

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4842816号  
(P4842816)

(45) 発行日 平成23年12月21日(2011.12.21)

(24) 登録日 平成23年10月14日(2011.10.14)

(51) Int.Cl.

C07D 239/42 (2006.01)  
C07B 43/04 (2006.01)

F 1

C07D 239/42  
C07B 43/04

Z

請求項の数 9 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2006-525198 (P2006-525198)  
 (86) (22) 出願日 平成16年8月24日 (2004.8.24)  
 (65) 公表番号 特表2007-504211 (P2007-504211A)  
 (43) 公表日 平成19年3月1日 (2007.3.1)  
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2004/002744  
 (87) 國際公開番号 WO2005/023780  
 (87) 國際公開日 平成17年3月17日 (2005.3.17)  
 審査請求日 平成19年8月17日 (2007.8.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/500,733  
 (32) 優先日 平成15年9月5日 (2003.9.5)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397067152  
 ファイザー・プロダクツ・インク  
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
 イースタン・ポイント・ロード  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (74) 代理人 100131934  
 弁理士 ▲高▼橋 宏次  
 (74) 代理人 100137040  
 弁理士 宮澤 純子  
 (74) 代理人 100133927  
 弁理士 四本 能尚  
 (74) 代理人 100147186  
 弁理士 佐藤 真紀

最終頁に続く

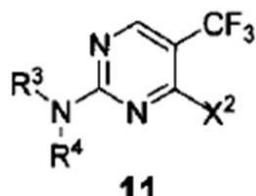
(54) 【発明の名称】 C F 3 - 置換ピリミジンの選択的合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 1 :

【化 1】



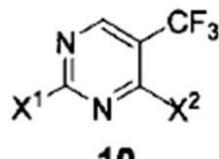
10

(式中、X<sup>2</sup>は、ハライド、アリールスルホネート、アルキルスルホネート、ペルフルオロアルキルスルホネート、アリールスルフィネート及びアルキルスルフィネートから成るグループから独立に選択される脱離基であり、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、水素、芳香族基及び脂肪族基から成るグループから独立に選択される置換基であり、又は、それらが共同して成る-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は、4から11員環の芳香族又は脂肪族環を形成することができる)

の化合物を製造する方法であって、式10：

## 【化2】



(式中、 $X^1$ は、ハライド、アリールスルホネート、アルキルスルホネート、ペルフルオロアルキルスルホネート、アリールスルフィネート及びアルキルスルフィネートから成るグループから独立に選択される脱離基である)

10

の化合物を、ルイス酸、ここでルイス酸は $Z^n$ イオンの塩である、及び非求核性塩基の存在下で、式3のアミン( $HNR^3R^4$ )と反応させて、式11の化合物を形成することを含む方法。

## 【請求項2】

$X^1$ 及び $X^2$ が、同一又は異なり、そして互いに独立にハライドである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

$X^1$ 及び $X^2$ がクロリドである、請求項2に記載の方法。

## 【請求項4】

アミン $HNR^3R^4$ が芳香族アミンであり、そしてピリミジン10の量に対して、0.2  
5から10当量のルイス酸が使用される、請求項1に記載の方法。

20

## 【請求項5】

アミン $HNR^3R^4$ が芳香族アミンであり、そしてピリミジン10の量に対して、0.5  
から3当量のルイス酸が使用される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項6】

ルイス酸が $Z^nCl_2$ である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項7】

アミン $HNR^3R^4$ がルイス酸に対して多座配位子として作用することができる脂肪族アミン又は芳香族アミンであり、そしてピリミジン10の量に対して、0.5から10当量のルイス酸が使用される、請求項1に記載の方法。

30

## 【請求項8】

アミン $HNR^3R^4$ が、ルイス酸に対して多座配位子として作用することができる脂肪族アミン又は芳香族アミンであり、そしてピリミジン10の量に対して、1から4当量のルイス酸が使用される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項9】

ルイス酸が $Z^nCl_2$ である、請求項7に記載の方法。

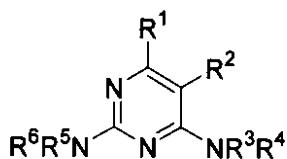
## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

## 【化1】

40



## 【0002】

2,4-ジアミノピリミジン部分構造(1)は、多様な生物学的に活性な医薬様分子に共通した構成要素である。ピリミジン誘導体は、哺乳類における癌の様な、細胞の異常増

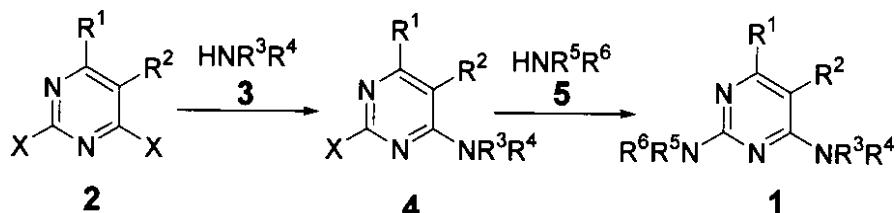
50

殖の治療に有効であることが知られている。これらの部分構造は、一般にピリミジン中間体 2 (ここで、「X」は脱離基であり、その大部分は一般にハロゲンである。) 及び当量のアミン 3、 $\text{HNR}^3\text{R}^4$  (下記のスキーム 1 参照) を出発物質として合成される。式 2 のピリミジン及び式 3 のアミンを含む広範な反応の大部分においては、この最初のアミン付加が、より反応性の高いピリミジンの 4 - 位で優先的に (又は独占的に) 起こり、中間体 4 を生成することは公知である。 (Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, Volume 52, Wiley, New York 1994, p. 371)。この最初のアミン付加の選択性に影響を与える主要な因子は、ピリミジン 2 及びアミン 3 の両者に存在する置換基に関連する立体電子効果であり、そして、それより程度は少ないが反応溶媒である。次いで、4 を第二のアミン (5) と共に加熱して、目的とする 2,4 - ジアミノピリミジン (1) を得る。

