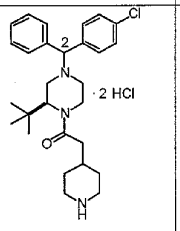
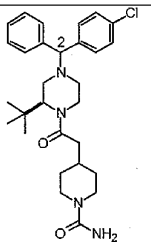
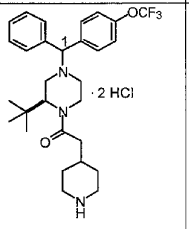
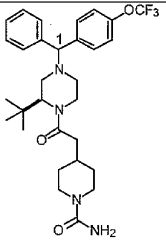
522			LCMS: MH^+ = 624; mp = 121-130°C
523			LCMS: MH^+ = 546; mp =102-106°C.
524			LCMS: MH^+ = 546; mp =123-127°C.

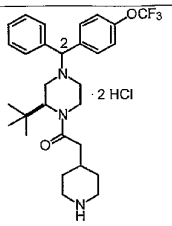
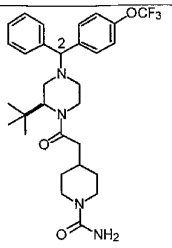
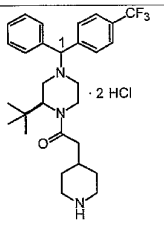
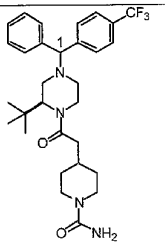
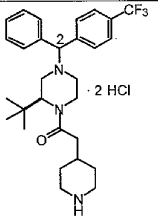
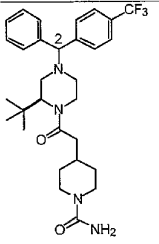
525			LCMS: MH^+ = 480; mp = 87-119°C.
526			LCMS: MH^+ = 514; mp = 75-79°C
527			LCMS: MH^+ = 547; mp = 105-109°C

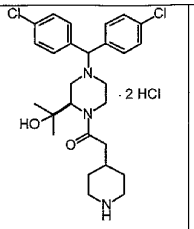
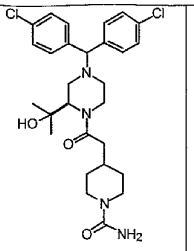
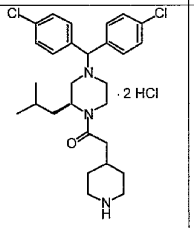
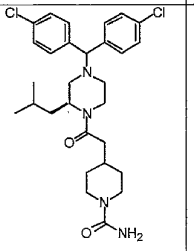
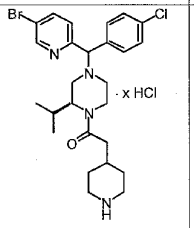
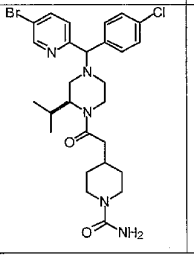
528			LCMS: MH^+ = 545; mp = 103-107°C
529			LCMS: MH^+ = 513; mp = 91-97°C
530			LCMS: MH^+ = 517; mp = 93-93°C

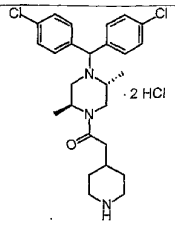
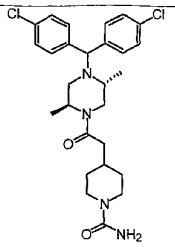
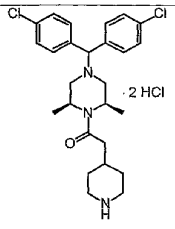
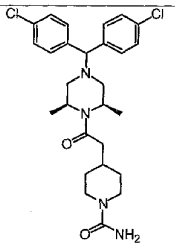
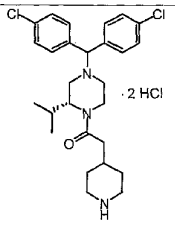
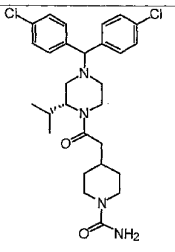
531			LCMS: MH^+ = 497; mp = 99-102°C
532			LCMS: MH^+ = 488; mp = 129-133°C
533			LCMS: MH^+ = 499; mp = 108-111°C

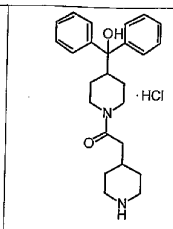
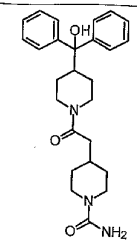
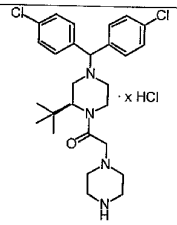
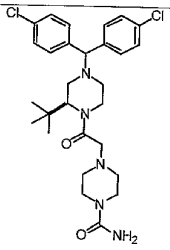
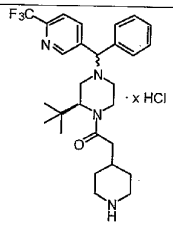
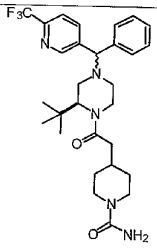
534			FABMS: MH^+ = 489; mp = 126-130°C
535			LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
536			LCMS: MH^+ = 498; mp = 85-89°C

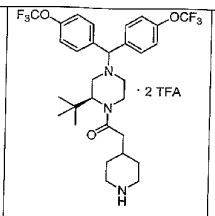
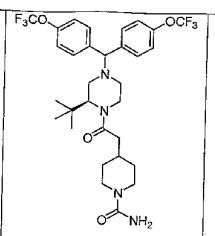
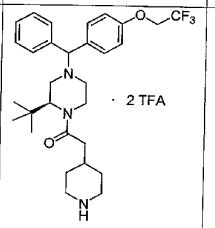
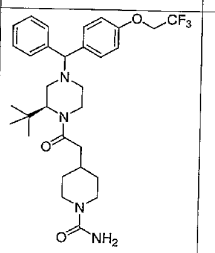
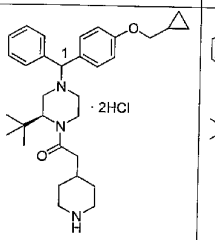
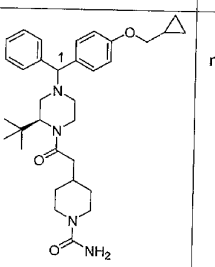
542			LCMS: MH^+ = 511; mp = °C
543			LCMS: MH^+ = 511; mp =79-83°C
544			LCMS: MH^+ = 561; mp = °C

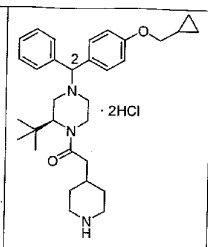
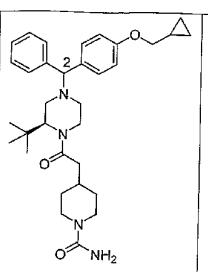
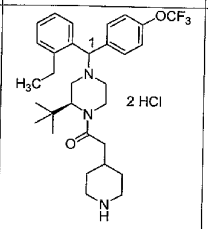
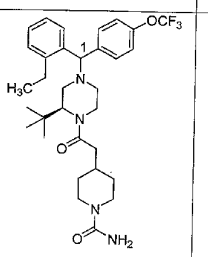
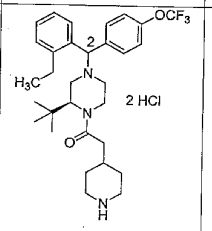
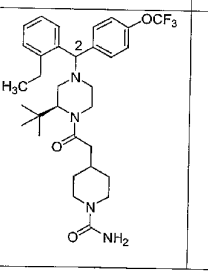
545			LCMS: MH^+ = 561; mp = 51-65°C
546			LCMS: MH^+ = 545; mp =107-109°C
547			LCMS: MH^+ = 545; mp = 84-88°C

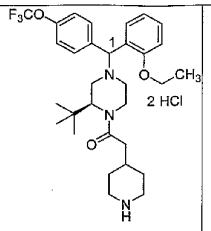
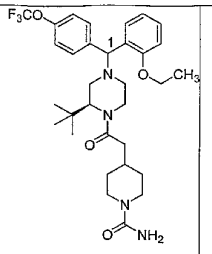
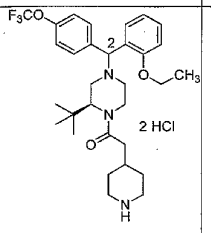
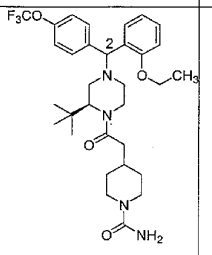
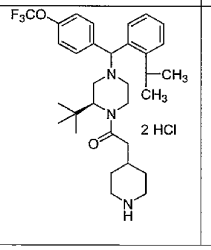
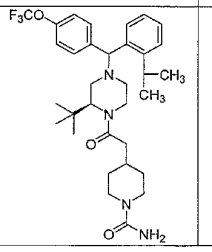
548			LCMS: MH^+ = 547; mp =110-114°C.
549			LCMS: MH^+ = 545; mp = 91-93°C
550			LCMS: MH^+ = 576; mp = 89-109°C.

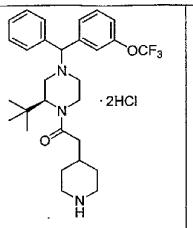
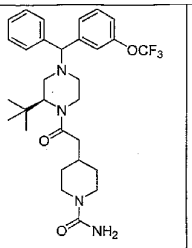
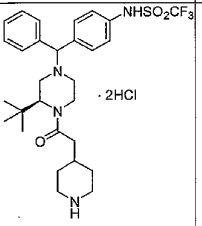
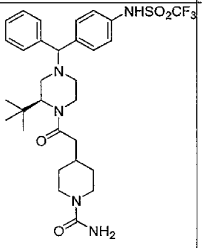
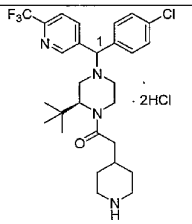
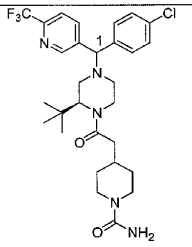
551			LCMS: MH^+ = 517; mp =105-124°C.
552			LCMS: MH^+ = 517; mp =100-112°C.
553			LCMS: MH^+ = 531; mp = 99-108°C.

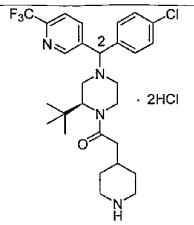
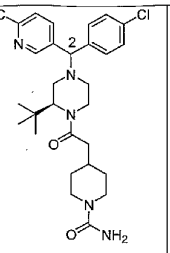
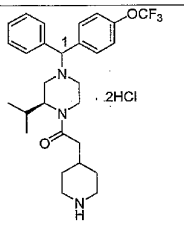
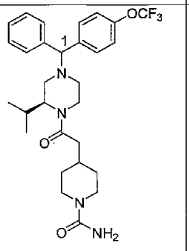
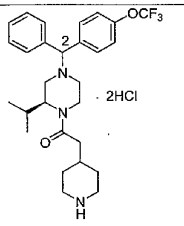
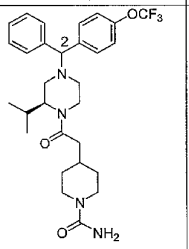
554			LCMS: MH^+ =436; mp = 106-112°C
555			LCMS: MH^+ =546; mp = 119-127°C
556			LCMS: MH^+ = 546; mp = 98-101°C

557	 · 2 TFA		LCMS: MH^+ = 645; mp = 85-91°C
558	 · 2 TFA		--
558.10	 · 2HCl		LCMS: MH^+=547; mp=100-104°C

558.11			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C
558.12			LCMS: MH^+=589; mp=92-103°C
558.13			LCMS: MH^+=589; mp=95-190°C

558.14			LCMS: MH^+=605; mp=59-83°C
558.15			LCMS: MH^+=605; mp=87-99°C
558.16			LCMS: MH^+=547; mp=65-68°C

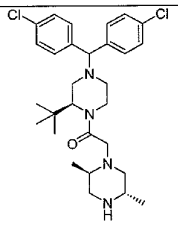
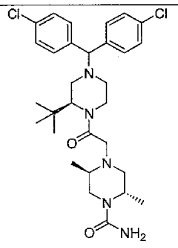
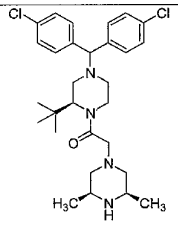
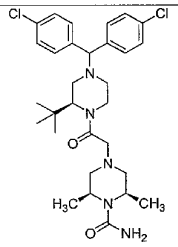
558.17			LCMS: MH^+=561; mp=95-101°C
558.18			LCMS: MH^+=624; mp=97-101°C
558.19			LCMS: MH^+=580; mp=123-127°C

558.20			LCMS: MH^+=580 mp=121-124°C
558.21			LCMS: MH^+=547; mp=100-103°C
558.22			LCMS: MH^+=547; mp=109-114°C

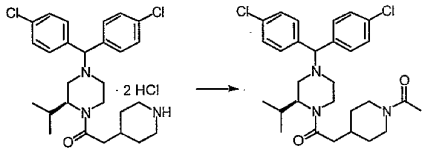
EXAMPLES 558.23 AND 558.24

By essentially the same procedure set forth in Example 500, using the compounds shown in Column 2 of Table 14.1, the products shown in Column 3 of Table 14.1 (CMPD) were prepared.

TABLE 14.1

Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
558.23			LCMS: MH^+=574; mp=78-103 °C
558.24			LCMS: MH^+=574; mp=58-73 °C

EXAMPLE 559



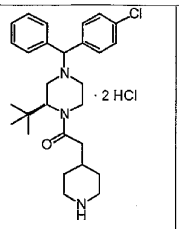
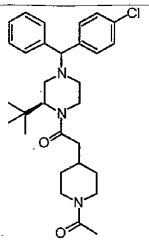
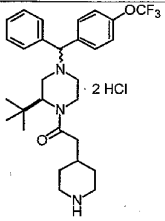
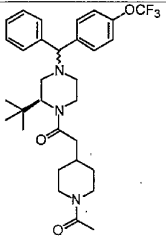
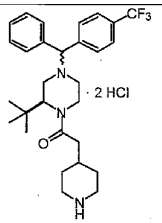
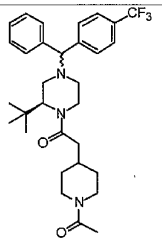
To a solution of the product from Preparative Example 183 (0.15 g, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added TEA (0.21 mL, 5 eq.) and AcCl (0.03 mL, 1.2 eq.). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred until TLC showed consumption of starting material (20 minutes). The reaction was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using a 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 solution as eluent to yield a solid (0.12 g, 75% yield). LCMS: MH^+ = 530; mp = 75-101°C.

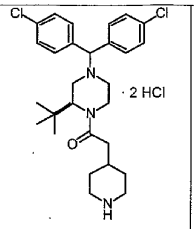
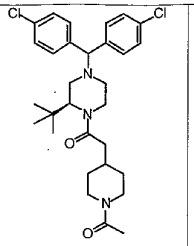
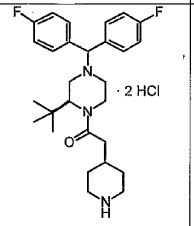
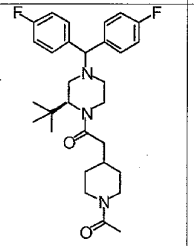
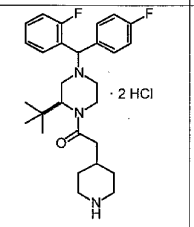
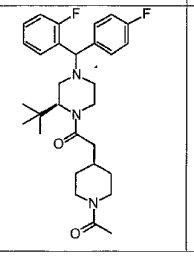
EXAMPLES 560-609.68

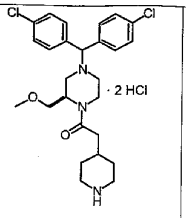
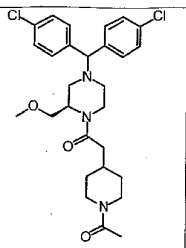
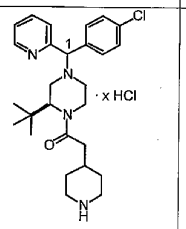
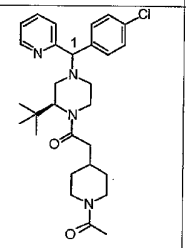
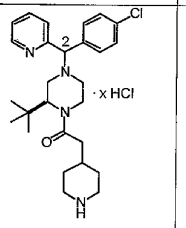
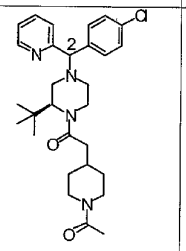
By essentially the same procedure set forth in Example 558, using the compounds shown in column 2 of Table 15, which were prepared in a similar manner to Preparative Example 183 or Example 611 from the corresponding N-BOC-protected amine, the products shown in column 3 of Table 15 (CMPD) were prepared:

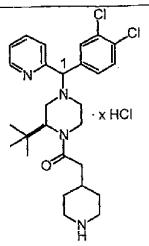
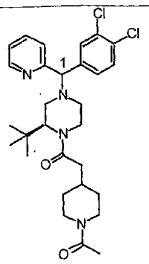
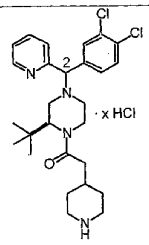
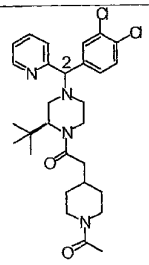
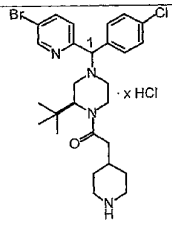
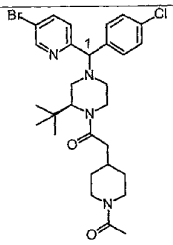
TABLE 15

