

(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2008-519850

(P2008-519850A)

(43) 公表日 平成20年6月12日 (2008.6.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75	4 C O 5 0
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 5 5
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 5
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 277 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-541357 (P2007-541357)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年7月9日 (2007.7.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/040952
 (87) 国際公開番号 W02006/053227
 (87) 国際公開日 平成18年5月18日 (2006.5.18)
 (31) 優先権主張番号 60/626,761
 (32) 優先日 平成16年11月10日 (2004.11.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504151848
 シンタ ファーマシューティカルズ コー
 ポレーション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ
 キシントン ハートウェル アベニュー
 4 5
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好
 (74) 代理人 100122426
 弁理士 加藤 清志

最終頁に続く

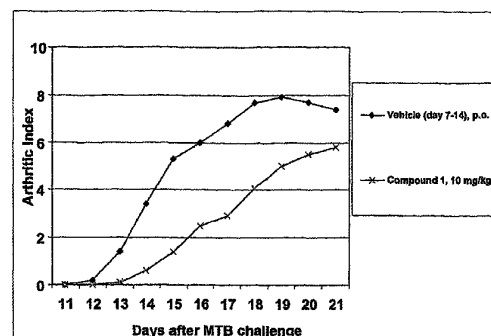
(54) 【発明の名称】 I L-12 調節化合物

(57) 【要約】

【課題】多数の T_H1 ドミナントな自己免疫疾患に対し、I L-12は重要な役割を果たしている。本発明の課題は、I L-12、I L-23、及び／又はI L-27の産生を下方制御する化合物であって、炎症性疾患の治療に用いられる化合物を提供することである。

【解決手段】本発明は、複素環式化合物、当該化合物を含有する組成物、それらを用いた方法、及びそれらを製造する方法に関する。当該化合物及び組成物は、とりわけ、I L-12の産生及びI L-12が介在するプロセスの調整に有用である。

【選択図】図1

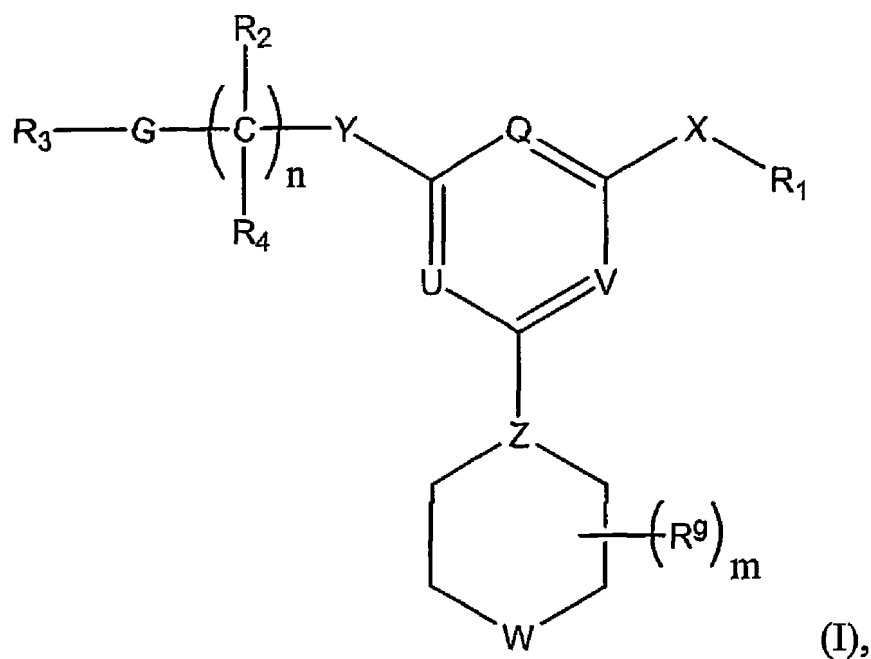


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、又はその薬剂的に許容される塩、溶媒和物、クラスレート、水和物若しくは多型。