【0003】

【化2】

スキーム 1



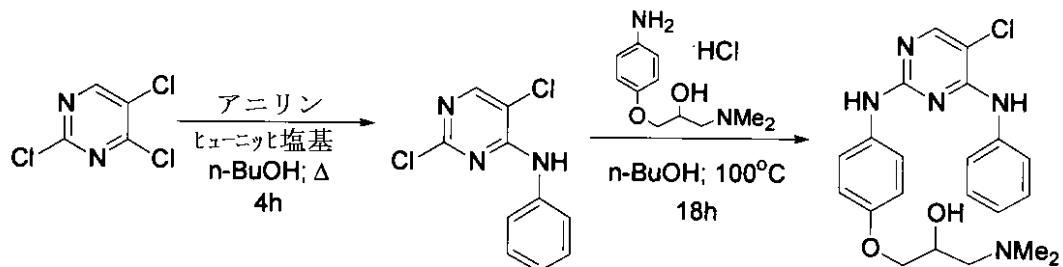
【0004】

前記した化学反応の代表例は、WO 第 00,391,901 号に見られ、そして、スキーム 2 に強調されている。この一般的な合成スキームを活用する別の例としては、Montebugnoli et al. Tetrahedron 2002, (58), p. 2147; Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, Volume 52, Wiley, New York 1994, pp. 371 - 417 が挙げられる。2,4 - ジクロロ - 5 - カルボキサミドピリミジンへのアミンの選択的付加は、WO 第 02/04429 号に記載されている。2,4 - ジクロロ - 5 - ハロピリミジン類への選択的アミン付加は、WO 第 01/65655 号に記載されている。

【0005】

【化3】

スキーム 2



【0006】

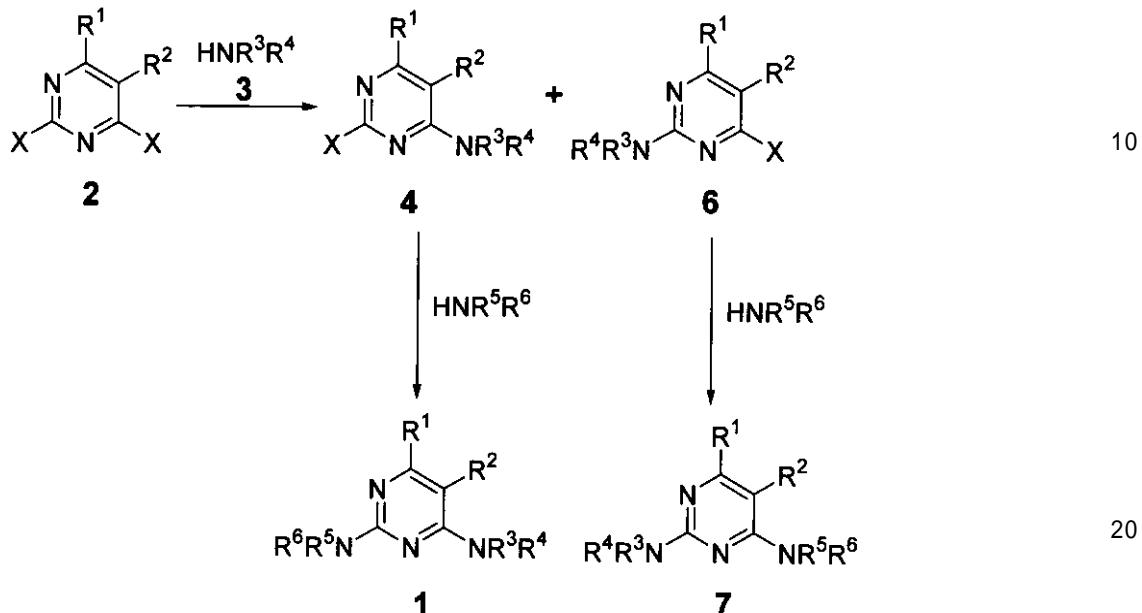
特定のピリミジン (2)、アミン (3) 又は反応条件が、2 - クロロ - 4 - アミノ - ピリミジン (4) 及びその異性体の 2 - アミノ - 4 - クロロ - ピリミジン (6) (スキーム 3) の非選択的混合物を与える一般例は数多くあるが、これらの反応は、選択性に欠ける (全収率にも影響する) だけでなく、得られる異性体の分離が一般的に非常に困難であるために、反応の有用性には限界がある。分取用 HPLC は、一般に、純粋な異性体 (4 及