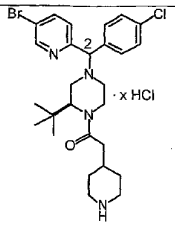
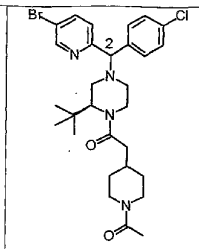
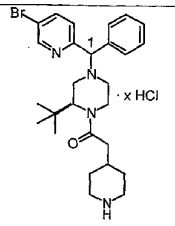
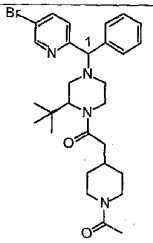
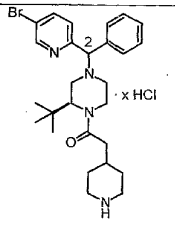
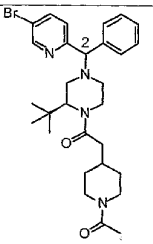
Ex.	Column 2	Column 3	CMPD

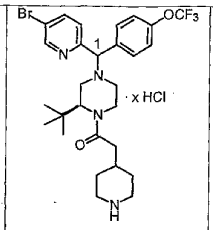
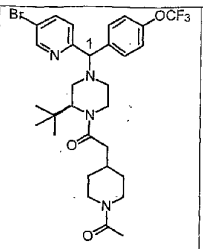
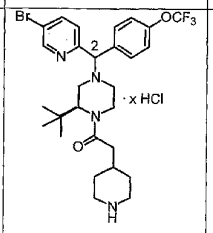
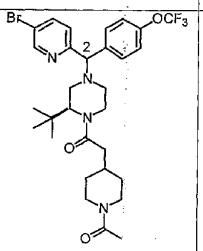
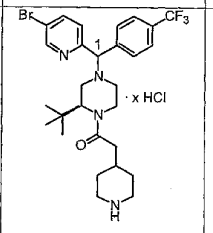
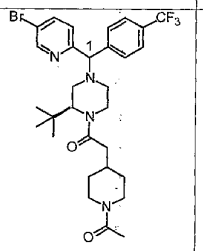
560			LCMS: MH^+ = 510; mp = 81-85°C
561			LCMS: MH^+ = 560; mp = 68-71°C
562			LCMS: MH^+ = 544; mp = 86-88°C

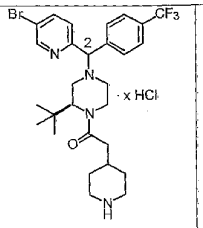
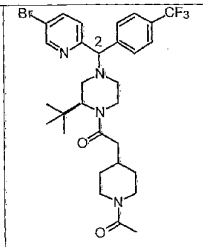
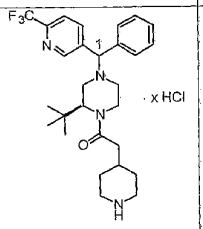
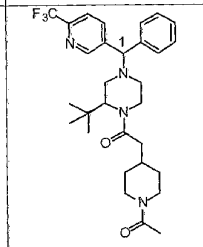
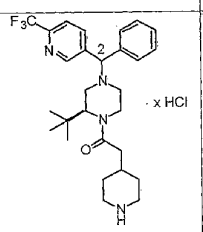
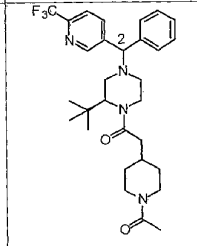
563			LCMS: MH^+ = 544; mp = 125-145°C
564			LCMS: MH^+ = 512; mp = 69-75°C
565			LCMS: MH^+ = 512; mp = 79-92°C

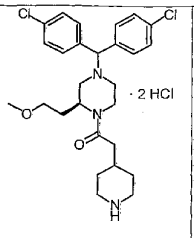
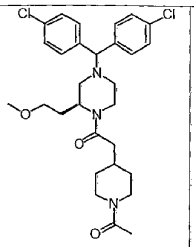
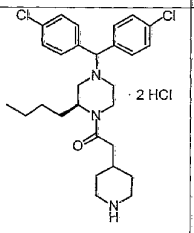
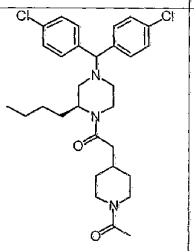
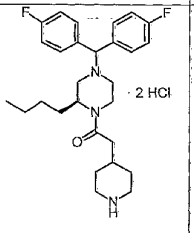
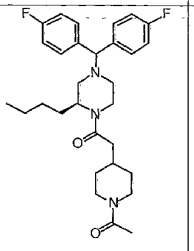
566			LCMS: MH^+ = 532; mp = 70-73°C
567			LCMS: MH^+ = 511; mp = 68-79°C
568			LCMS: MH^+ = 511; mp = 74-87°C

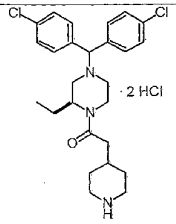
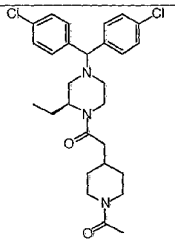
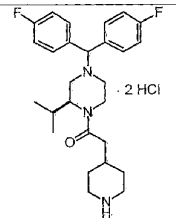
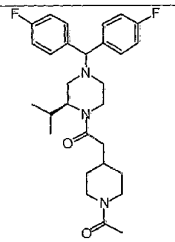
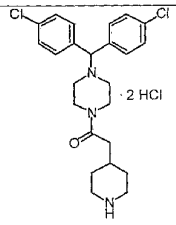
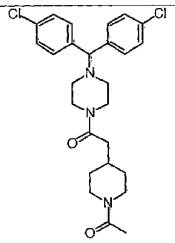
569			LCMS: MH^+ = 545; mp = 93-98°C
570			LCMS: MH^+ = 545; mp = 95-98°C
571			LCMS: MH^+ = 589; mp = 81-86°C

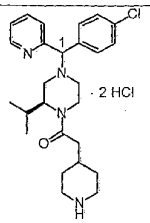
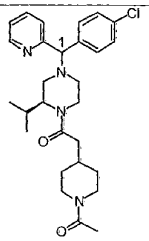
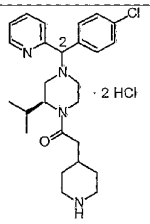
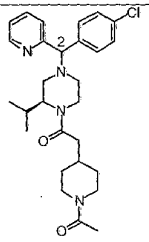
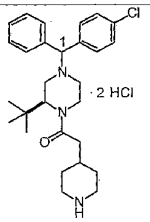
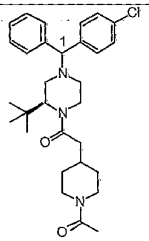
572			LCMS: MH^+ = 589; mp = 69-76°C
573			LCMS: MH^+ = 555; mp = 68-97°C
574			LCMS: MH^+ = 555; mp = 63-81°C

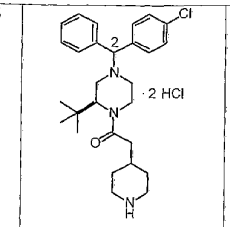
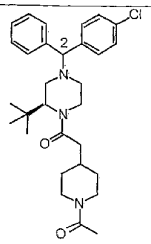
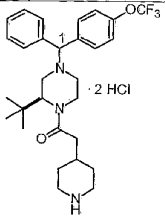
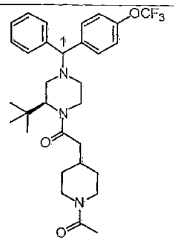
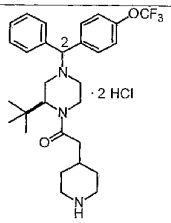
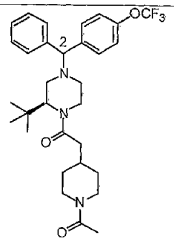
575			LCMS: MH^+ = 639; mp = 80-85°C
576			LCMS: MH^+ = 639; mp = 119-125°C
577			LCMS: MH^+ = 623; mp = 126-132°C

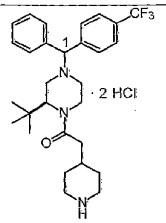
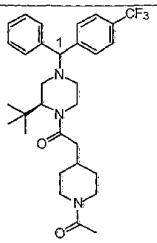
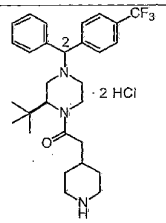
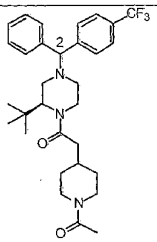
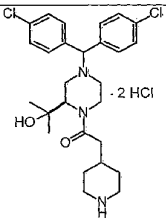
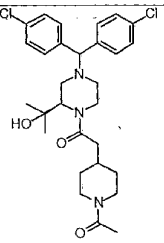
578			LCMS: MH^+ = 623; mp = 102-105°C
579			LCMS: MH^+ = 545; mp = 86-89°C.
580			LCMS: MH^+ = 545; mp = 71-75°C.

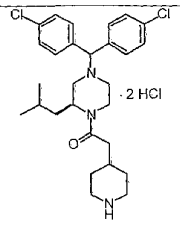
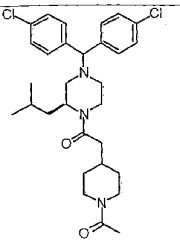
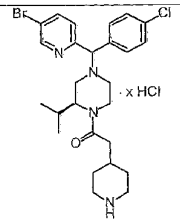
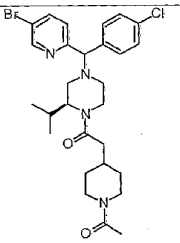
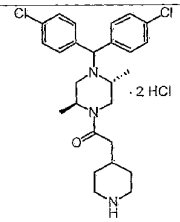
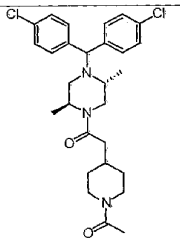
581			FABMS: MH^+ = 546; mp = 81-84°C
582			FABMS: MH^+ = 544; mp = 75-79°C
583			FABMS: MH^+ = 512; mp = 59-62°C

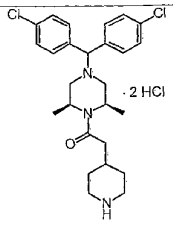
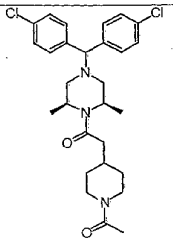
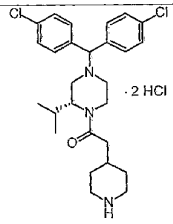
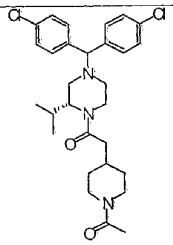
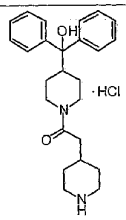
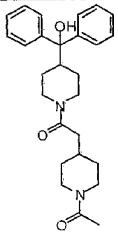
584			LCMS: MH^+ = 516; mp = 60-66°C
585			LCMS: MH^+ = 498; mp = 68-71°C
586			FABMS: MH^+ = 488; mp = 76-81°C

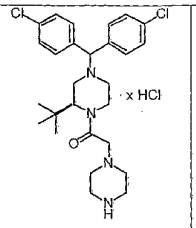
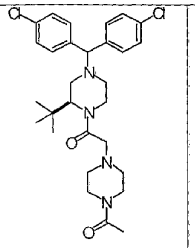
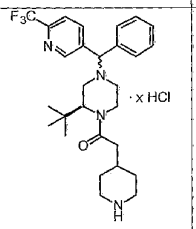
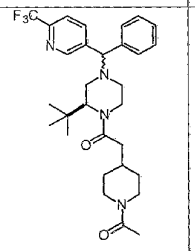
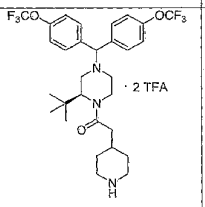
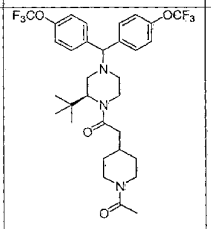
587	 · 2 HCl		LCMS: MH^+ = 497; mp = 75-83°C
588	 · 2 HCl		LCMS: MH^+ = 497; mp = 74-79°C
594	 · 2 HCl		LCMS: MH^+ = 510; mp = 69-72°C

595			LCMS: MH^+ = 510; mp = 56-62°C
596			LCMS: MH^+ = 560; mp = 62-75°C
597			LCMS: MH^+ = 560; mp = 59-71°C

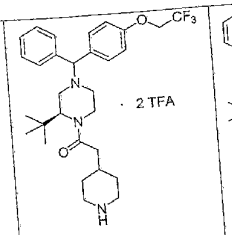
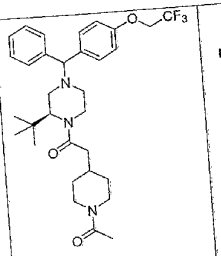
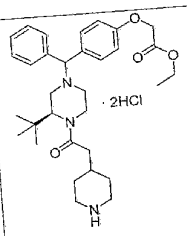
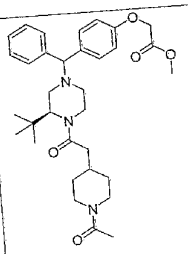
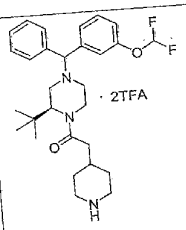
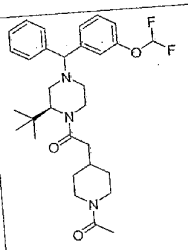
598			LCMS: MH^+ = 544; mp = 83-88°C
599			LCMS: MH^+ = 544; mp = 77-80°C
600			LCMS: MH^+ = 546; mp = 89-95°C.

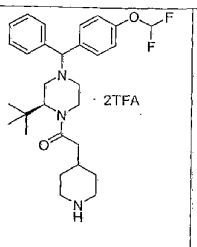
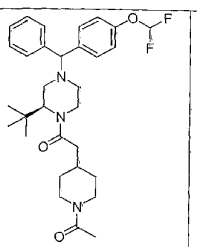
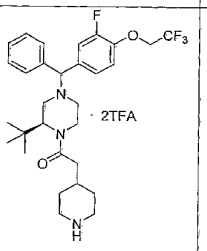
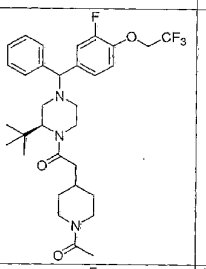
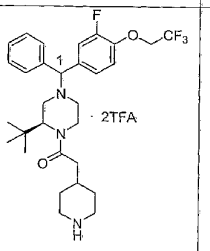
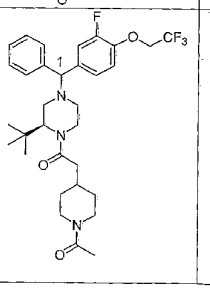
601	 · 2 HCl		LCMS: MH^+ = 544; mp = 69-70°C.
602	 · x HCl		LCMS: MH^+ = 575; mp = 73-91°C.
603	 · 2 HCl		LCMS: MH^+ = 516; mp = 69-84°C.

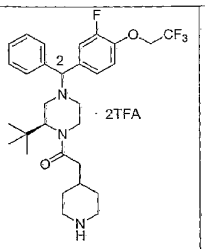
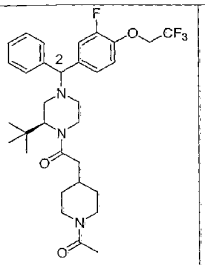
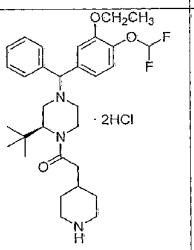
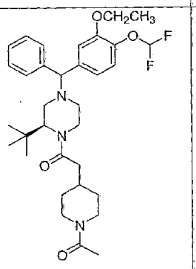
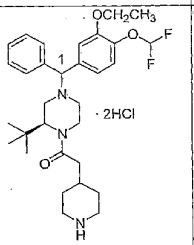
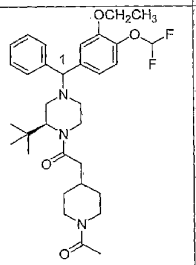
604			LCMS: MH^+ = 516; mp = 62-81°C.
605			LCMS: MH^+ = 530; mp = 75-82°C
606			LCMS: MH^+ = 435; mp = 76-79°C

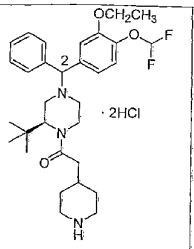
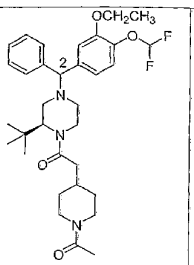
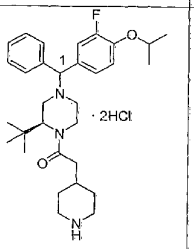
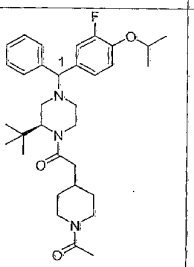
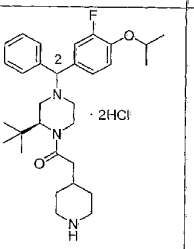
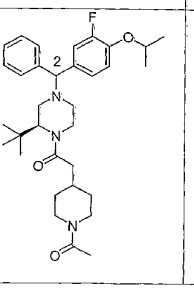
607			LCMS: MH^+ = 545; mp = 97-101°C
608			LCMS: MH^+ = 545; mp = 65-68°C
608.1			LCMS: MH^+ = 645; mp = 66-72°C

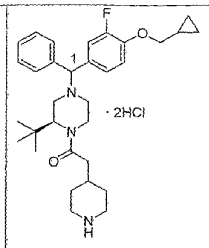
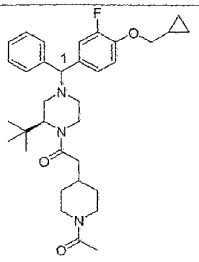
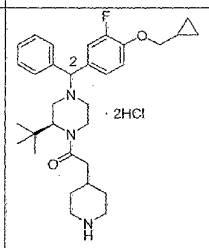
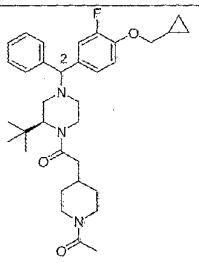
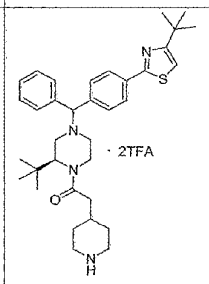
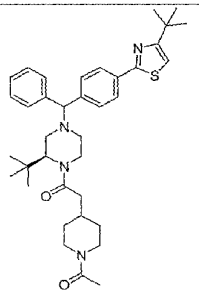
202

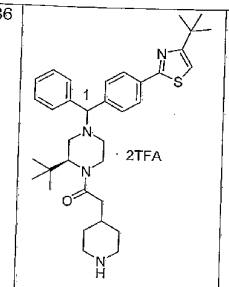
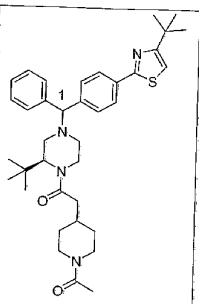
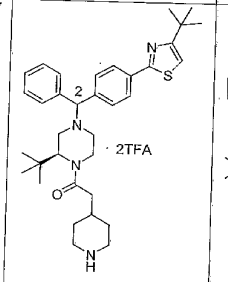
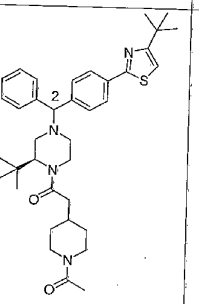
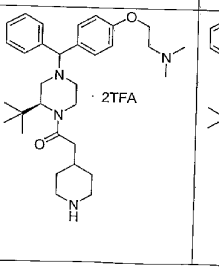
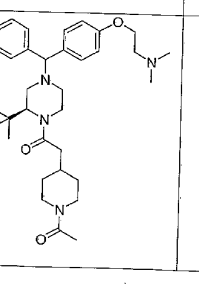
608.2	 · 2 TFA		LCMS: MH^+ = 574; mp = 87-92°C
608.21	 · 2HCl		LCMS: MH^+ = 564; mp = 65-69°C
608.22	 · 2TFA		LCMS: MH^+ = 586; mp = 73-77°C

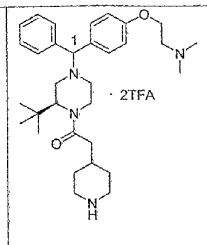
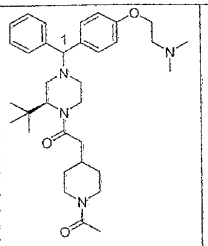
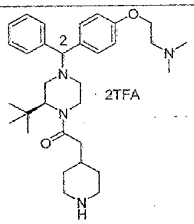
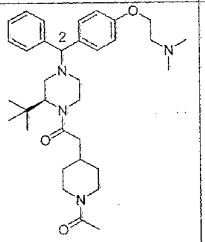
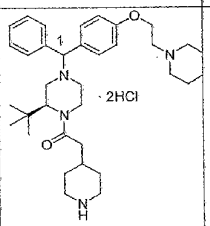
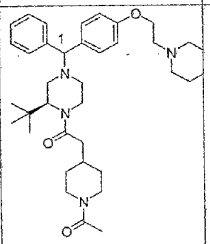
608.23			LCMS: MH^+= 542; mp = 81-84°C
608.25			LCMS: MH^+= 592; mp = 85-91°C
608.26			LCMS: MH^+= 592; mp = 74-80°C

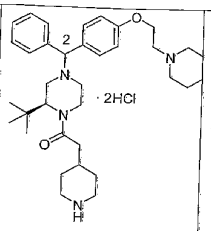
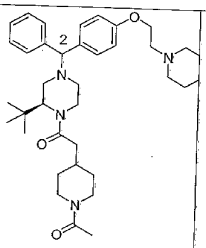
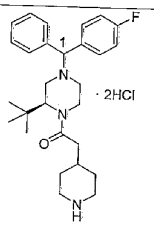
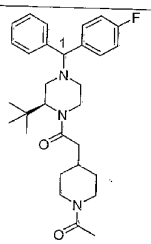
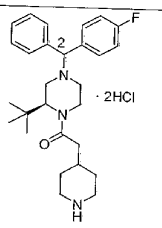
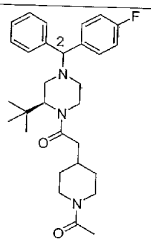
608.27			LCMS: MH^+= 586; mp = 82-85°C
608.28			LCMS: MH^+= 586; mp = 76-80°C
608.29			LCMS: MH^+= 586; mp = 48.7-49.8°C

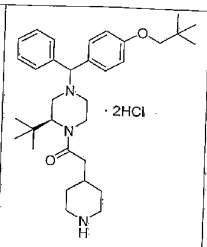
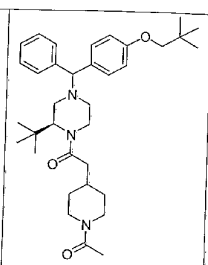
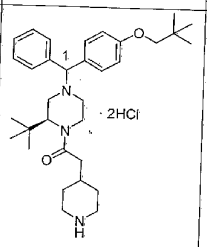
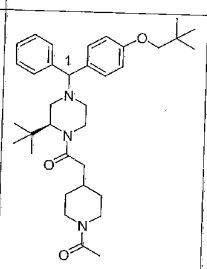
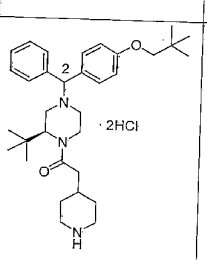
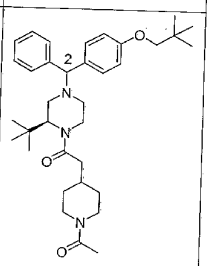
608.30			LCMS: MH^+= 586; mp = 70-73°C
608.31			LCMS: MH^+= 552; mp = 48-51°C
608.32			LCMS: MH^+= 552; mp = 75-79°C

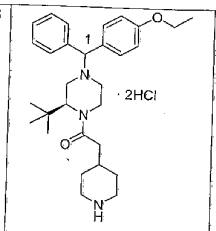
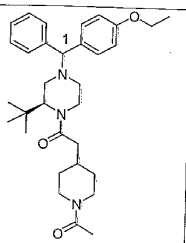
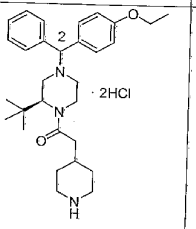
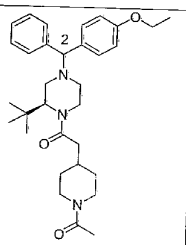
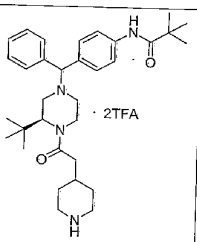
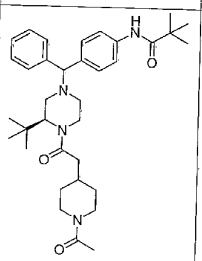
608.33			LCMS: MH^+= 564; mp = 76-81°C
608.34			LCMS: MH^+= 564; mp = 75-78°C
608.35			LCMS: MH^+= 615; mp = 97-104°C

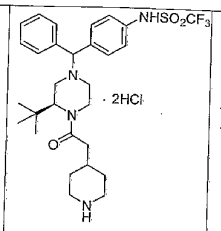
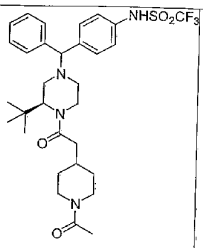
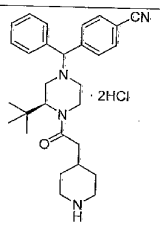
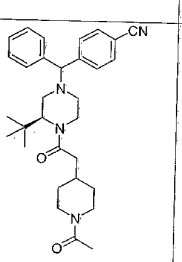
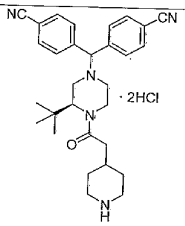
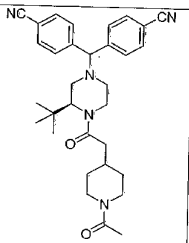
608.36			LCMS: MH^+= 615; mp = 105-110°C
608.37			LCMS: MH^+= 615; mp = 100-106°C
608.38			LCMS: MH^+= 563; mp = 70-73°C

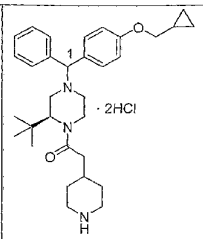
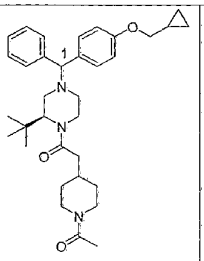
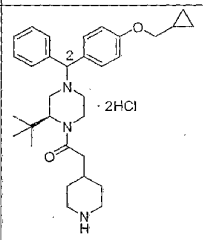
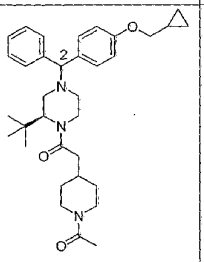
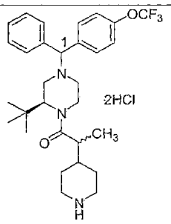
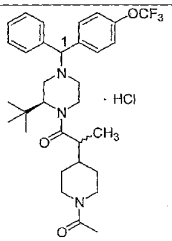
608.39	 · 2TFA		LCMS: MH^+= 563; mp = 64-66°C
608.40	 · 2TFA		LCMS: MH^+= 563; mp = 71-73°C
608.41	 · 2HCl		LCMS: MH^+= 603; mp = 58-63°C

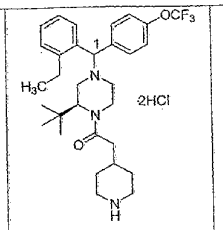
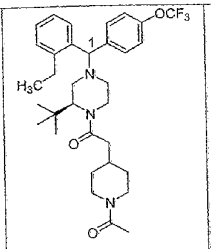
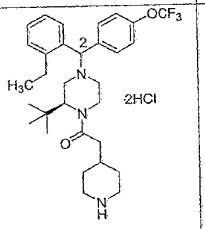
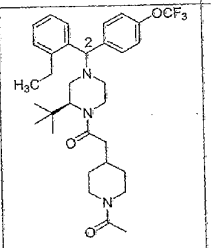
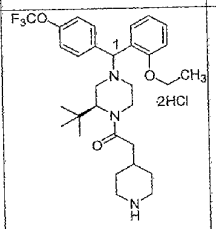
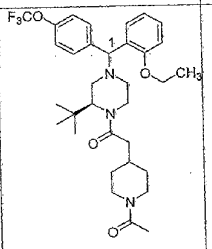
608.42			LCMS: MH^+= 603; mp = 83-86°C
608.43			LCMS: MH^+= 494; mp = 64-67°C
608.44			LCMS: MH^+= 494; mp = 78-81°C

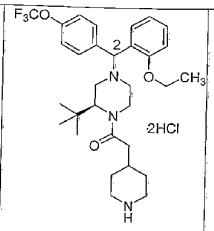
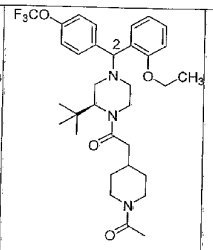
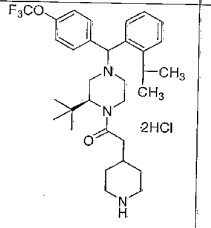
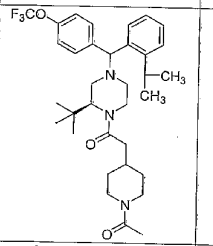
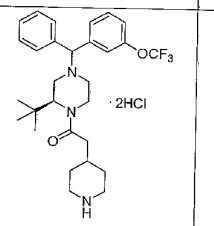
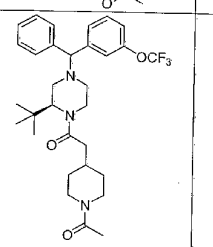
608.45			LCMS: MH^+= 562; mp = 57-60°C
608.46			LCMS: MH^+= 562; mp = 89-91°C
608.47			LCMS: MH^+= 562; mp = 78-82°C

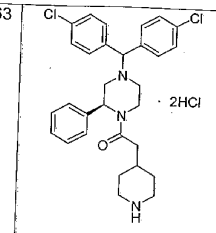
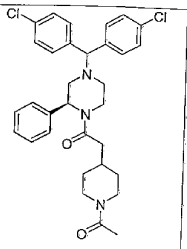
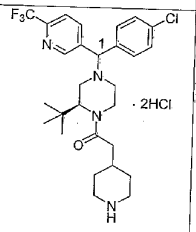
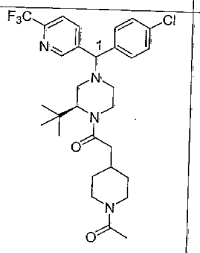
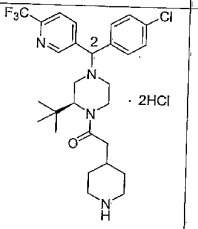
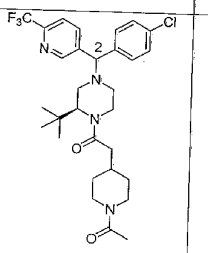
608.48			LCMS: MH^+= 520; mp = 50-52°C
608.49			LCMS: MH^+= 520; mp = 42-44°C
609.50			LCMS: MH^+=575; mp=131-135°C

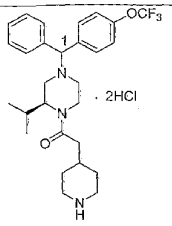
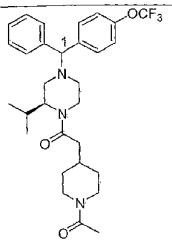
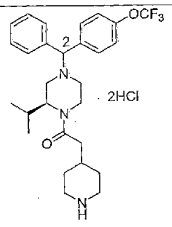
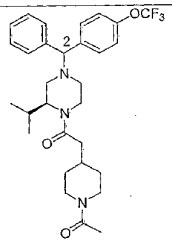
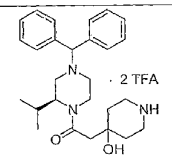
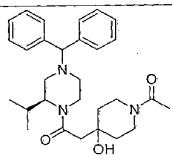
609.51			LCMS: MH^+=623; mp=73-84°C
609.52			LCMS: MH^+=501; mp=88-90°C
609.53			LCMS: MH^+=526; mp=110-112°C

609.54			LCMS: MH^+=546 mp=100-104°C
609.55			LCMS: MH^+=546; mp=85-87°C
609.56			LCMS: MH^+=574; mp=63-70°C

609.57			LCMS: MH^+=588; mp=67-75°C
609.58			LCMS: MH^+=588; mp=66-88°C
609.59			LCMS: MH^+=604; mp=53-71°C

609.60			LCMS: MH^+=604; mp=55-72°C
609.61			LCMS: MH^+=602
609.62			LCMS: MH^+=560; mp=65-68°C

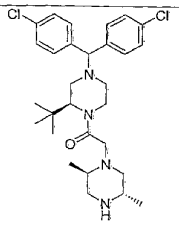
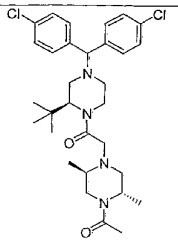
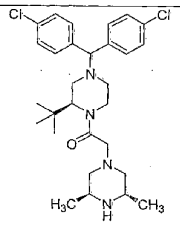
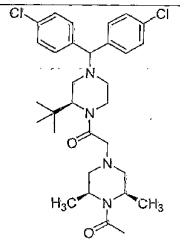
609.63			LCMS: MH^+=565; mp=45-48°C
609.64			LCMS: MH^+=579; mp=101-104°C
609.65			LCMS: MH^+=579 mp=96-101°C

609.66			LCMS: MH^+=546; mp=69-74°C
609.67			LCMS: MH^+=546; mp=65-69°C
609.68			LCMS: MH^+=478; mp=63-68°C

EXAMPLES 609.69 AND 609.70

By essentially the same procedure set forth in Example 559, using the compounds shown in Column 2 of Table 15.1, the products shown in Column 3 of Table 15.1 (CMPD) were prepared.

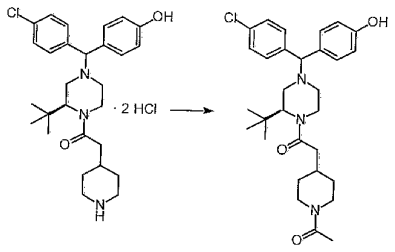
TABLE 15.1

Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
609.69			LCMS: MH^+=573; mp=50-85 °C
609.70			LCMS: MH^+=573; mp=90-97 °C

5

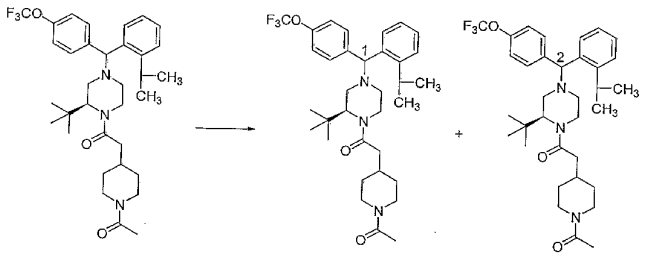
EXAMPLE 609

219



The product from Preparative Example 238 (0.20 g, 0.41 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) was treated with Ac_2O (0.038 mL, 1.0 eq) and TEA (0.057 mL, 1.0 eq.) and the resulting solution stirred at room temperature 5 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combine organics were purified by flash chromatography using a 2.5% to 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 solution as eluent to give the diacetate (0.12 g, 50% yield). This product was dissolved in MeOH (5.0 mL) and treated with 1N NaOH. The resulting solution was stirred at room temperature 5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude residue purified by preparative thin layer chromatography (TLC) using a 5% (10% NH_4OH in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.053 g, 53% yield). LCMS: MH^+ = 526; mp = 132-137°C.

EXAMPLE 609.71 and 609.72

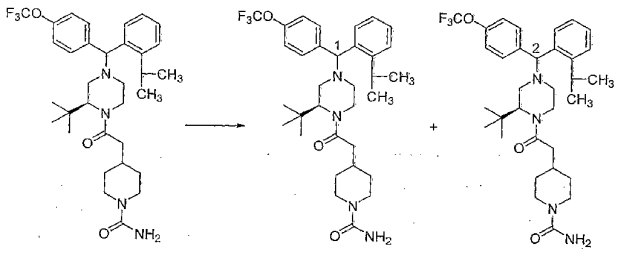


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the compound from Example 609.60 using preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA mix with 0.1% DEA as eluent:

Example 609.61 (first eluting isomer-1): LCMS: MH+=602.

Example 609.62 (second eluting isomer-2): LCMS: MH+=602.