び6)をそれぞれに分離する手段として必要であり、これらの化合物は、それぞれ1又はその異性体7の様な化合物に、更に変換することができる。

【0007】

【化4】

スキーム3



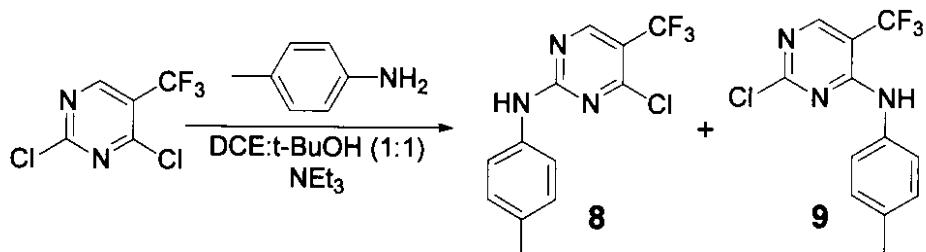
【0008】

異性体の混合物を与えるそのような反応の例は、4 - メチル - アニリンの2, 4 - ジクロロ - 5 - トリフルオロメチルピリミジンへの付加(スキーム4)である。この電子欠損ピリミジンは、ピリミジンの2 - 位へのアミンの付加に対して僅かに優位性を有する。粗反応混合物のHPLC分析は、(4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - p - トリル - アミン(8)及び(2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 4 - イル) - p - トリル - アミン(9)の1.4 : 1の混合物であることを示す。2, 4 - ジ - ハロゲノピリミジンへの非選択的アミン付加の別の例は、Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, Volume 52, Wiley, New York 1994, pp. 371 - 417; Luo et al. Tetrahedron Lett. 2002, (43) p. 5739; Yoshida et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I; Organic and Bioorganic Chemistry, 1992 (7) p. 919に記載されている。欧州特許第647639号に、ピペリジンの2, 4 - ジクロロピリミジンへの付加が記載されている。

【0009】

【化5】

スキーム4



【0010】

50

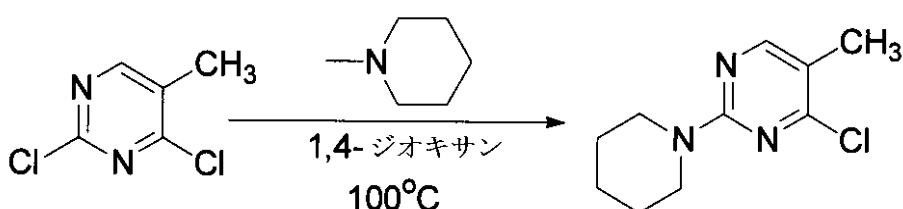
上記の反応とは対照的に、数は少ないが非常に特異的な例があり、その例では、アミン(3)が式2のピリミジンに選択的に付加して、2-アミノ-4-クロロ-ピリミジン6を優先的に与える。この種の反応の例として最も注目すべき例は、N-メチルピペリジンが2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンに付加して4-クロロ-5-メチル-2-ピペリジノピリミジンを与える反応(スキーム5)であり、Yoshida et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I; Organic and Bioorganic Chemistry, 1992(7) p. 919に見られる。この場合、ピリミジン環上の5-メチル置換基の立体効果が、アミン求核剤が(第一級又は第二級ではなく)第三級であるという事実と相俟って、ピリミジンの2-位へのピペリジンの選択的付加を与える。

10

【0011】

【化6】

スキーム5



20

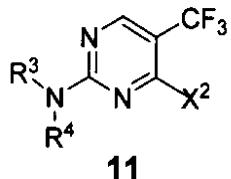
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

驚くべきことに、反応媒体にルイス酸を添加することにより、 $\text{CF}_3$ -置換ピリミジン環のC-2位へアミン官能基を選択的に付加することができるということが見出された。従って、本発明は式11の化合物：

【化7】



30

11

ここで、

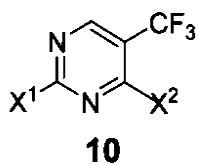
$X^2$ は、ハライド、アリールスルホネート、アルキルスルホネート、ペルアルキルスルホネート、アリールスルフィネート又はアルキルスルフィネートの様な脱離基であり；そして、

$R^3$ 及び $R^4$ は、水素、芳香族基及び脂肪族基から成るグループから独立に選択される置換基であり、又は、それらが共同して成る $-NR^3R^4$ は、4から11員環の芳香族又は脂肪族環を形成することができる；

40

を製造する方法であって、式10の化合物：

【化8】



10

を、ルイス酸及び非求核性塩基の存在下で、式3のアミン( $\text{HNR}^3\text{R}^4$ )と反応させて、式11の化合物(ここで、 $X^1$ は、ハライド、アリールスルホネート、アルキルスルホネ

50

ート、ペルフルオロアルキルスルホネート、アリールスルフィネート及びアルキルスルフイネートの様な脱離基である)を形成することを含む方法に関する。

【0013】

ある好ましい実施態様においては、アミン3は芳香族アミンであり、そして、ピリジン10の量に対して0.25から10当量のルイス酸が使われ、好ましくは、ピリジン10の量に対して0.5から3.0当量のルイス酸が使われる。

【0014】

別のある好ましい実施態様においては、アミン3は脂肪族アミンであり、そして、ピリジン10の量に対して0.5から10当量のルイス酸が使われ、好ましくは、ピリジン10の量に対して1から4当量のルイス酸が使われる。

10

【0015】

更なる好ましい実施態様においては、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は同一か異っており、互いに独立にハライドであり、そしてルイス酸は亜鉛又はマグネシウムの塩である。

【0016】

最も好ましい実施態様においては、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はクロリドであり、そしてルイス酸は塩化亜鉛である。

【0017】

本発明の方法によって製造される化合物は、式11の化合物の全ての立体異性体(例えば、シス及びトランス異性体)、全ての光学異性体(例えばR及びSエナンチオマー)、並びにそのような異性体のラセミ体、ジアステレオマー体及び他の混合物を包含する。