EXAMPLES 609.73 and 609.74

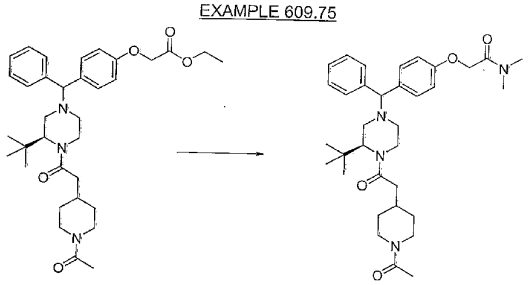


The above compounds were prepared through the separation of diastereomers of the compound from Example 609.60 using preparative HPLC with a CHIRALPAK AD column using a 95 : 5 hexanes : IPA mix with 0.1% DEA as eluent:

Example 609.63 (first eluting isomer-1): LCMS: MH+=603.

Example 609.64 (second eluting isomer-2): LCMS: MH+=603.

EXAMPLE 609.75



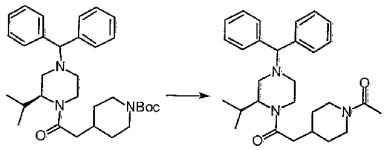
A solution of the compound from Example 608.21 (0.053 g, 0.09 mmol) was stirred in MeOH (1.0 mL) and 1N NaOH (0.1 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (1 mL) and HOBt (0.010 g), dimethylamine hydrochloride (0.015 g), DEC (0.015 g) and TEA (0.06 mL) were added and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dired over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 10% (10%NH_4OH in MeOH solution) in CH_2Cl_2 as eluent (0.019 g, 54% yield): LCMS: MH^+=577; mp=64-68°C.

EXAMPLE 610

The product from Example 609 (0.05 g, 0.10 mmol) in acetone (2.0 mL) was treated with MeI (0.01 mL, 1.1 eq.) and K_2CO_3 (0.066 g, 5 eq.) and the resulting solution stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography using a 5% (10% NH_4OH in MeOH) in CH_2Cl_2 solution as eluent (0.051 g, 94% yield).LCMS: MH^+ = 541;

mp = 64-66°C.

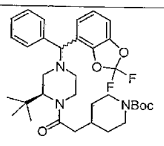
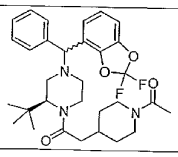
EXAMPLE 611

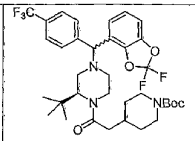
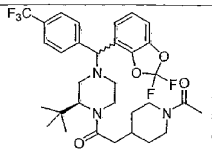
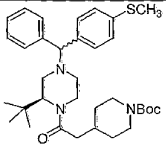
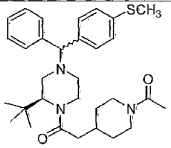
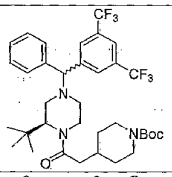
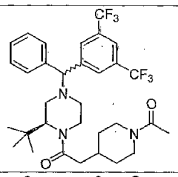
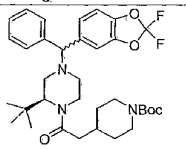
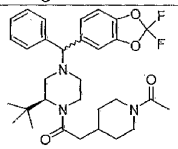
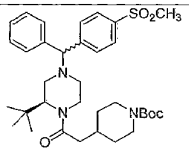
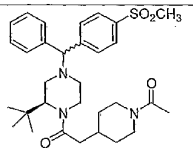


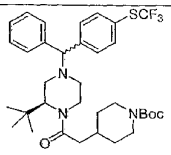
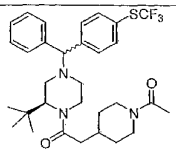
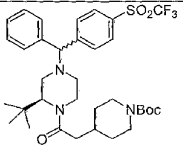
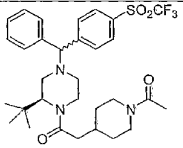
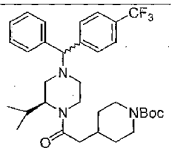
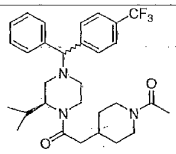
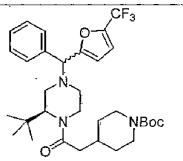
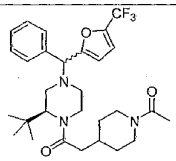
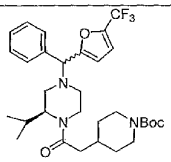
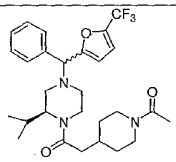
TFA (4.0 mL) was added to a solution of the product from Preparative Example 172 (2.00 g, 3.86 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (40 mL) at 0°C under N_2. The mixture was stirred at 0°C for 15 min, then 16 mL of TFA was added and the stirring was continued for another 30 min at 0°C. The mixture was poured onto solid K_2CO_3 (50 g), H_2O (200 mL) was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (4 x 30 mL). The extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. The sticky solid was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (30 mL), and Ac_2O (0.79 g, 7.7 mmol) and TEA (1.95 g, 19.3 mmol) were added. The mixture was stirred under N_2 for 24 hrs, poured into sat. $NaHCO_3$ (50 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and filtered. The residue was purified by flash chromatography using 7 % MeOH (10% NH_4OH) in CH_2Cl_2 to give 1.63 g (92 %) of a solid. LCMS: MH^+ = 462; mp = 65-71°C.

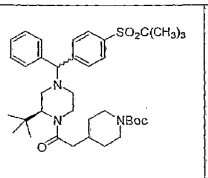
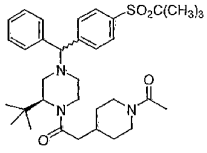
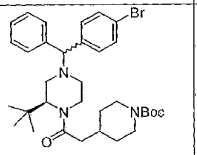
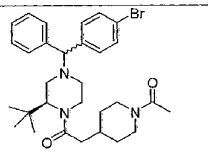
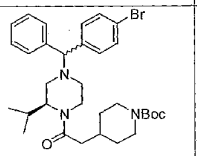
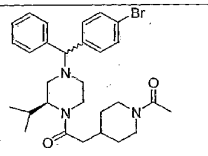
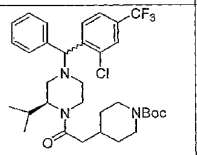
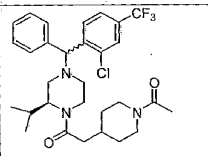
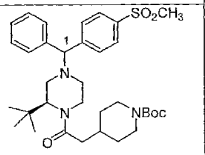
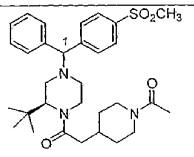
PREPARATIVE EXAMPLES 611.1-611.24

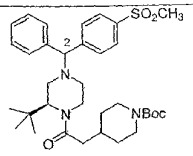
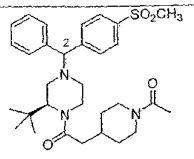
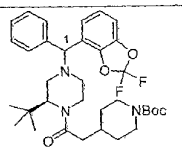
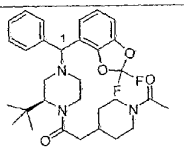
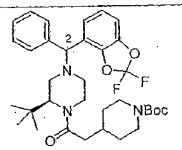
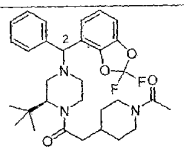
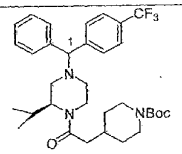
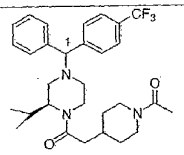
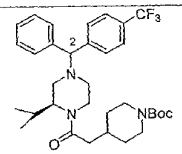
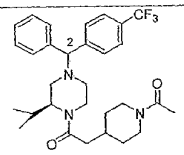
By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 611, using the starting materials in column 2, the products given in column 3 were prepared:

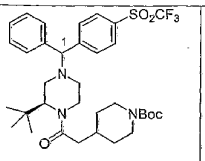
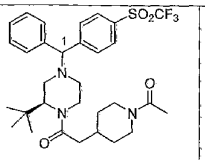
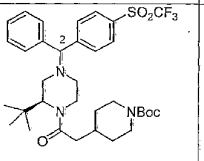
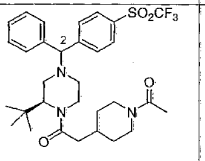
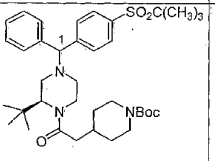
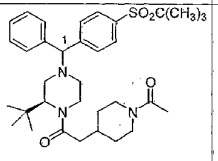
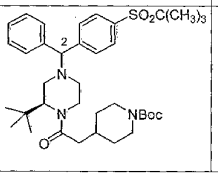
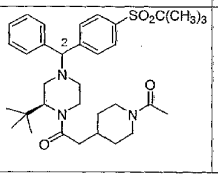
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
611.1			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 78-85°C.

611.2			LCMS: MH^+ = 624 Mp = 80-85°C
611.3			LCMS: MH^+ = 522 Mp = 78-85°C
611.4			LCMS: MH^+ = 612 Mp = 70-76°C
611.5			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 76-83°C
611.6			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 90-104°C

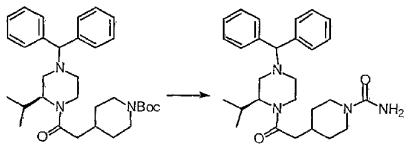
611.7			LCMS: MH^+ = 576 Mp = 64-70°C
611.8			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-89°C
611.9			
611.10			LCMS: MH^+ = 534 Mp = 58-61°C
611.11			LCMS: MH^+ = Mp = 69-75°C

611.12			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 108-117°C
611.13			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 69-76°C
611.14			LCMS: MH^+ = 542 Mp = 82-88°C
611.15			LCMS: MH^+ = 564 Mp = 71-77°C
611.16			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 95-98°C

611.17			LCMS: MH^+ = 554 Mp = 93-96°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 65-67°C
611.18			LCMS: MH^+ = 556 Mp = 70-72°C
611.19			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 73-76°C
611.20			LCMS: MH^+ = 530 Mp = 74-77°C

611.21			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 84-87°C
611.22			LCMS: MH^+ = 608 Mp = 91-94°C
611.23			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 92-96°C
611.24			LCMS: MH^+ = 596 Mp = 107-110°C

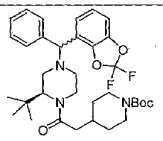
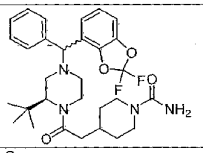
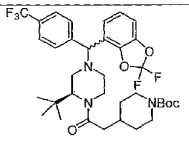
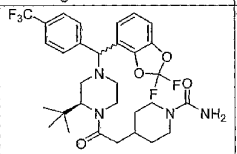
EXAMPLE 612

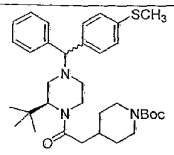
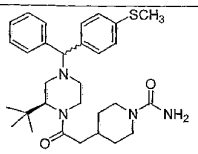
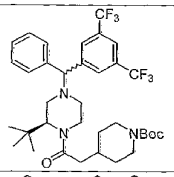
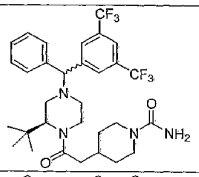
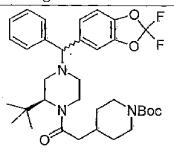
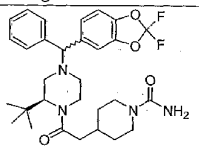
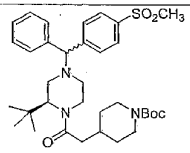
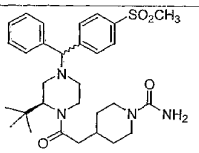
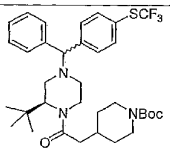
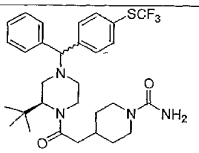


TFA (4.0 mL) was added to a solution of the product from Preparative Example 172 (2.00 g, 3.86 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (40 mL) at 0°C under N_2. The mixture was stirred at 0°C for 15 min, then 16 mL of TFA was added and the stirring was continued for another 30 min at 0°C. The mixture was poured onto solid K_2CO_3 (50 g), H_2O (200 mL) was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (4 x 30 mL). The extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. The sticky solid was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (30 mL), and TEA (1.95 g, 19.3 mmol) and TMSNCO (4.44 g, 38. 6 mmol) were added. The mixture was stirred under N_2 for 3 hrs, poured into sat. $NaHCO_3$ (200 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography using 11 % MeOH (10% NH_4OH) in CH_2Cl_2 to give 1.51 g (85 %) of a solid. LCMS: MH^+ = 463; mp = 100-107°C.

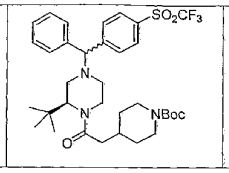
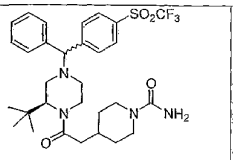
PREPARATIVE EXAMPLES 612.1 - 612.8

By essentially the same procedure set forth in Preparative Example 612, using the starting materials in column 2, the products given in column 3 were prepared:

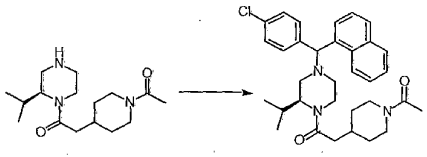
Prep. Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
612.1			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 108-114°C
612.2			LCMS: MH^+ = 625 Mp = 114-120°C

612.3			LCMS: MH^+ = 523 Mp = 105-112°C
612.4			LCMS: MH^+ = 613 Mp = 104-109°C
612.5			LCMS: MH^+ = 557 Mp = 107-113°C
612.6			LCMS: MH^+ = 555 Mp = 132-141°C
612.7			LCMS: MH^+ = 577 Mp = 98-105°C

230

612.8			LCMS: MH^+ = 609 Mp = 110-115°C

EXAMPLE 613

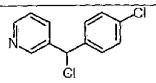
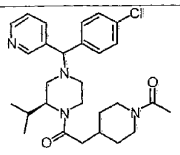
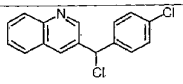
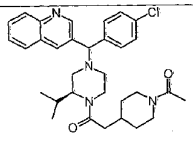
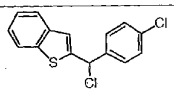
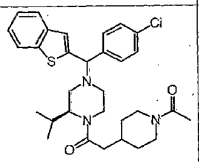
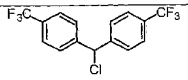
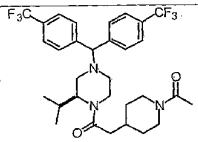
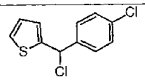
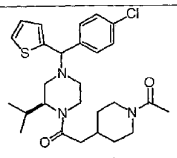


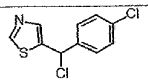
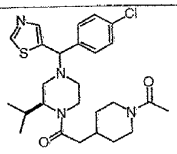
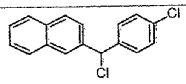
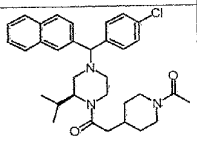
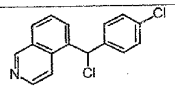
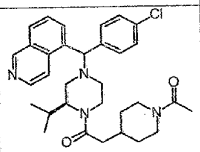
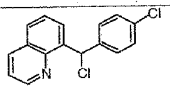
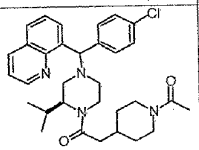
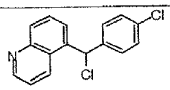
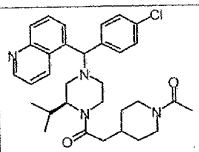
A mixture of the product from Preparative Example 239 (30 mg, 0.10 mmol), the product from Preparative Example 76 (30 mg, 0.11 mmol), NaI (15 mg, 0.10 mmol), and K_2CO_3 (60 mg, 0.45 mmol) in anhydrous CH_3CN (1 mL) was stirred and refluxed under N_2 for 24 hrs. The mixture was poured into 5 % K_2CO_3 (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, the solvent was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography using 3 % MeOH (10% NH_4OH) in CH_2Cl_2 to give 36 mg (66 %) of a solid. LCMS: MH^+ = 546; mp = 113-120°C.

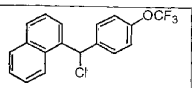
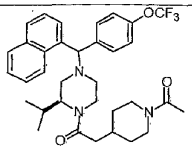
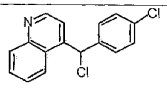
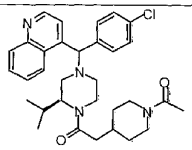
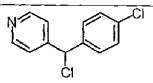
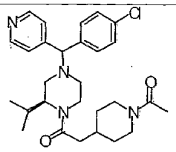
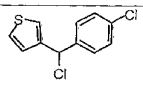
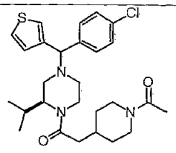
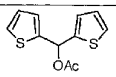
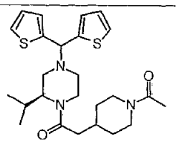
EXAMPLES 614-628

By essentially the same procedure set forth in Example 613, using the chlorides in Column 2 of Table 16, the products in Column 3, Table 16 (CMPD) were prepared.

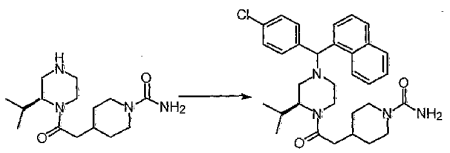
TABLE 16

Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
614			LCMS: MH^+ = 497
615			LCMS: MH^+ = 546; mp = 110-115°C.
616			LCMS: MH^+ = 552; mp = 95-100°C.
617			LCMS: MH^+ = 598; mp = 95-100°C.
618			LCMS: MH^+ = 502.

619			LCMS: MH^+ = 503; mp = 82-87°C.
620			LCMS: MH^+ = 546; mp = 105-109°C.
621			LCMS: MH^+ = 547; mp = 115-121°C.
622			LCMS: MH^+ = 547; mp = 103-109°C.
623			LCMS: MH^+ = 547; mp = 111-117°C.

624			LCMS: MH^+ = 596; mp = 95-101°C.
625			LCMS: MH^+ = 547; mp = 116-122°C.
626			LCMS: MH^+ = 497.
627			LCMS: MH^+ = 502; mp = 77-85°C.
628			LCMS: MH^+ = 474; mp = 50-56°C.