20

【0018】

本発明の方法により製造される化合物及びそれらの塩は、エノール及びイミン型、ケト及びエナミン型、並びに幾何異性体及びそれらの混合物を含む数種の互変異性体の形態で存在し得る。その様な全ての互変異性体の製造は、本発明の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では一組の互変異性体の混合物として存在する。固体の形態においては、通常1つの互変異性体が優位的である。1つの互変異性体の製造が記載されていても、本発明は、本化合物の全ての互変異性体の製造を包含する。

【0019】

本発明は、又、本発明のアトロプ異性体の製造も包含する。アトロプ異性体は、回転が制限された異性体に分離できる式11の化合物を意味する。

30

【0020】

本発明の方法により製造される化合物は、オレフィン状の2重結合を含んでもよい。それらの結合が存在する場合、上記の化合物は、シス及びトランス配位及びそれらの混合物として存在し、本発明はその様な化合物の製造を意図している。

【0021】

本明細書で使用される用語「芳香族」、及び具体的には「芳香族基」は、本明細書に定義する様なアリール又はヘテロアリール基を意味する。

【0022】

更に、「芳香族アミン」又は「芳香族アミン基」は、アリール又はヘテロアリール基の一部である少なくとも1つのs p<sup>2</sup>炭素原子に結合したいずれかのアミン又はアミン基を意味する。アミンの窒素が、1個のs p<sup>2</sup>炭素原子に加えて、水素又はs p<sup>3</sup>炭素原子に結合している場合でも、そのアミン又はアミン基は、芳香族アミン、又は芳香族アミン基と呼ばれる。従って、例えば、-HN(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール及び-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)((C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール)の各々は、アミンの窒素がそれぞれ非芳香族置換基に結合しているという事実にも拘わらず、本明細書で定義する様な芳香族アミン基を意味する。

40

【0023】

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラアヒドロナフチル、インダニル等の芳香族基を意味する。「アリール基」は、場合により、本明細書で定義する様な1から3個の好適な置換基で置換されていてもよい。「アリール」基は、又、非芳香族ヘテロ環に

50

縮合したフェニル基を意味する。その様な基の例としては、場合により1個から3個の好適な置換基で置換された、2-オキソ-インドリル、クロマニル、インドリニル及び2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリルが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0024】

本明細書で使われる用語「ヘテロアリール」は、通常、O、S及びNから選択される1個のヘテロ原子を環内に通常有する芳香族ヘテロ環状基を意味する。芳香族ヘテロ環状基は、本明細書で定義する様な3個までの好適な置換基で置換されていてもよい。上記の1個のヘテロ原子に加えて、芳香族ヘテロ環状基は、場合により、環内に4個までのN原子を含んでもよい。ヘテロアリール基の例としては、場合により1から3個の好適な置換基で置換された、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、1,3-オキサゾリル、1,2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1,3,4-チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル等が含まれるが、それらに限定されない。これらに代わって、前記したヘテロアリール基の環炭素、-CH-、のいずれも、-C=O又は-SO<sub>2</sub>から選ばれる基で置換されてもよい。「ヘテロアリール」は、又、非芳香族ヘテロ環に縮合した前記のヘテロアリール基の一つをも意味する。その様な基の例としては、1,3-ジヒドロ-ピロ口[2,3-b]ピリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1H-[1,8]ナフチリジン-2-オン、1,3-ジヒドロ-ピロ口[2,3-b]ピリジン及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0025】

「脂肪族基」は、本明細書に定義する様なアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルを意味する。脂肪族基は、本明細書に定義する様な、3個までの好適な置換基で置換されていてもよい。

#### 【0026】

本明細書で使われる用語「脂肪族アミン」又は「脂肪族アミノ基」は、アミン又はアミノ基の窒素原子が、アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基の一部であるs p<sup>3</sup>炭素原子に結合している、いざれかのアミン又はアミン基を意味する。脂肪族アミン基は、本明細書で定義する様な3個までの好適な置換基で置換されてもよい。

#### 【0027】

用語「アルキル」は、場合により、本明細書に定義される様な1個から3個の好適な置換基で置換された、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>の直鎖状又は分枝状のアルキル基（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）を意味する。

#### 【0028】

用語「シクロアルキル」又は「シクリル」は、場合により、本明細書に定義される様な、1個から3個の好適な置換基で置換された、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>のモノ、ビシクロ又はトリシクロ炭素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル及びビシクロ[5.2.0]ノナニル等）を意味する。ビシクロ又はトリシクロ系化学種は、縮合しているか、架橋しているか、又はスピロ環であってもよい。従って、本明細書に定義する様な「シクロアルキル」又は「シクリル」基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[3.1.0]ヘキシリル及びスピロ[2.4]ヘプチルが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0029】

10

20

30

40

50

用語「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」は、3個から9個の炭素原子及び-N、-NR、-O-、-S-、-SO又は-SO<sub>2</sub>から選択される1個から4個のヘテロ原子を含有する、モノ、ビシクロ又はトリシクロ基を意味し、ここで、環状基は、場合により、1個から3個の本明細書に定義される様な好適な置換基で置換されている。ビシクロ又はトリシクロ系化学種は、縮合したもの、架橋したもの、又はスピロ環を含む。その様な基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、5-アザ-スピロ[2.4]ヘプチル及び3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。

## 【0030】

10

本明細書で使用される用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、若しくはフルオリド、クロリド、ブロミド又はヨージドを含む。

## 【0031】

本明細書で使用される用語「カルボニル」又は「(C=O)」(アルキルカルボニル、アルキル-(C=O)-又はアルコキシカルボニル等の語句で使われているように)は、アルキル基又はアミノ基(即ち、アミド基)の様な第二の部分へ連結する>C=O部分の結合手を意味する。