EXAMPLE 629

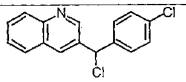
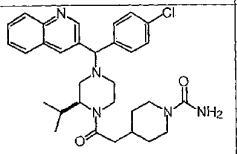


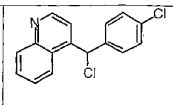
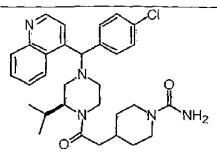
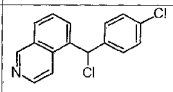
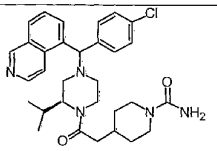
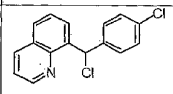
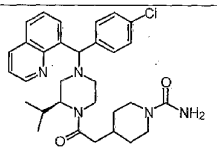
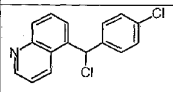
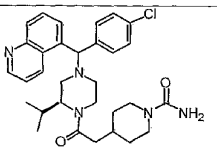
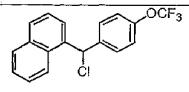
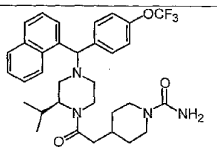
A mixture of the product from Preparative Example 240 (30 mg, 0.10 mmol), the product from Preparative Example 76 (30 mg, 0.11 mmol), NaI (15 mg, 0.10 mmol), and K_2CO_3 (60 mg, 0.45 mmol) in anhydrous CH_3CN (1 mL) was stirred and refluxed under N_2 for 24 hrs. The mixture was poured into 5% K_2CO_3 (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, the solvent was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography using 11 % MeOH (10% NH_4OH) in CH_2Cl_2 to give 27 mg (49 %) of a solid. LCMS: MH^+ = 547; mp = 128-138°C.

EXAMPLES 630-635

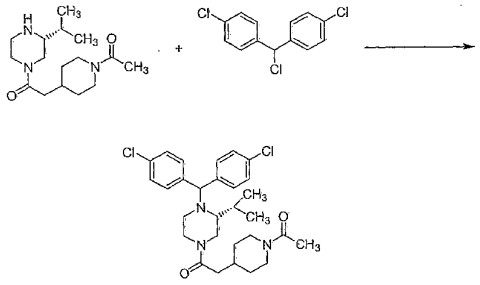
By essentially the same procedure set forth in Example 629, using the chlorides in column 2 of Table 17, the products in column 3, Table 17 (CMPD) were prepared.

TABLE 17

Ex.	Column 2	Column 3	CMPD
630			LCMS: MH^+ = 548; mp = 141-145°C.

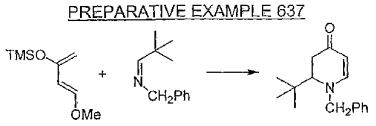
631			LCMS: MH^+ = 548; mp = 127-135°C.
632			LCMS: MH^+ = 548; mp = 143-147°C.
633			LCMS: MH^+ = 548; mp = 136-140°C.
634			LCMS: MH^+ = 548; mp = 135-142°C.
635			LCMS: MH^+ = 597; mp = 122-128°C.

EXAMPLE 636



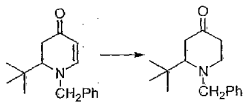
The product from Preparative Example 242 (1g) (3.39 mmoles) was dissolved in anhydrous acetonitrile (30 mL). To the stirred solution under argon, was added bis-(4-chlorophenyl)methyl chloride (1.04 g (3.39 mmoles), anhydrous potassium iodide (562mg) (3.39mmoles) and anhydrous potassium carbonate (468 mg) (3.39 mmoles) and the mixture was stirred at 25°C for 235h. The mixture was poured into dichloromethane (800 mL) and extracted with saturated aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane (300 mL) and the combined dichloromethane layers were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on a silica gel column (25X5cm) using 1.5% increasing to 6% (10% NH_4OH in methanol)-dichloromethane as the eluant to give the product (271.8mg; 15%): HRFABMS: m/z 530.2329 (MH^+), calcd for $C_{29}H_{38}Cl_2N_3O_2$ m/z 530.2341; $[\alpha]_D^{25°C}$ +33.0° (c=2.600mg/mL MeOH); δ_H ($CDCl_3$) 0.89 (3H,d, CH_3), 1.07 (3H, d, CH_3), 2.08 (3H, s, CH_3CON-), 5.22 (1H, s, Ar_2CH-) and 7.23-7.35ppm (8H, m, ArH); δ_C ($CDCl_3$) CH_3: 19.2/19.5, 20.1, 21.7; CH_2: 32.2/33.0, 32.2/33.0, 39.2/39.4, 39.2/39.4, 37.8, 41.9/42.2, 43.1/43.7; CH: 26.6/27.0, 33.2, 46.8, 60.0, 66.1, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.1/129.4, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8, 129.4/129.8; C: 133.2/133.4, 133.2/133.4, 139.4/140.6, 139.4/140.6, 169.0, 170.3/170.6.

PREPARATIVE EXAMPLE 637



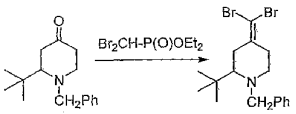
Benzylimine of pivalaldehyde (5.08 g, 29 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL), Danishefsky's diene (5.00 g, 29 mmol), then $ZnCl_2$ (0.5 M in THF, 58 mL, 29 mmol) were added under N_2. The mixture was stirred at rt for 4 hrs, poured into H_2O (500 mL), and extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with hexane: EtOAc (1:3) afforded pale yellow oil (2.68g, 38%).

PREPARATIVE EXAMPLE 638



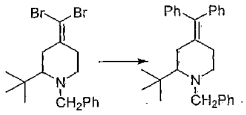
Solution of the product from Preparative Example 637 (2.50g, 10.3 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was stirred under N_2 at -78°C. L-Selectride (Aldrich), (1.0 M in THF, 10.3 mL, 10.3 mmol) was added slowly, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr, then at room temperature (rt) for 1 hr after which it was poured into H_2O (500mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with hexane: EtOAc (4:1) afforded a pale yellow solid (1.31g, 52%).

PREPARATIVE EXAMPLE 639



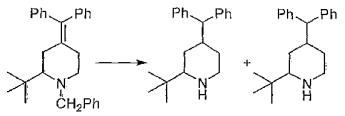
Diethyl (dibromomethyl)phosphonate (1.27 g, 4.10 mol) was dissolved under N_2 in anhydrous THF (10 mL) and the solution was cooled to -78°C. Lithium diisopropylamide (2.0 M in THF/heptane 1.70 mL, 3.4 mmol) was added and the solution was stirred at -78°C for 30 min. Solution of the product from Preparative Example 638 was in dry THF (6 mL) was added and the mixture was stirred at -78°C for 1hr, then at rt for 6 days. The mixture was poured into H_2O (250 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with hexane: EtOAc (30:1) afforded a colorless oil (388mg, 47%).

PREPARATIVE EXAMPLE 640



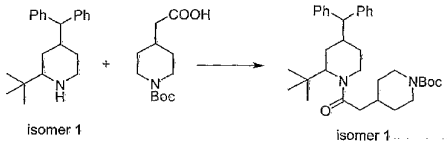
Dimethoxyethane (15 mL) and H_2O (3 mL) were added to a mixture of the product from Preparative Example 639 (388 mg, 0.97 mmol), phenylboronic acid (366 mg, 3.00 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (140 mg, 0.20 mmol), and Na_2CO_3 (1.06 g, 10.0 mmol) and the mixture was stirred and refluxed under N_2 for 24 hr. The mixture was poured into H_2O (300 mL) plus brine (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (5 x 40 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with hexane: EtOAc (30:1) afforded a pale yellow oil (208mg, 54%).

PREPARATIVE EXAMPLE 641 and 642



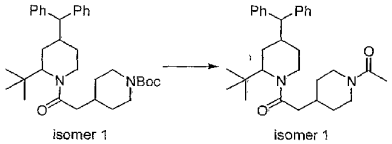
A solution of the product from Preparative Example 640 (208 mg, 0.52 mmol) in anhydrous EtOH (8 mL) and a solution of ammonium formate (756 mg, 12.0 mmol) in anhydrous MeOH (8 mL) were added under N_2 to 10% Pd/C (250 mg). The mixture was stirred at rt for 24 hr, then CH_2Cl_2 (100 mL) was added, the mixture was filtered through Celite, and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with 20:1 CH_2Cl_2: MeOH/NH_4OH (10/1) afforded 73 mg of a white solid (isomer 1=Preparative Example 641, fast eluting) and 20 mg of a colorless wax (isomer 2= Preparative Example 642, slow eluting). Both diastereomers are racemic.

PREPARATIVE EXAMPLE 643



The product shown in the reaction above was prepared using the isomer 1 product of Preparative Example 641 by the procedure that is essentially identical to that described in Preparative Example 19 and afforded a colorless wax.

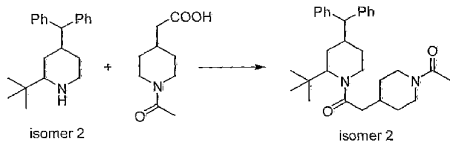
EXAMPLE 644



The product shown in the reaction above was prepared using the isomer 1 product from Preparative Example 643 by a procedure that is essentially identical to

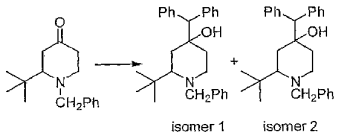
that described in Preparative Example 611 and afforded a colorless solid. LCMS: MH^+ = 475; mp = 61-65°C.

EXAMPLE 645



Acetylpiperidine acetic acid (85 mg, 0.50 mmol) was dissolved in anhydrous $PhCH_3$ (1 mL) and TEA (0.06 mL). To the solution was added pivaloyl chloride (0.05 mL) under N_2 at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. A solution of the isomer 2 product from Preparative Example 642 (18 mg, 0.058 mmol) in anhydrous $PhCH_3$ (0.5 mL) was added, followed by TEA (0.10 mL) and the mixture was stirred at rt for 4 days. The mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 15 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with 50:1 CH_2Cl_2: MeOH/NH_4OH (10/1) afforded 22 mg (79 %) of a colorless solid. LCMS: MH^+ = 475; mp = 49-54°C.

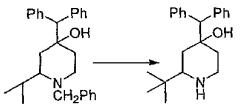
PREPARATIVE EXAMPLE 646 and 647



BuLi (2.5 M in hexanes, 3.5 mL, 8.75 mmol) was added under N_2 to a solution of diphenylmethane (1.68 g, 10.0 mmol) in anhydrous Et_2O (25 mL). The solution was

refluxed for 16 hr, cooled to rt, then a solution of the product from Preparative Example 638 (490 mg, 2.0 mmol) in Et_2O (5 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 6 hr. The mixture was poured into H_2O plus brine and extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel afforded two colorless solids: first (isomer 1= Preparative Example 646 177 mg, 21%) eluted with 15:1 CH_2Cl_2:EtOAc, second (isomer 2 = Preparative Example 647, 250 mg, 30%) eluted with 3:1 CH_2Cl_2:EtOAc.

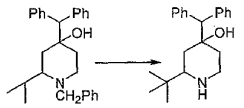
PREPARATIVE EXAMPLE 648



isomer 1 isomer 1

Anhydrous EtOH (3 mL) was added under N_2 to a mixture of the isomer 1 product from Preparative Example 646 (90 mg, 0.22 mmol), 10 % Pd/C (40 mg) and ammonium formate (200 mg, 3.2 mmol). The mixture was stirred and refluxed for 6 hr, then CH_2Cl_2 (30 mL) was added and the mixture was filtered through Celite. The solvent was evaporated and the residue was purified by chromatography on silicagel with 20:1 CH_2Cl_2: MeOH/NH_4OH (10/1). A white solid was obtained in an amount of 48 mg (69%).

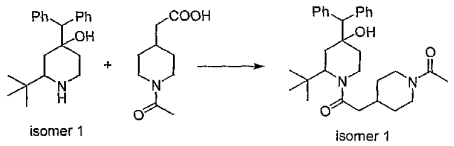
PREPARATIVE EXAMPLE 649



isomer 2 isomer 2

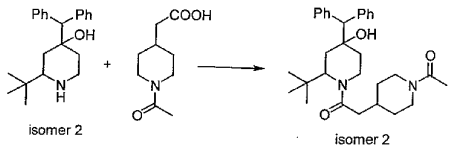
The product shown in the reaction above was prepared using the isomer 2 product of Preparative Example 647 by a procedure that is essentially identical to that described in Preparative Example 648 and afforded a colorless wax.

EXAMPLE 650



Acetylpiperidine acetic acid (85 mg, 0.50 mmol) was dissolved in anhydrous $PhCH_3$ (1 mL) and TEA (0.10 mL). To the solution was added pivaloyl chloride (0.05 mL) under N_2 at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. A solution of the product from Preparative Example 648 (40 mg, 0.124 mmol) in anhydrous $PhCH_3$ (1.0 mL) was added, followed by TEA (0.30 mL) and the mixture was stirred at rt for 3 days. The mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 15 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. The residue was dissolved in MeOH (5 mL), H_2O (0.5 mL) was added, then KOH (250 mg) and the mixture was stirred at rt for 4 hr. The mixture was poured into saturated aqueous $NaHCO_3$ (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 15 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. Chromatography on silicagel with 30:1 CH_2Cl_2: MeOH/NH_4OH (10/1) afforded 31 mg (51 %) of white solid. LCMS: MH^+ = 491; mp = 100-106°C.

EXAMPLE 651

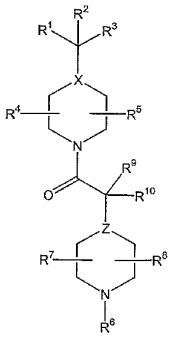


isomer 2 isomer 2

The product shown in the reaction above was prepared using the isomer 2 product of Preparative Example 649 by the procedure that is essentially identical to that described in Example 650 above and afforded a white solid. LCMS: MH^+ = 491; mp = 108-115°C.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula (I):



(I)

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or of said prodrug wherein,

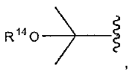
R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

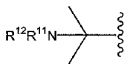
a) halogen;
b) $-OCF_3$ or $-OCHF_2$;
c) $-CF_3$;
d) -CN;
e) alkyl or R^{18}-alkyl;
f) heteroalkyl or R^{16}-heteroalkyl;
g) aryl or R^{18}-aryl;
h) heteroaryl or R^{18}-heteroaryl;
i) arylalkyl or R^{18}-arylakyl;
j) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;
k) hydroxy;

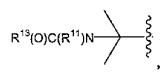
l) alkoxy;
m) aryloxy;
n) $-SO_2$-alkyl;
o) $-NR^{11}R^{12}$;
p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$,
q) methylenedioxy;
r) difluoromethylenedioxy;
s) trifluoroalkoxy;
t) $-SCH_3$ or $-SCF_3$; and
u) $-SO_2CF_3$ or $-NHSO_2CF_3$;

R^3 is H, -OH, alkoxy or alkyl, provided that when X is N, R^3 is not -OH or alkoxy;

R^4, R^5, R^7 and R^8 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, -OH, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{13}$, alkyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl,



,


and


, provided that when Z and/or X is N, then R^4, R^5, R^7 and R^8 are each not -OH, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$ or $-N(R^{11})C(O)R^{13}$;

R^6 is selected from the group consisting of $-C(O)R^{15}$ and $-SO_2R^{15}$;

R^9 and R^{10} are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, F, $-CF_3$, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, $-NR^{11}R^{12}$ and $-N(R^{11})C(O)R^{13}$, provided that when Z is N, then R^9 and R^{10} are each not F, hydroxy, alkoxy, aryloxy, $-NR^{11}R^{12}$ or $-N(R^{11})C(O)R^{13}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{12} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{13} is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy and aryloxy;

R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{15} is selected from the group consisting of $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{16}$, alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl and heteroarylalkyl, each optionally substituted with R^{18};

R^{16} and R^{17} are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl and heteroaryl, each optionally substituted with R^{18};

R^{18} is one to four substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxy carbonyl, carboxy, carboxyalkyl, carboxamide, mercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfonyl, sulfonamido, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl and heteroaryl; and

X and Z are the same or different and are independently selected from the group consisting of C and N.

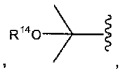
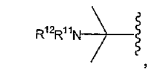
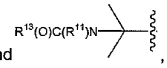
2. The compound of claim 1 wherein:

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$;
c) $-CF_3$;
d) -CN;
e) (C1-C20)alkyl or R^{18}-(C1-C20) alkyl;
f) heteroalkyl or R^{18}-heteroalkyl;
g) aryl or R^{18}-aryl;
h) heteroaryl or R^{18}-heteroaryl;
i) arylalkyl or R^{18}-arylalkyl;
j) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;
k) hydroxy;
l) alkoxy;
m) aryloxy;
n) $-SO_2$-alkyl;
o) $-NR^{11}R^{12}$;
p) $-N(R^{11})C(O)R^{13}$,
q) methylenedioxy;
r) difluoromethylenedioxy;
s) trifluoroalkoxy;

t) $-SCH_3$; and

u) $-SO_2CF_3$;

R^4, R^5, R^7 and R^8 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, alkyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, $-OR^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$,  ,  ,  and , provided that when Z and/or X is N then R^4, R^5, R^7 and R^8 are each not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl;

3. The compound of claim 1 wherein:

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;

b) $-OCF_3$;

c) $-CF_3$;

d). trifluoroalkoxy;

e) (C1-C6)alky or R^{18}-(C1-C6)alkyl;

f) heteroalkyl or R^{18}-heteroalkyl;

g) aryl or R^{18}-aryl;

h) arylalkyl or R^{18}-arylalkyl;

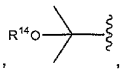
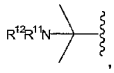
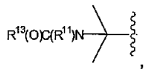
i) heteroarylalkyl or R^{18}-heteroarylalkyl;

j) alkoxy;

k) $-SO_2$-alkyl; and

l) $-SO_2CF_3$;

R^4, R^5, R^7 and $R^8$are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, alkyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, heteroaryl,

heteroarylalkyl, heteroalkyl, -OR^{14}, -$NR^{11}R^{12}$,  ,  ,  , and , provided that when Z and/or X is N then R^4, R^5, R^7 and R^8 are not -OR^{14} or -$NR^{11}R^{12}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl; and

Z is C.