## 【0032】

-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>又は-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>が共同して環状アミンを形成する場合、該アミンは、3個から9個の炭素原子及び-N、-O-、-S-、-SO又は-SO<sub>2</sub>(-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>又は-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>における窒素原子を除く)から選択される0個から3個のヘテロ原子を含む、モノ、ビシクロ又はトリシクロ環であり得る。環状アミンは、場合により、本明細書に定義される様な1個から3個の好適な置換基で置換されていてもよい。ビシクロ又はトリシクロ系化学種は、縮合したもの、橋かけをしたもの、又はスピロ環でもよい。その様な環状アミンの例としては、モルホリン、アゼチジン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、インドリン及びチオモルホリンが挙げられるが、それらに限定されない。

20

## 【0033】

「好適な置換基」とは、化学的に及び薬学的に許容される官能基を意味することが意図される。前記したアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基に対する好適な置換基は、当業者により通常記載されている。好適な該置換基の実例としては、水素、ハロ基、ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、オキソ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アルキルスルホネート基、アリールスルホネート基、ペルフルオロアルキルスルホネート基、アルコキシ基、アリール又はヘテロアリール基、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基、アリールオキシ又はヘテロアリールオキシ基、アラルキル又はヘテロアラルキル基、アラルコキシ又はヘテロアラルコシ基、HO-(C=O)-基、アミノ基、アルキル-及びジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、スルホニアミド基、アルキルスルホニアミド基、ジアルキルスルホニアミド基、アミド基、N-アシル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられるが、それらに限定されない。メチレン基は、又、カルボニル(C=O)基で置換されてもよい。当業者は、多くの置換基が別の置換基で置換され得ることを理解している。

30

## 【0034】

40

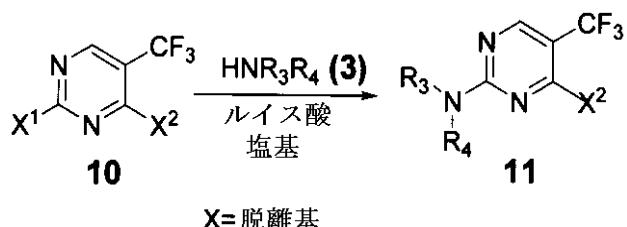
本明細書で使われる「実施態様」は、化合物の具体的なグループ分け、又は、別個の副分類への使用を意味する。その様な副分類は、一つの特別なR<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>基に従って認識することができる。他の副分類は、R<sup>3</sup>が水素であり、R<sup>4</sup>が場合により-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)シクリルで置換された(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである全ての化合物のような、種々の置換基の組み合わせに従って認識することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

50

【0035】

【化9】



【0036】

10

式11の化合物は、ルイス酸と非求核性塩基の存在下で、有機溶媒又は混合溶媒中で、ピリミジン10及び第一級又は第二級アミン求核剤(3)との反応により製造することができる。ピリミジン10の置換に好適な脱離基(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>は、同一でも異なっていてもよい)としては、ハライド、スルホネート及びスルフィネートが挙げられるが、それらに限定されない。好ましくは、各脱離基はハライドである。更に好ましい実施態様においては、ハライドはクロリドである。好適な第一級及び第二級アミン求核剤としては、上記したような芳香族、脂肪族又は環状アミンが挙げられる。ルイス酸としては、Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag、Na、K、Ca、Va、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、In、Zr、Sm及びCuの塩が挙げられるが、それらに限定されない。好ましい実施態様においては、Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag、及びCuの塩が好ましい。最も好ましくは、Zn又はMg塩がルイス酸として使用される。選択的アミン付加に影響を与えるのに必要な、ピリミジン10に対するルイス酸の好適な当量は、アミン求核剤が芳香族である場合、0.25から1.0当量、好ましくは0.5から3当量の範囲であり、又は上記アミンが脂肪族(若しくはルイス酸と多座配位子を形成することが可能な芳香族アミン)である場合、0.5から1.0当量、好ましくは1から4当量である。好適な有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン、t-ブタノール、エーテル、塩化メチレン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、クロロホルム、酢酸エチル又はそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。好ましくは、ハロゲン化溶媒及びアルコール性溶媒の混合物である。好適な非求核性塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン、ジアザ-ビシクロウンデセン(DBU)又はMP-カーボネートの様な樹脂に結合した塩基が挙げられるが、それらに限定されない。本方法における温度は、-30から50の範囲であり、好ましくは、反応は0から室温で行われる。

20

【0037】

30

反応の全収率又は選択性にいかなる不都合な影響をも与えずに、反応は一段階で行われてもよく、又は数段階の逐次反応で行われてもよい。

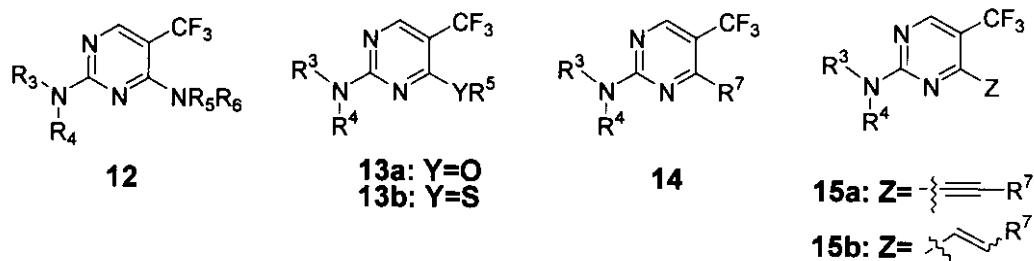
【0038】

40

式11の化合物は、第一級又は第二級アミンHNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(5)と組み合わされた場合、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が独立に、水素、芳香族基又は脂肪族基を表す、又は共同して成るNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>が、4から11員環の芳香族又は脂肪族環を形成できる、式12の化合物の製造に有用である。或いは、又、式11の化合物は、酸素又は硫黄求核剤を添加することによって、それぞれ式13a又は13bの化合物を製造するのに有用である。式11の化合物(ここで、Xがハライド又はペルフルオロアルキルスルホネートの場合)は、又、パラジウム触媒による炭素-炭素結合形成を経由して、R<sup>7</sup>が芳香族又は脂肪族基である式14又は式15a/bの化合物の製造にも有用である。

【0039】

## 【化10】



## 【0040】

10

式12から15の化合物は、例えば、哺乳類における癌の様な細胞の異常増殖の治療に有用である。例えば、化合物12から15は、蛋白質キナーゼの阻害剤である。特に、式12の化合物は、ある種の受容体及び非受容体チロシンキナーゼ、例えば、FAK（フォーカル・アドヒージョン・キナーゼ）の選択的阻害剤である。この様な化合物は、米国特許出願第10/734,039（代理人整理番号P C 2 5 3 3 9）及び第10/733215号（代理人整理番号P C 2 5 9 3 7）に記載されている。

## 【実施例】

## 【0041】

20

以下の実施例は、本発明の化合物の製造を例示するものである。NMRデータは百万分率で報告し、サンプル溶媒からの重水素の鍵シグナルを基準にしている。市販の試薬は、更に精製することなく用いた。THFはテトラヒドロフランを意味し、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを意味する。クロマトグラフィーは、0.040 mmのシリカゲルを用い、フラッシュ・クロマトグラフィーの条件下で実施されるカラム・クロマトグラフィーを意味する。低分解能質量スペクトル(LRMS)は、Fisonの大気圧ケミカルイオン化プラットフォームで記録し、イオン化剤として、0.1%のギ酸を含有するアセトニトリル／水(50/50)混合液を使用した。全ての非水系反応は、便宜上及び収率を最大化するため窒素雰囲気下で行った。減圧濃縮は、ロータリーエバポレーターの使用を意味する。芳香族又は脂肪族アミン求核剤は、購入品を更に精製することなく使用するか、又は当業者に公知のアミン合成の標準的な方法で製造した。

## 【0042】

30

製造及び以下の実施例において、分析用HPLCクロマトグラフィーが言及される場合は、特に断らない限り、使用した一般的な条件は以下の通りである。使用したカラムは、長さ150 mm、内径4.6 mmのZORBAX RXC18カラム(Hewlett Packard社製)である。試料は、Hewlett Packard - 1100装置にかけた。勾配溶媒法が用いられ、10分間かけて100%酢酸アンモニウム／酢酸緩衝液(0.2 M)から100%アセトニトリルを流した。次いで、装置に、100%アセトニトリルで1.5分間、次いで100%緩衝液で3分間の洗浄サイクルを施した。この間の流速は、定速で3 mL/分とした。

## 【0043】

## 〔実施例1〕

40

2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンの製造：

5-トリフルオロメチルウラシル(250 g、1.39 mol)及びオキシ塩化リン(655 mL、6.94 mol、5当量)を、オーバーヘッド攪拌機、還流凝縮器、滴下漏斗及び内部熱伝対を備えた3 Lの四つ口フラスコに注入した。内容物を窒素雰囲気下に保持し、濃リン酸(85 wt%、9.5 mL、0.1当量)をスラリーに一度に加えた結果、温和な発熱が見られた。次いで、ジイソプロピルエチルアミン(245 mL、1.39 mol、1当量)を、添加後の内部の反応温度が85から90に達するように、15分間かけて滴下した。アミン添加が終わるまでには、反応混合物は均一な薄橙色の溶液を呈した。加熱を開始し、橙色の溶液を100で20時間保持した。その時点で、反応混合物のHPLC分析は、出発物質が消費されていることを示唆した。外部加熱を止め、フラス

50

コの内容物を40℃に冷却し、次いで、3NのHCl(5L, 10当量)とジエチルエーテル(2L)の冷却した混合液に、滴下しながら加えた。その間、クエンチ・ポットの温度を10℃と15℃の間に保持した。層が分離し、水層をエーテル(1L)で1度抽出した。有機層を併せて、洗浄液が中性になるまで水で洗浄し(1.5L洗浄液×5)、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して薄黄色-橙色の油状物質(288g、収率95%)を得た。HPLCによる純度は96%であった。この物質を蒸留により更に精製できる(沸点109/79mmHg)。

#### 【0044】

##### 〔実施例2〕

非選択的アミン付加の一般的手順:

方法A: (2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-p-トリル-アミン(9)及び(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-p-トリル-アミン(8)の混合物