4. The compound of claim 1 wherein,

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl; optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;

b) -OCF_3;

c) -CF_3;

d) alkoxy;

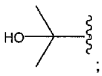
e) trifluoralkoxy;

f) (C1-C6)alkyl;

g) -SO_2-alkyl; and

h) -SO_2CF_3;

R^3 is H or -OH, provided that when X is N, R^3 is not -OH;

R^4 and R^5 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, (C1–C6)alkyl, heteroalkyl and  ;

R^7 is selected from the group consisting of H, alkyl, -OR^{14} and -$NR^{11}R^{12}$, provided that when X is N, R^7 is not -OR^{14} or -$NR^{11}R^{12}$;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{11} is selected from the group consisting of H and alkyl; and

Z is C.

5. The compound of claim 1 wherein:

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of aryl and heteroaryl; optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) halogen;
b) $-OCF_3$,
c) alkoxy;
d) trifluoroalkoxy;
e) $-CF_3$;
f) $-SO_2$-alkyl; and
g) $-SO_2CF_3$;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, heteroalkyl, and 

,

R^6 is selected from the group consisting of $-C(O)R^{15}$ and $-SO_2R^{15}$;

R^7 is selected from the group consisting of H, alkyl, $-OR^{14}$ and $-NR^{11}R^{12}$, provided that when X is N, R^7 is not $-OR^{14}$ or $-NR^{11}R^{12}$;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl;

R^{11} is H or alkyl; and

Z is C.

6. The compound of claim 1 wherein,

R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from the group consisting of phenyl and pyridyl; optionally substituted with one to six groups selected from the group consisting of:

a) Br, F or Cl;
b) $-OCF_3$;
c) $-CF_3$;
d) methoxy;
e) ethoxy;
f) cyclopropylmethoxy;

g) $-OCH_2CF_3$;

h) $-SO_2$-alkyl; and

i) $-SO_2CF_3$

R^3 is H;

R^4 and R^5 are the same or different and are independently selected from the group consisting of H, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl and heteroalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of H, OR^{11} and alkyl;

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} and R^{14} are each independently selected from the group consisting of H and alkyl;

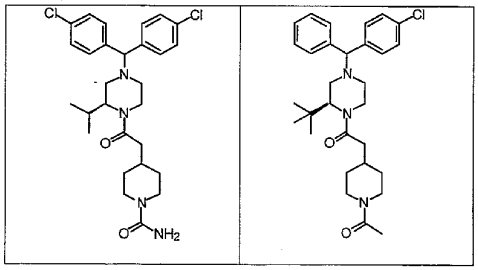
R^{13} is alkyl;

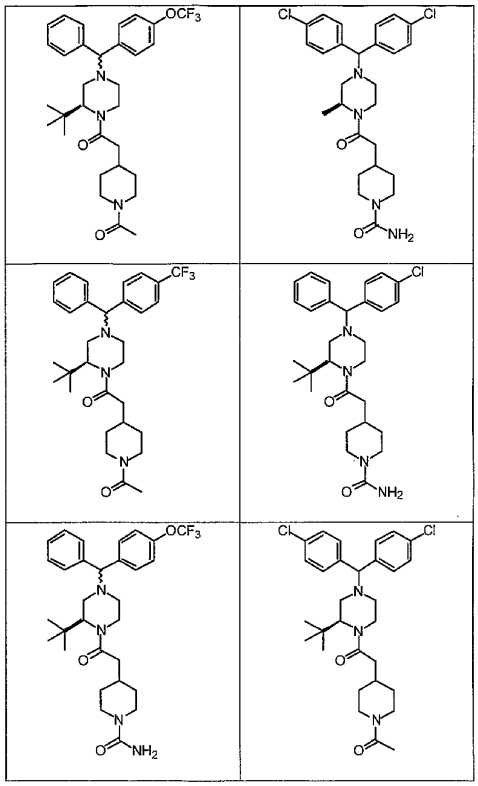
R^{15} is selected from the group consisting of $-NR^{16}R^{17}$,$-OR^{16}$ and alkyl;

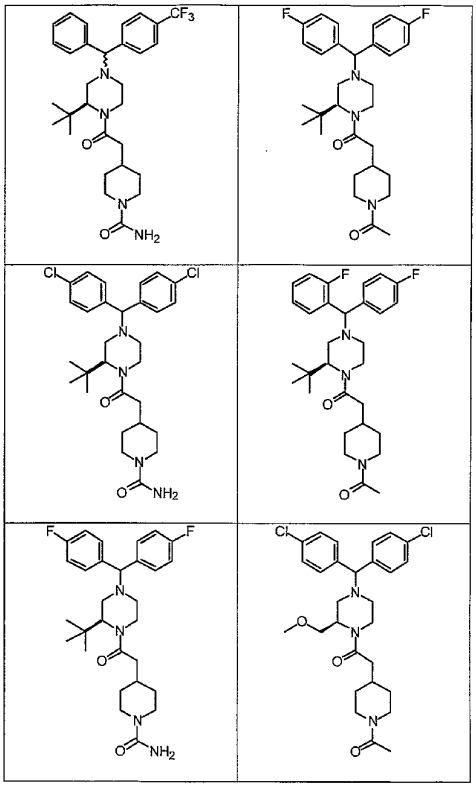
R^{16} and R^{17} are the same or different and are independently selected from the group consisting of H and alkyl, provided that when R^{15} is $-OR^{16}$, R^{16} is not H; and

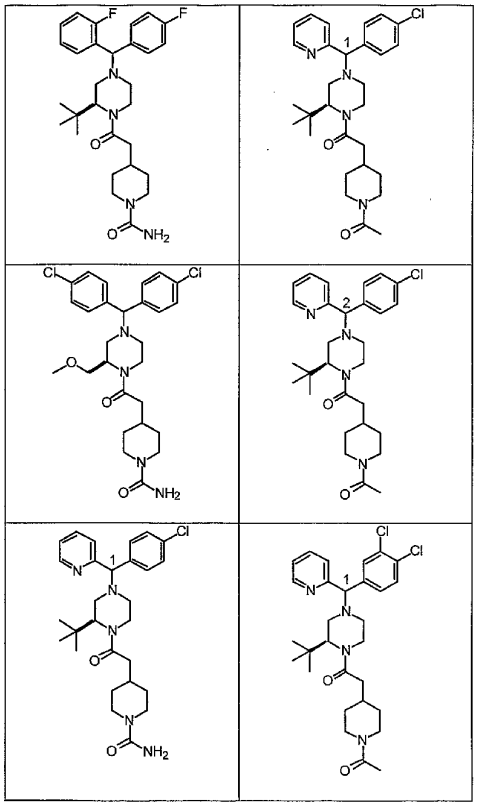
Z is C.

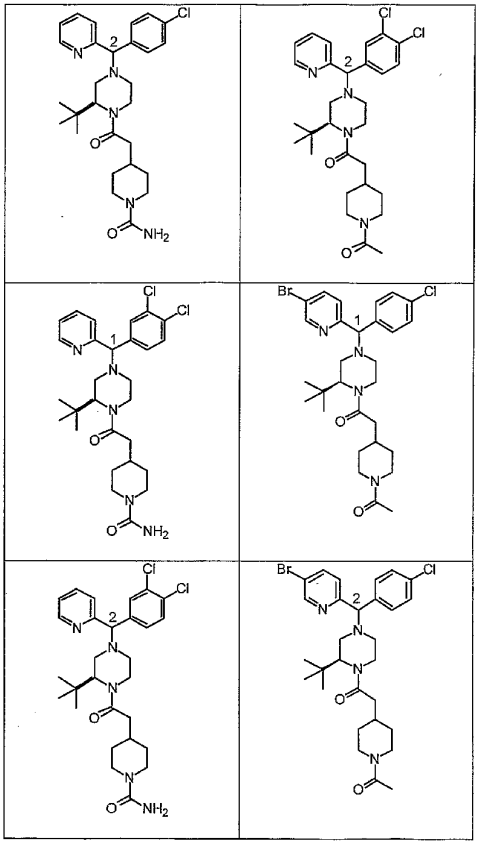
7. The compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound or of said prodrug selected from the group consisting of:

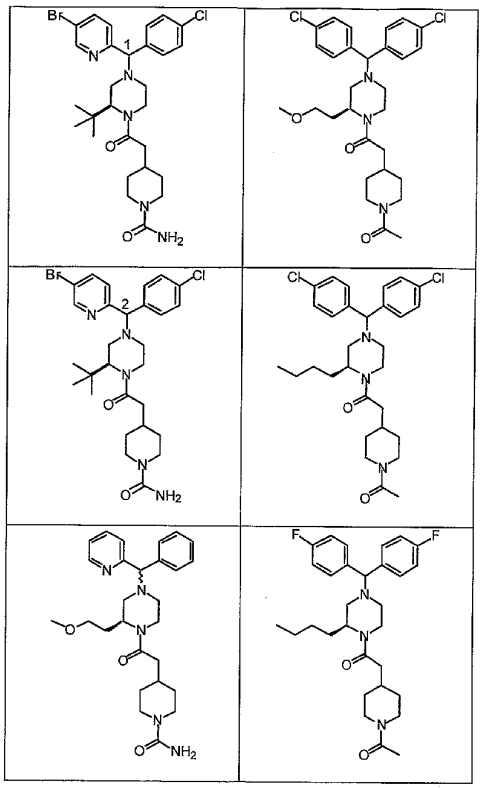


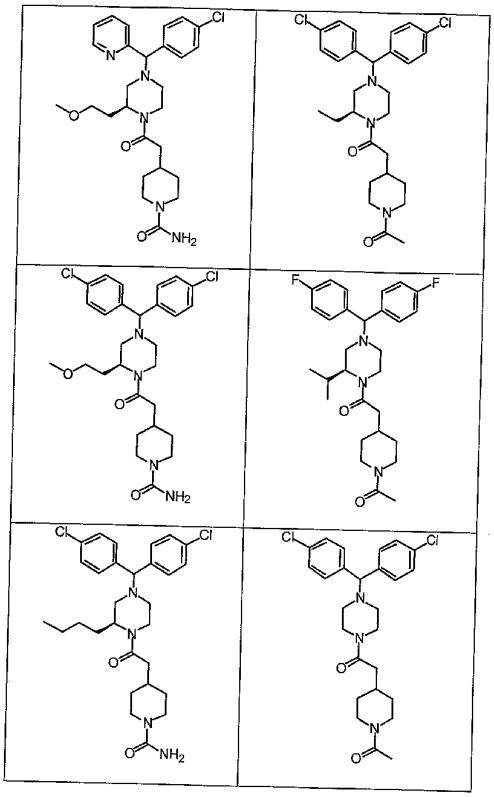


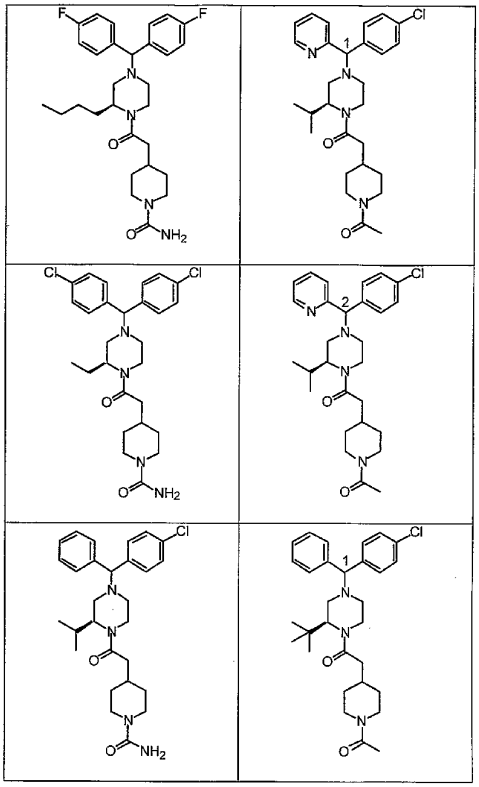


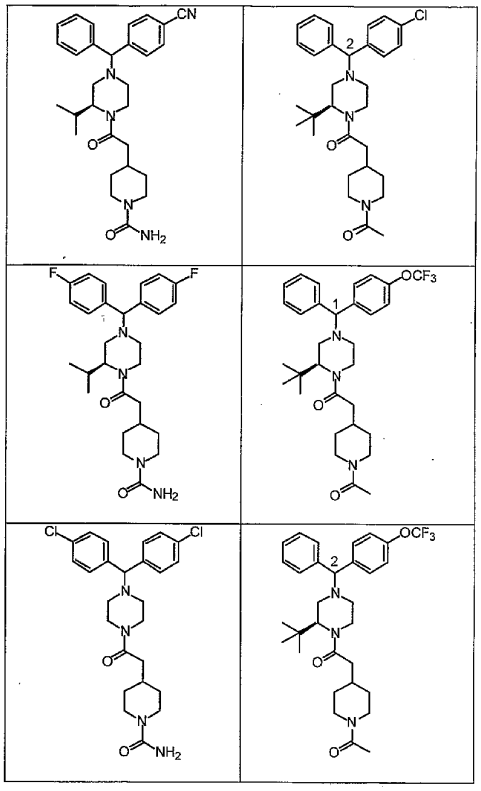


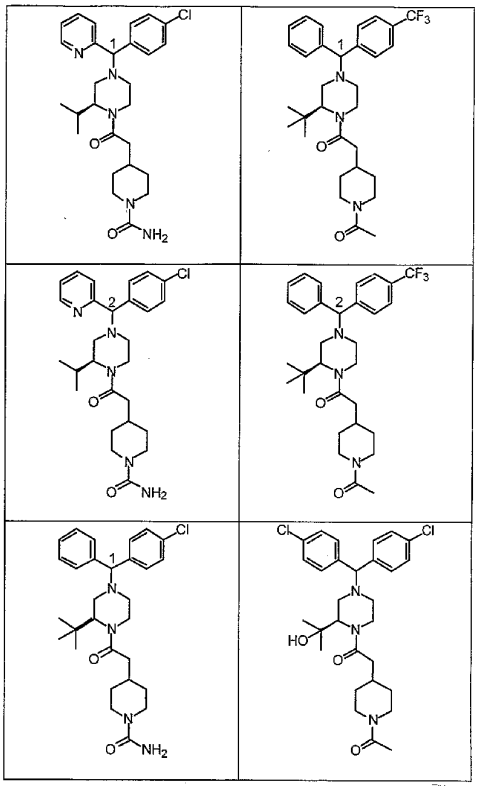


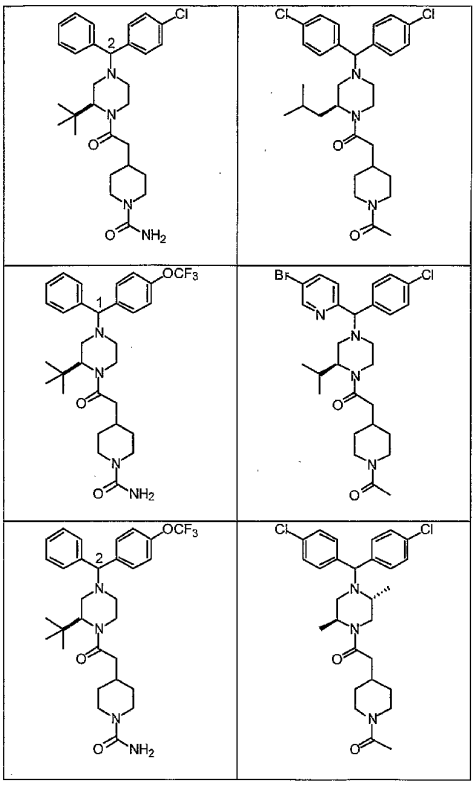

Br
Cl
1
N
N
N
O
NH2
Cl
Cl
O
O
Br
Cl
2
Cl
Cl
F
F



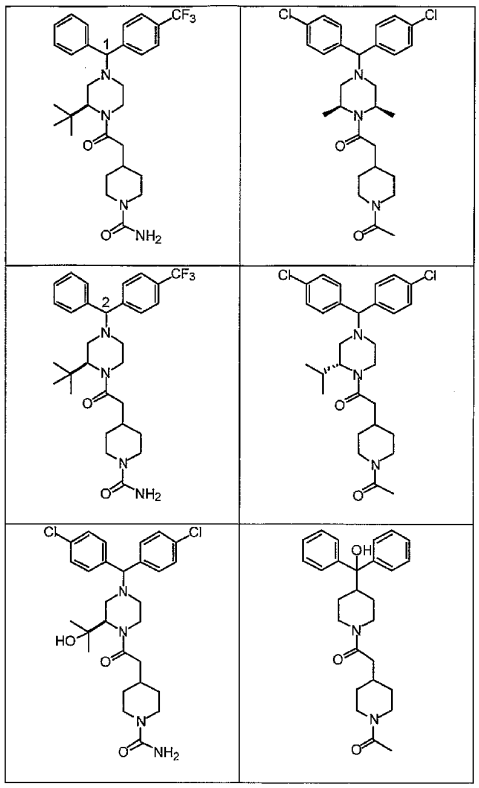

F
F
N
N
O
N
O
NH2
Cl
1
N
N
N
O
N
O
Cl
Cl
N
N
O
N
O
NH2
Cl
2
N
N
N
O
N
O
Cl
Cl
N
N
O
N
O
NH2
Cl
1
N
N
N
O
N
O

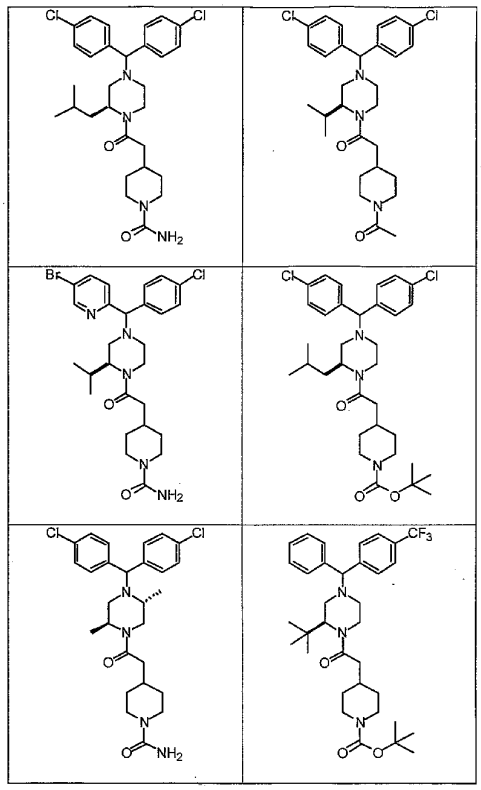

CN
Cl
2
F
F
1
OCF3
Cl
Cl
2
OCF3

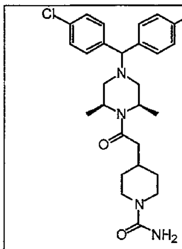
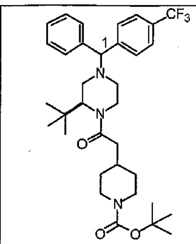
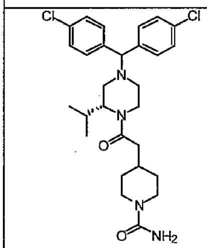
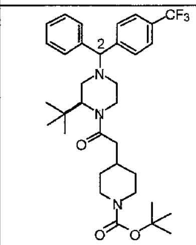
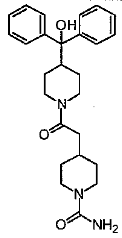
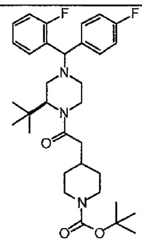


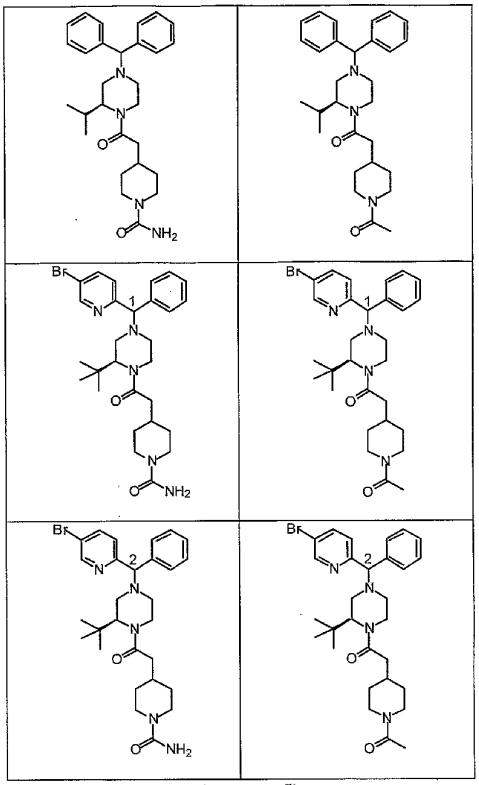


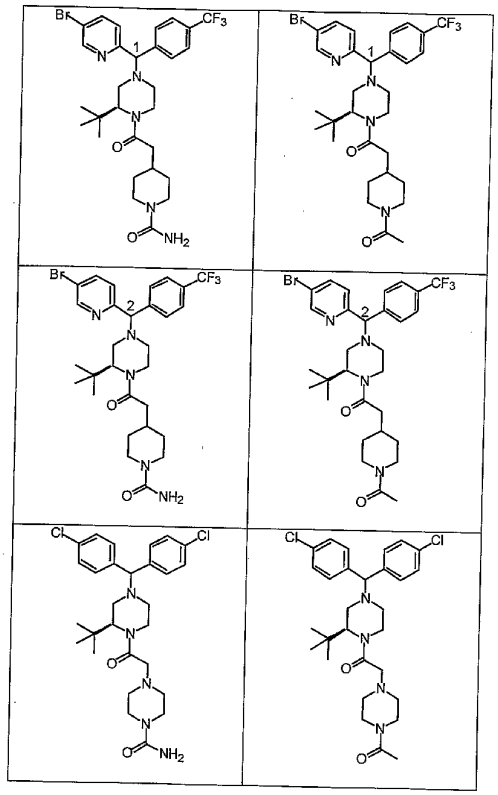
261

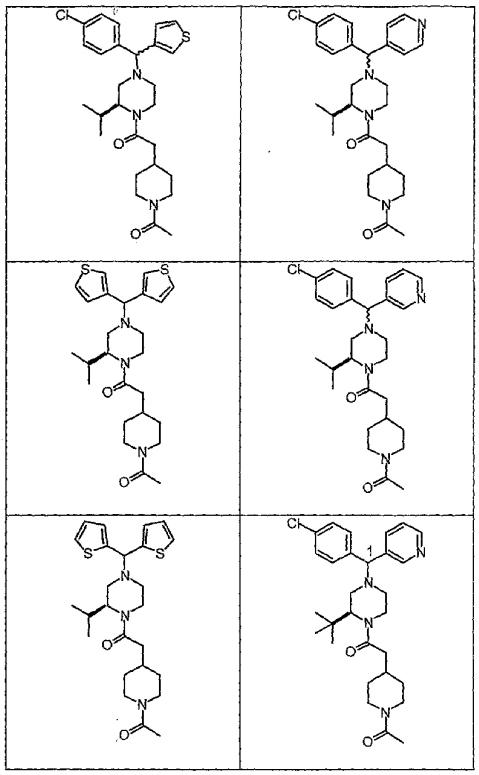


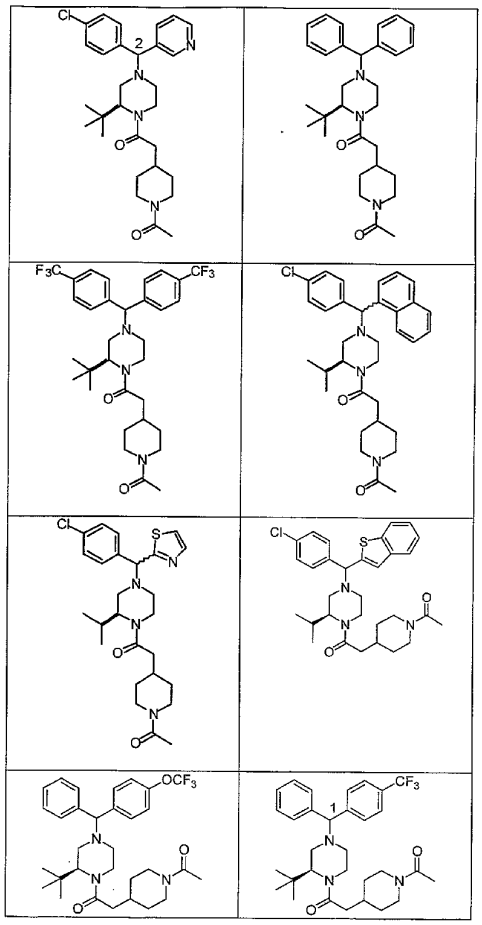


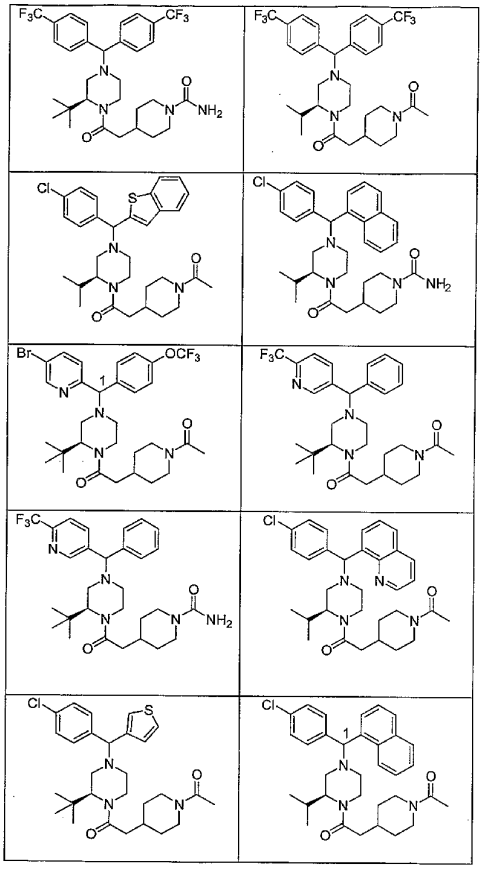
	
	
	

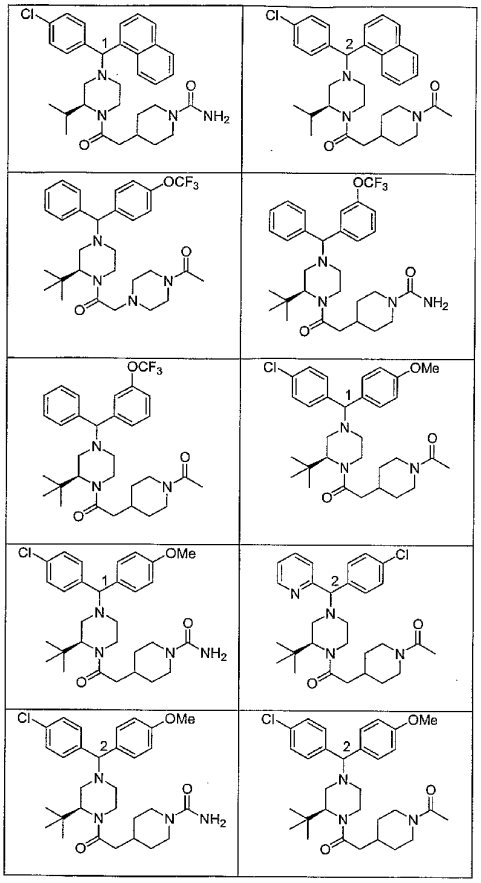


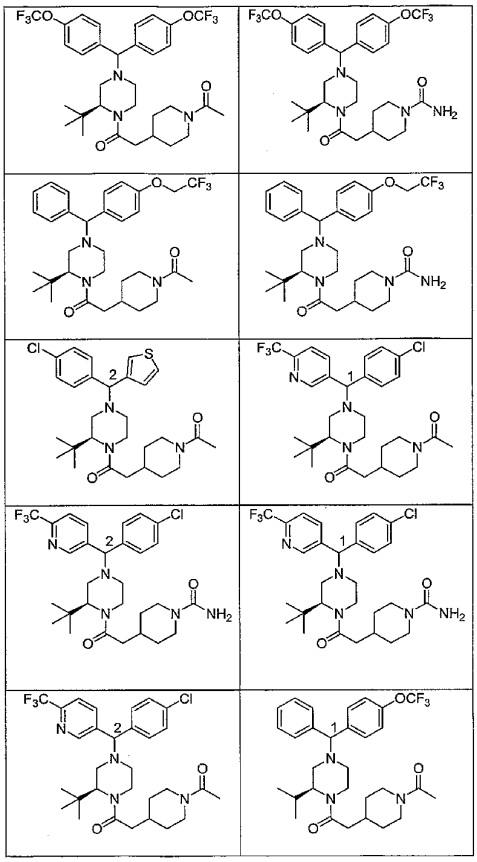




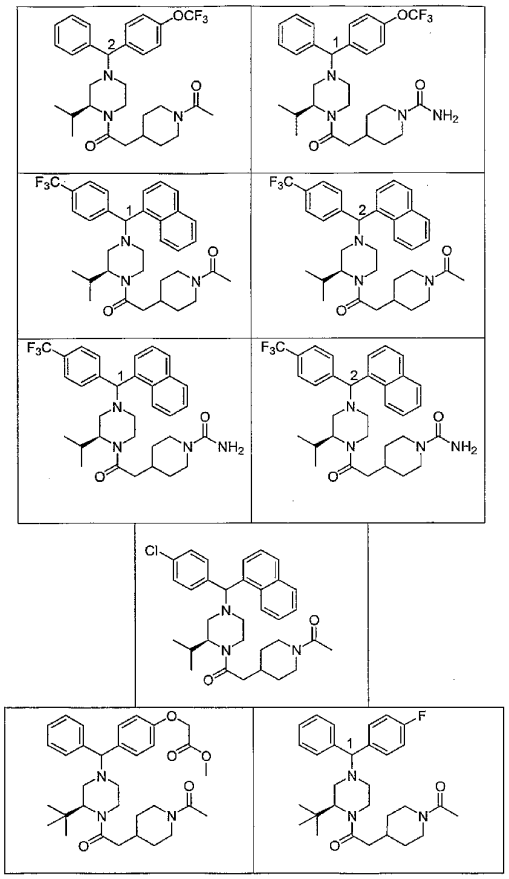


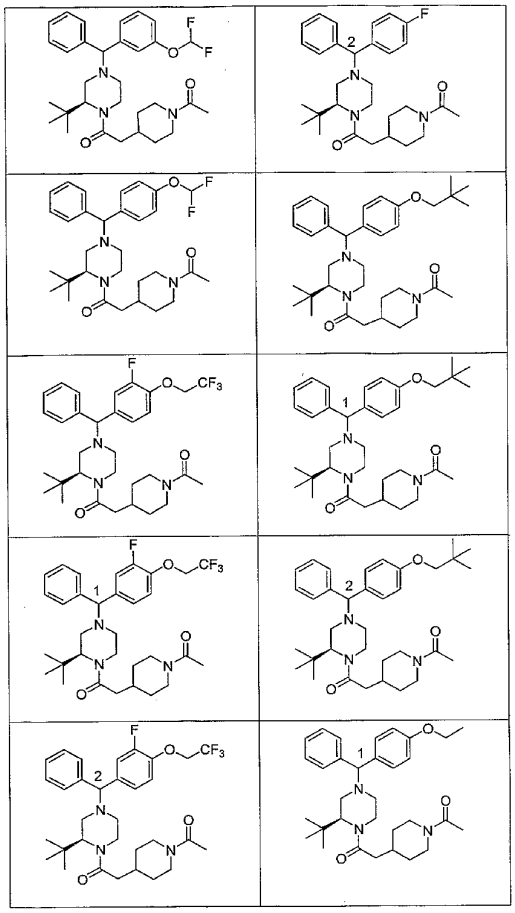


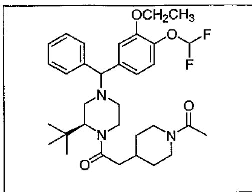
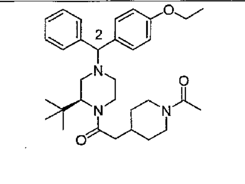
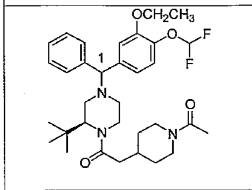
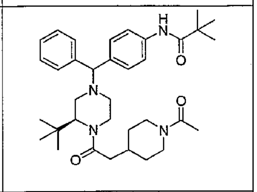
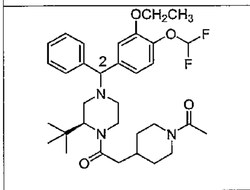
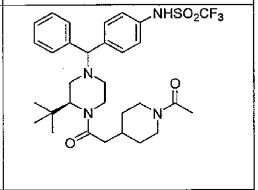
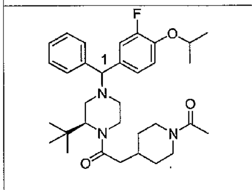
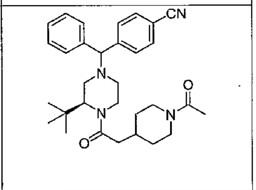
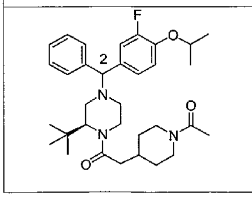
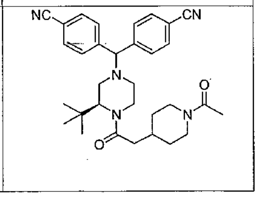