DCE/t-BuOH(20mL)中5-トリフルオロメチル-2,4-ジクロロピリミジン(500mg, 2.3mmol)の溶液へ、4-メチルアニリン(247mg, 1当量)を加え、次いで、トリエチルアミン(1.1当量)を滴下して加えた。終夜攪拌した後、反応液を濃縮し、酢酸エチルで回収し、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を除去した。分析用HPLCにより、粗反応混合物には、化合物8:化合物9=1.4:1の混合物が含まれていることが分かった。得られた異性体の混合物は、Shimadzu分取用HPLC装置で、標準勾配溶媒条件(Waters X Terra分取MS、C<sub>18</sub>カラム、5m、50×50mm; 40~90%ACN/H<sub>2</sub>O中0.1%NH<sub>4</sub>OH含有溶液、75mL/分、15分勾配溶出)を用いて分離し、(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-p-トリル-アミン(9)(122mg):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 2.35(s, 3H), 6.99(br s, 1H), 7.19(d, J=8.3Hz, 2H), 7.38(d, J=8.3Hz, 2H), 8.38(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): 163.9, 157.6, 156.0(q, J=5Hz), 136.1, 133.7, 130.0, 123.8(q, J=270Hz), 122.8, 106.6(q, J=32Hz), 21.2; HPLC保持時間: 7.236分; LRMS(M+): 288.1, 290.1; 及び(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-p-トリル-アミン(8)(205mg):<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 2.33(s, 3H), 7.17(d, J=8.3Hz, 2H), 7.42(d, J=8.3Hz, 2H), 7.46(br s, 1H), 8.52(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): 160.9, 157.6(br), 134.9, 134.8, 129.9, 122.8(q, J=269Hz), 121.1, 113.7(q, J=34Hz), 21.1; HPLC保持時間: 8.137分; LRMS(M+): 288.1, 290.1を得た。単結晶X線分析により、2つの異性体の構造を確認した。

#### 【0045】

ルイス酸を用いたアミンの選択的付加の一般的手順:

方法B: (4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-p-トリル-アミン(8)

DCE/t-BuOH(1:1, 80mL)中5-トリフルオロメチル-2,4-ジクロロピリミジン(2g, 9.2mmol)の溶液に、0℃で塩化亜鉛(1Mエーテル溶液、11mL、1.2当量)を加えた。1時間後、4-メチルアニリン(988mg, 1当量)を加え、続いてDCE/t-BuOH(10mL)中トリエチルアミン(1.03g、1.1当量)の溶液を滴下して加えた。1.5時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。分析用HPLCにより、粗反応混合物は、5%未満の異性体9を含むことが分かった。所望の生成物8は、白色固体(2.25g; 85%)として得た後、メタノールから結晶化した。HPLC保持時間: 8.169分; LRMS(M+): 288.2, 290.1。

#### 【0046】

10

20

30

40

50

他の種々のアミンを用いた方法Bの応用により、以下に概略を記載する化合物を含む、他の様々な2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン類の製造が可能になるが、それらに限定されない。

5-(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)アミノ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 3.29 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz), 7.51 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) : 177.0, 161.3, 158.7 (br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7 (q, J = 268 Hz), 121.0, 118.7, 111.2, (q, J = 32 Hz), 109.6, 36.7; HPLC保持時間：5.759分；LRMS (M+) 329.1, 331, 1。 10

#### 【0047】

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-(4-メトキシフェニル)アミン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 3.80 (s, 3H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 161.1, 157.6 (br), 157.2, 130.3, 123.2, 122.9, (q, J = 269 Hz), 114.5, 113.5 (q, J = 34 Hz), 112.5, 55.7; HPLC保持時間：7.550分；LRMS (M+) 304.2, 306.1。

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-(4-ニトロ-フェニル)アミン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.80 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 24 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 23 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) : 160.7, 158.9 (q, 4.5 Hz), 158.6, 145.7, 142.7, 125.6, 123.3 (q, J = 269 Hz), 120.0, 113.8 (q, J = 34 Hz); HPLC保持時間：7.720分；LRMS (M+) 318.3, 320.3。 20

#### 【0048】

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-(3,4-ジクロロフェニル)アミン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.39 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 160.2, 159.8, 157.6 (q, J = 5 Hz), 137.2, 133.2, 130.9, 127.9, 112.6 (q, J = 270 Hz), 121.9, 119.5, 115.0 (q, J = 34 Hz); HPLC保持時間：8.837分；LRMS (M+) 342.1, 344.1。 30

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-o-トリルアミン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 2.30 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 161.5, 159.7, 157.8 (q, J = 4.5 Hz), 135.4, 131.1, 127.0, 126.3, 124.0, 122.8 (q, J = 270 Hz), 113.8 (q, J = 34 Hz), 18.3; HPLC保持時間：7.663分；LRMS (M+) 288.1, 290.1。 40

#### 【0049】

(3-クロロフェニル)-(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)アミン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 60.4, 159.7, 157.6 (q, J = 4.5 Hz), 138.8, 135.1, 124.6, 122.6 (q, J = 269 Hz), 120.4, 118.3, 114.7 (q, J = 34 Hz); HPLC保持時間：8.301分；LRMS (M+) 308.1, 310.1。 50

(4-クロロ-フェニル)- (4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) - アミン:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 7.33 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.56 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 160.5, 159.7, 157.6 (q,  $J = 5$  Hz), 136.2, 129.8, 129.4, 122.7 (q,  $J = 270$  Hz), 118.6, 114.4 (q,  $J = 34$  Hz); HPLC 保持時間: 8.316分; LRMS (M+) 308.1, 310.0。

## 【0050】

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) - メチル-p-トリル - アミン:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 7.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 8.39 (br s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) : 162.4, 159.1, 157.2, 141.3, 137.3, 130.4, 126.4, 123.2 (q,  $J = 269$  Hz), 111.7 (q,  $J = 34$  Hz), 39.6, 21.4; HPLC 保持時間: 8.708分; LRMS (M+) 302.2, 304.1。

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) - (3-オキサゾール-5-イル-フェニル) - アミン:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) : 7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.78 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz) : 161.2, 158.9 (br), 158.4, 152.6, 151.0, 139.8, 130.2, 128.5, 123.6 (q,  $J = 269$  Hz), 122.9, 121.2, 120.1, 116.4, 112.3 (q,  $J = 34$  Hz); HPLC 保持時間: 7.374分; LRMS (M+) 341.2, 343.1。

## 【0051】

4-(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イルアミノ) - ベンズアミド:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) : 7.26 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz) : 168.0, 161.0, 158.9 (br), 158.4, 141.8, 129.6, 129.0, 123.5 (q,  $J = 268$  Hz), 119.9, 112.6 (q,  $J = 34$  Hz); HPLC 保持時間: 5.605分; LRMS (M+) 317.1, 319.3。

(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) - (4-メタンスルホニル-フェニル) - アミン:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) : 3.15 (s, 3H), 7.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 11.10 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz) : 60.9, 158.9 (br), 158.5, 143.9, 135.3, 128.8, 123.4 (q,  $J = 269$  Hz), 120.4, 113.3 (q,  $J = 34$  Hz), 44.5; HPLC 保持時間: 6.542分; LRMS (M+) 352.1, 354.1。

## 【0052】

4-(4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イルアミノ) - ベンゼンスルホニアミド:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) : 7.25 (s, 2H), 7.76 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 9.1$ , 2H), 8.85 (s, 1H), 10.98 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz) : 161.0, 158.9 (br), 158.5, 142.2, 139.2, 127.3, 123.5 (q,  $J = 269$  Hz), 120.3, 113.0 (q,  $J = 33$  Hz); HPLC 保持時間: 5.983分; LRMS (M+) 353.2, 355.2。

アミン求核剤が、ルイス酸に対する多座配位子として作用することが可能な脂肪族又は芳香族アミンである場合、反応を選択的に進めるためには、他の同等のルイス酸が必要で

10

20

30

40

50

ある。

【0053】

方法C : N - (4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - N' , N' - ジメチル - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

DCE / t - BuOH (1 : 1, 20 mL) 中 5 - トリフルオロメチル - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (500 mg, 2.3 mmol) の溶液へ、塩化亜鉛 (1 M エーテル溶液、5.1 mL, 2.2 当量) を 0 で加えた。1 時間後、N , N - ジメチル - 1 , 4 - フェニレンジアミン (313 mg, 1 当量) を加え、次いで、DCE / t - BuOH (5 mL) 中 トリエチルアミン (279 mg, 1.1 当量) の溶液を滴下して加えた。24 時間攪拌後、反応溶液を濃縮した。生成物を薄緑色固体 (531 mg, 73%) として得た後、  
25% H<sub>2</sub>O / メタノール溶液から結晶化した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 2.83 (s, 6H), 6.69 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 161.3, 158.8 (br), 158.5 (br), 148.3, 128.2, 123.8 (q, J = 268 Hz), 123.0, 113.1, 110.8 (br), 41.0; HPLC 保持時間 : 7.901 分; LRMS (M+) 317.3, 319.3。

【0054】

他の種々のアミンを用いた方法Cの応用により、以下に概略を記載する化合物を含む、他の様々な 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリミジン類の製造が可能になるが、それらに限定されない。

(4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - (2 - メトキシ - フェニル) - アミン : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 3.90 (s, 3H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) : 160.4, 159.3, 157.5 (q, J = 4.5 Hz), 148.6, 127.4, 124.1, 122.9 (q, J = 269 Hz), 121.1, 119.8, 113.7 (q, J = 34 Hz), 110.4, 56.0; HPLC 保持時間 : 8.151 分; LRMS (M+) 304.2, 306.2。

【0055】

(4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - (4 - メチル - ベンジル) - アミン : <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 2.23 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 8.57 (2s, 1H), 8.98 (m, 1H); HPLC 保持時間 : 8.238 分; LRMS (M+) 302.0, 304.0。

(4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロヘキシリ - アミン : <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 1.10 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.55 (2br s, 1H); HPLC 保持時間 : 8.548 分; LRMS (M+) 280.1, 282.1。

【0056】

(4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロヘキシリメチル - アミン : <sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 0.86 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 8.55 (m, 2H); HPLC 保持時間 : 9.039 分; LRMS (M+) 294.1, 296.1。

4 - クロロ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 1.60 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 8.36 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 100 MHz) : 161.5, 159.1, 157.2 (q, J = 4.5 Hz), 123.4 (q, J = 268 Hz), 109.8 (q, J = 34 Hz), 45.4, 25.9, 24.7; HPLC 保持時間 : 7.901 分; LRMS (M+) 317.3, 319.3。

P L C 保持時間 : 8 . 9 1 5 分 ; L R M S ( M + ) 2 6 6 . 1 , 2 6 8 . 2 。

【 0 0 5 7 】

本発明は、本明細書に記載された具体的な実施態様によって、範囲が限定されるべきではない。実際、本明細書に記載された実施態様に加えて、本発明の種々の改良は、上記の説明とそれに付随する図面から当業者には明らかになるであろう。その様な改良も、付属の特許請求の範囲の中に入ることを意図している。

【 0 0 5 8 】

本明細書に引用された全ての特許、特許出願、出版物、試験法、文献及びその他の書類は、参照することによりそれらの全文が本明細書の一部に取り込まれている。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(72)発明者 ジョン・チャールズ・カス

アメリカ合衆国コネティカット州06340.グロトン.イースタンポイントロード.ファイザー  
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 ダニエル・タイラー・リクター

アメリカ合衆国コネティカット州06340.グロトン.イースタンポイントロード.ファイザー  
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 マイクル・ジョウゼフ・ルーツィオ

アメリカ合衆国コネティカット州06340.グロトン.イースタンポイントロード.ファイザー  
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第03/030909(WO, A1)

国際公開第03/032997(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/42

C07B 43/04

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)