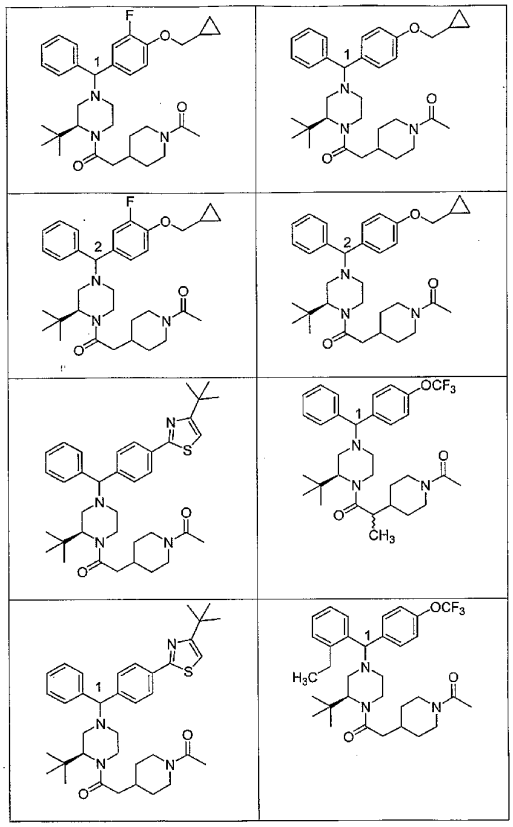


271

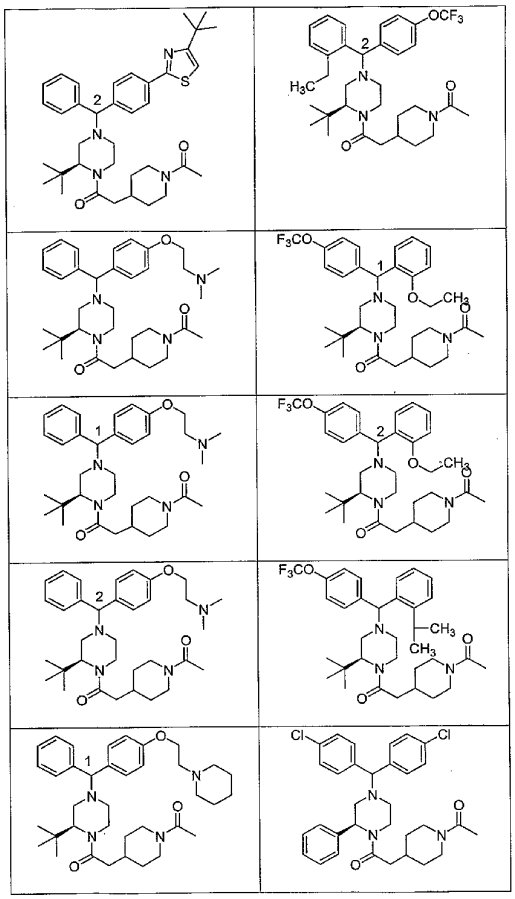


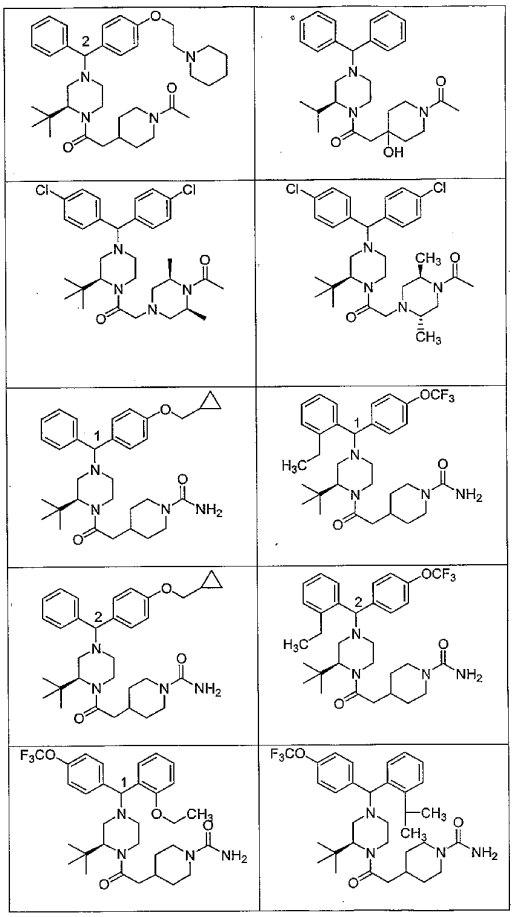


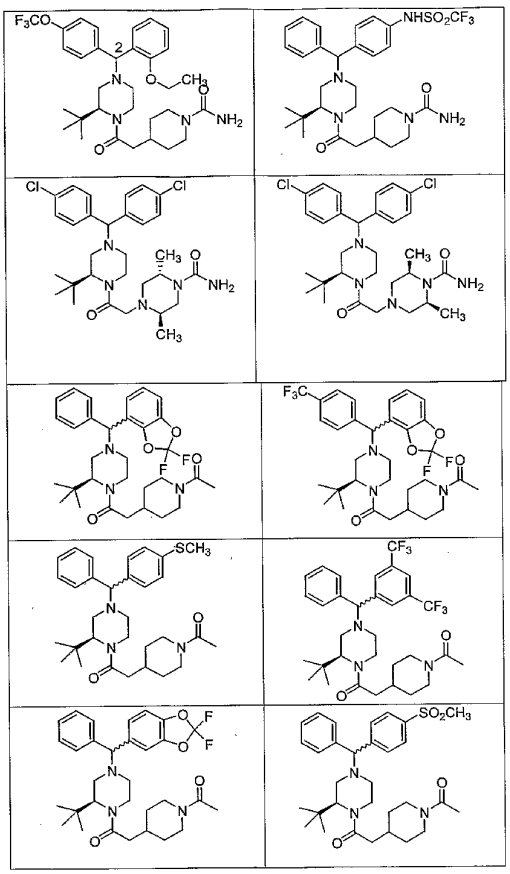
 OCH2CH3 O F F N N O N O	 2 O N N O N O
 OCH2CH3 O F F 1 N N O N O	 H N O N N O N O
 OCH2CH3 O F F 2 N N O N O	 NHSO2CF3 N N O N O
 F O 1 N N O N O	 CN N N O N O
 F O 2 N N O N O	 NC CN N N O N O

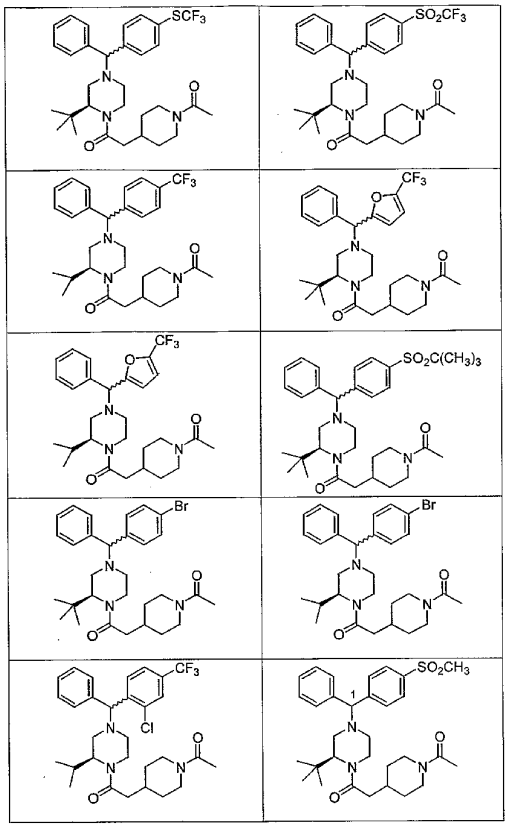


275

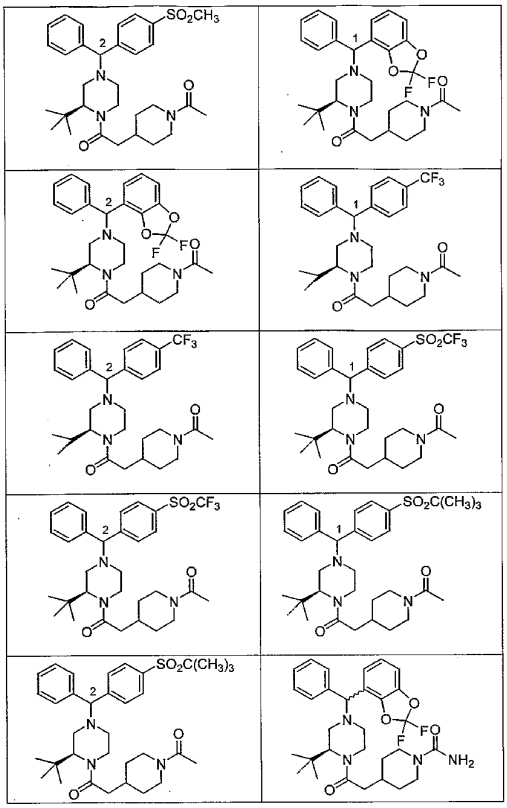


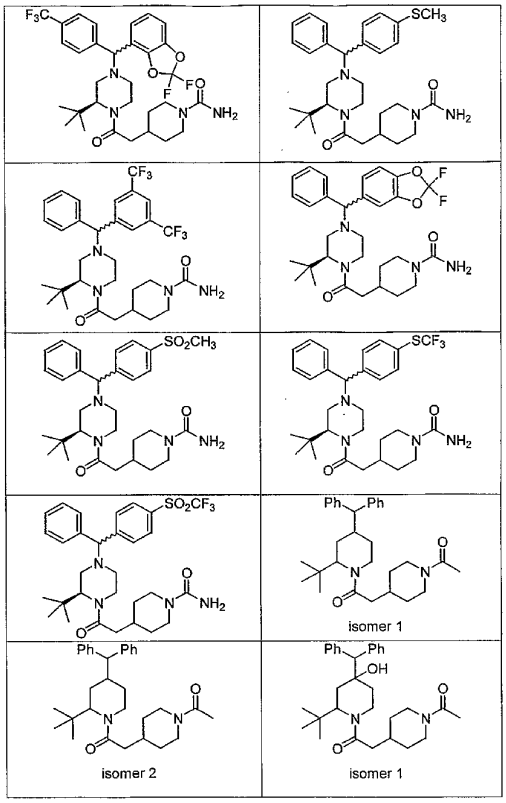


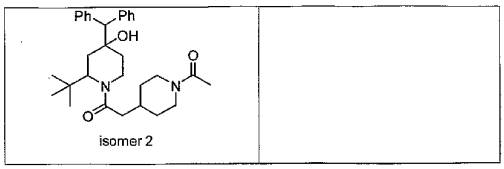

F3CO
2
CH3
NH2
NHSO2CF3
Cl
Cl
CH3
NH2
CH3
F3C
SCH3
CF3
CF3
F
SO2CH3


SCF3
SO2CF3
CF3
CF3
CF3
SO2C(CH3)3
Br
Br
CF3
Cl
SO2CH3

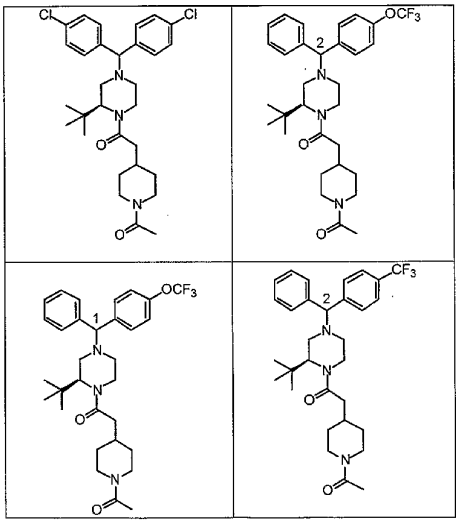
279

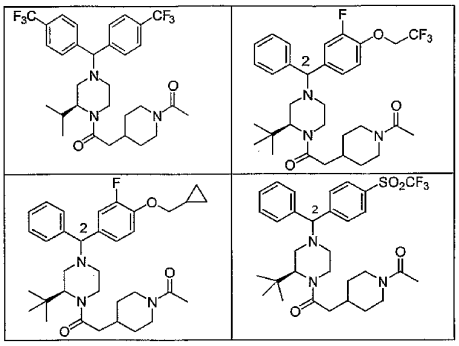



isomer 1
isomer 2
isomer 1

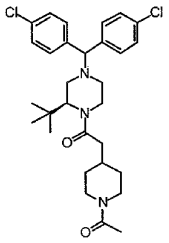


8. The compound according to Claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or of said prodrug, the compound which is selected from the group consisting of:

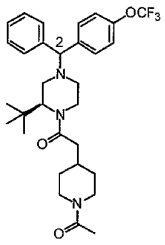




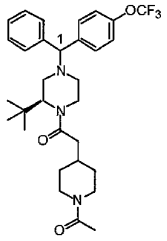
9. The compound according to claim 8, which is:



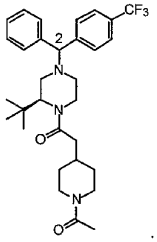
10. The compound according to claim 8, which is:



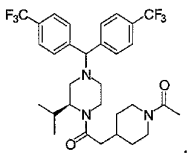
11. The compound according to claim 8, which is:



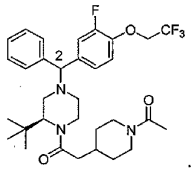
12. The compound according to claim 8, which is:



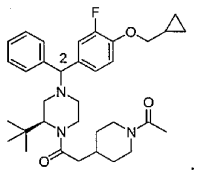
13. The compound according to claim 8, which is:



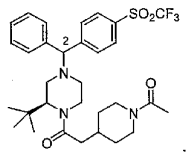
14. The compound according to claim 8, which is:



15. The compound according to claim 8, which is:



16. The compound according to claim 8, which is:



17. A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

18. The use of the compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicine for the treatment or prevention of an androgen dependent disease.

19. The use of claim 18, wherein the androgen dependent disease is selected from the group consisting of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, hirsutism, acne, androgenic alopecia, polycystic ovary syndrome and combinations thereof.

20. The use of claim 19, wherein the androgen dependent disease is selected from the group consisting of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia.

21. The use of the compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicine for the inhibition of 17β–hydroxysteroid dehydrogenase.

22. The use of the compound of claim 1 in combination with at least one anti-androgenic agent in the manufacture of a medicine for the treatment or prevention of an androgen-dependent disease.

23. The use of claim 22, wherein the anti-androgenic agent is selected from the group consisting of inhibitors of 5α-reductase type 1 and/or type 2, Flutamide, nicalutamide, bicalutamide, LHRH agonists, LHRH antagonists, inhibitors of 17α-hydroxylase/C17-20 lyase, inhibitors of 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase/17β-oxidoreductase isoenzymes, and combinations thereof.

24. A use of the compound of claim 1 in combination with at least one agent useful in the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia in

the manufacture of a medicine for the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia.

25. The use claim 24, wherein the agent useful in the treatment or prevention of benign prostatic hyperplasia is an alpha-1 adrenergic antagonist.

26. The use of the compound of claim 1 in combination with at least one anti-alopecia agent in the manufacture of a medicine for the treatment or prevention of hair loss.

27. The use of claim 26, wherein the anti-alopecia agent is a potassium channel agonist or a 5α-reductase inhibitor.

28. The use of the component of claim 1 in combination with an effective amount of one or more of the group consisting of chemotherapeutic agent, biological agent, surgery and radiation therapy in the manufacture of a medicine for the treatment or prevention of a proliferative disease.

29. The use of claim 28, wherein the chemotherapeutic agent is:

(a) an antineoplastic agent selected from the group consisting of Uracil mustard, Chlormethine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylenemelamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, Temozolomide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, Gemcitabine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Paclitaxel (Taxol), Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons, Etoposide, Teniposide 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone

propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, Navelbene, CPT-11, Anastrazole, Letrazole, Capecitabine, Raloxifine, Droloxifine, and Hexamethylmelamine; or

(b) a microtubule affecting agent selected from allocolchicine, Halichondrin B, colchicine, colchicine derivatives, dolastatin 10, maytansine, rhizoxin, paclitaxel, paclitaxel derivatives, thiocolchicine, trityl cysteine, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, epothilone A, epothilone, discodermolide estramustine, nocodazole and MAP4; and wherein the biological agent is selected from the group consisting of interferon-α, interferon-β and gene therapy; and wherein the proliferative disease is selected from the group consisting of lung cancer, pancreatic cancer, colon cancer, renal cancer, myeloid leukemia, thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome (MDS), bladder carcinoma, epidermal carcinoma, melanoma, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer and combinations thereof.

30. The use of claim 28, wherein the proliferative disease treated is selected from the group consisting of prostate cancer, pancreatic cancer, breast cancer, and ovarian cancer; the chemotherapeutic agent is selected from the group consisting of Cyclophosphamide, 5-Fluorouracil, Temozolomide, Vincristine, Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabine, Taxotere, paclitaxel and/or a paclitaxel derivative; and the biological agent is interferon-α.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/28181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/06 A61K31/496 C07D241/04 C07D409/14 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 122 242 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 8 August 2001 (2001-08-08) the whole document	1-30
A	WO 01 58891 A (LAUFFER DAVID ;VERTEX PHARMA (US); MULLICAN MICHAEL (US); TOMLINSO) 16 August 2001 (2001-08-16) page 1; example 218	1-30
A	US 5 432 175 A (PIWINSKI JOHN J ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) cited in the application the whole document	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 November 2002	28/11/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/28181

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1122242	A	08-08-2001	AU	5654499 A	10-04-2000
			BR	9914018 A	03-07-2001
			CA	2345146 A1	30-03-2000
			EP	1122242 A1	08-08-2001
			CN	1319091 T	24-10-2001
			WO	0017163 A1	30-03-2000
			PL	346795 A1	25-02-2002
WO 0158891	A	16-08-2001	AU	4146401 A	20-08-2001
			EP	1257544 A2	20-11-2002
			WO	0158891 A2	16-08-2001
US 5432175	A	11-07-1995	AT	122673 T	15-06-1995
			AU	646519 B2	24-02-1994
			AU	8849091 A	20-05-1992
			CA	2093798 A1	11-04-1992
			CZ	280532 B6	14-02-1996
			CZ	9300622 A3	16-02-1994
			DE	69109871 D1	22-06-1995
			DE	69109871 T2	14-09-1995
			DK	553191 T3	07-08-1995
			EP	0553191 A1	04-08-1993
			ES	2072627 T3	16-07-1995
			FI	931600 A	17-05-1993
			HK	186596 A	11-10-1996
			HU	66081 A2	28-09-1994
			IE	913571 A1	22-04-1992
			IL	99676 A	27-11-1995
			JP	8009596 B	31-01-1996
			KR	9705927 B1	22-04-1997
			NO	931312 A	10-06-1993
			SK	31793 A3	09-09-1993
			WO	9206971 A1	30-04-1992
			ZA	9108044 A	29-07-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 15/08	Ａ６１Ｐ 15/08		
Ａ６１Ｐ 17/00	Ａ６１Ｐ 17/00		
Ａ６１Ｐ 17/10	Ａ６１Ｐ 17/10		
Ａ６１Ｐ 17/14	Ａ６１Ｐ 17/14		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ｃ０７Ｄ 401/06	Ａ６１Ｐ 43/00	１２３	
Ｃ０７Ｄ 401/14	Ｃ０７Ｄ 401/06		
Ｃ０７Ｄ 417/14	Ｃ０７Ｄ 401/14		
	Ｃ０７Ｄ 417/14		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 グジ, ティモシー ジェー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７９２８, チャサム, レッド ロード ４８
(72)発明者 パルチ, カミール
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０１６, クランフォード, スプリングフィールド アベニュー ２１ アパートメント ジー７
(72)発明者 マラムス, アラン ケー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７８４０, ハッケンスタウン, キングス ハイウェイ １４７ アールアール３
(72)発明者 リベラ, ジョセリン ディー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８８５２, モンマウス ジャンクション, リーガル ドライブ ７２
(72)発明者 ドール, ロナルド ジェー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７９６０, コンベント ステーション, コンコード レーン ８
(72)発明者 ギリジャバラブハン, ビヨー エム.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０５４, パーシッパニー, メープルウッド ドライブ １０
(72)発明者 パッター, ジョナサン
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０４０, メープルウッド, アーキュラリアス テラス １３
(72)発明者 ルー, イー ツン
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７９６０, モーリス タウンシップ, アレキサンドラ ロード ３４
(72)発明者 サクセナ, アニル ケー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０４３, アッパー モントクレアー, ビバリー ロード ５３

Ｆターム(参考) 4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF13
4C063 AA01 AA03 AA05 CC34 CC62 CC92 CC94 DD10 EE01
4C086 BC50 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA81
ZA89 ZA92 ZB26 ZC10 ZC20