【化 1】

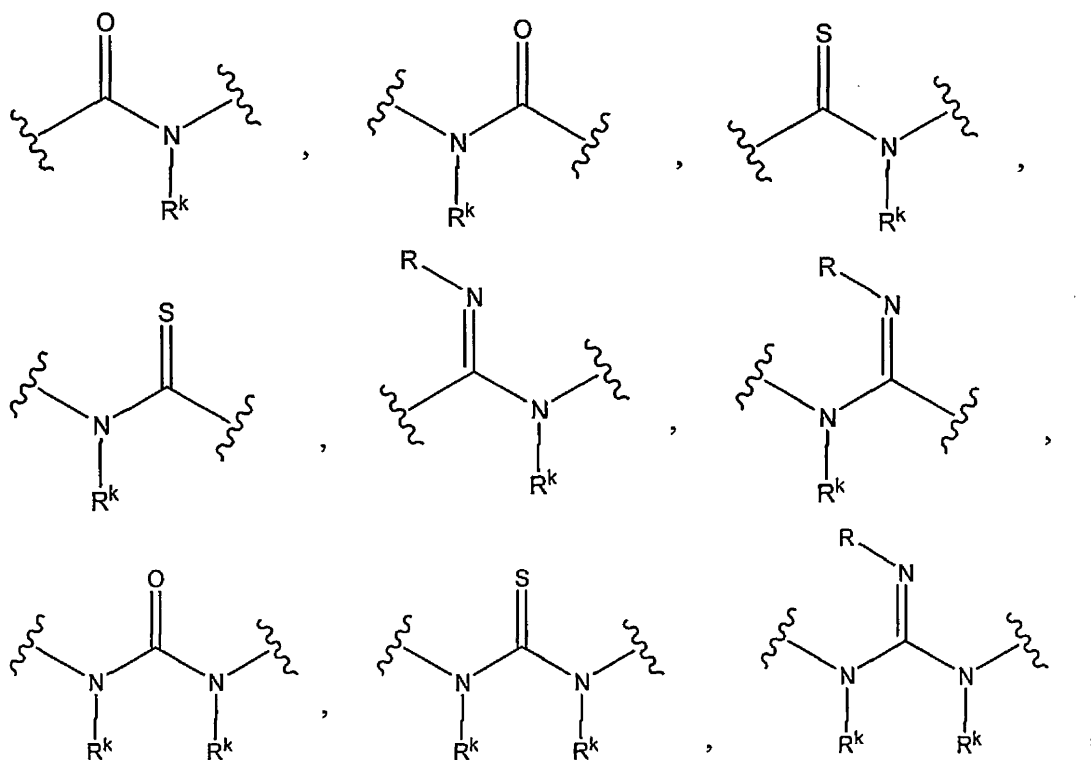


10

20

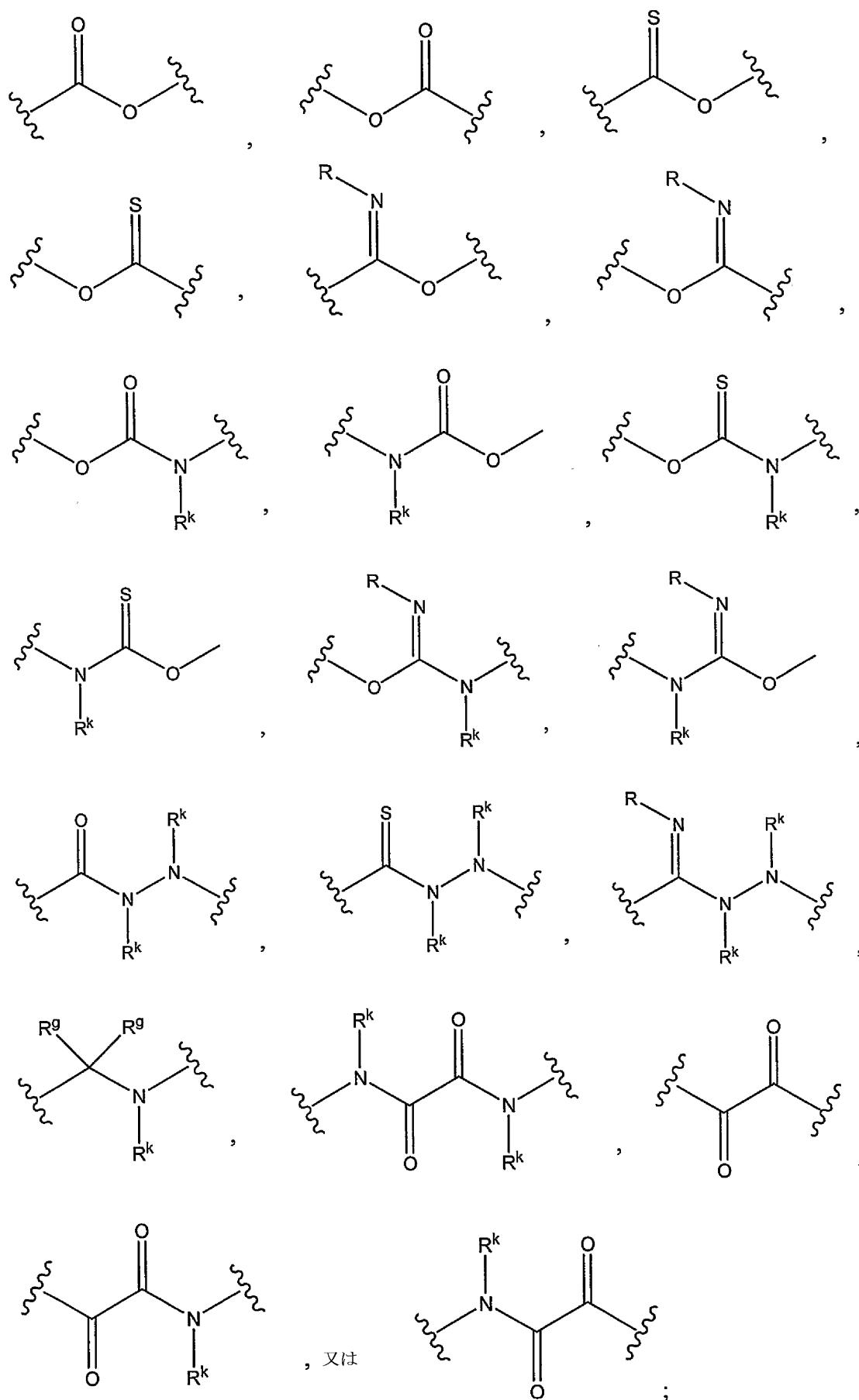
ここで、 X 及び R_1 は、共に、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^d$ であるか、又は X は、

【化 2】



30

40



10

20

30

40

Rは、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロアルキル基、アミノアルキル基、又は $-S(O)_2R^c$ であり；

R_1 は、 $R'-L'-R''$ であり；

R' は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基であるか、存在しないかであり；

L' は、O、 $S(O)_p$ 、 $N(R^k)$ 、 $N(R^k)C(O)$ 、 $C(O)N(R^k)$ 、 $C(O)O$ 、又は $OC(O)$ であるか、存在しないかであり；

R'' は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、 $N(R^k)(CH_2)_nR^g$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(S)R^cR^c$ 、又は置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキルであり；

Q、U、及びVのそれぞれは、独立してN又は CR^g であり、ここでQ、U、又はVの少なくとも一つはNであり；並びに CR^g は、それぞれ、同一でも異なってもよく；

R_3 は、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、又は $-P(O)R^cR^c$ であり；

R_2 及び R_4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kSO_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、アジド基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、若しくはイソチオニトロ基であり；又は R_2 及び R_4 は、共に $=O$ 、 $=S$ 、若しくは $=NR$ であり；

R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換

10

20

30

40

50

基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、又はチオアルコキシ基であり；

R^d 及び R^e は、それらが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

R^g は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、チオアルコキシ基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、又はアジド基であり；

R^h 及び R^j は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；又は R^h 及び R^j は、それらが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、若しくは置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

R^k は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；

G は、ヒドラジド；ヒドラゾン；ヒドラジン；ヒドロキシルアミン；オキシム；アミド；エステル；カルボン酸塩；カルバメート；チオカーバメート； $-NR^k-C(NR)-NR^k-$ ； $-NR^k-C(O)-NR^k-$ ； $-NR^k-C(S)-NR^k-$ ； $-NR^k-S(O)_2-NR^k-$ ；ホスホリル；置換基を有していてもよいシクリル；置換基を有していてもよいヘテロシクリル；置換基を有していてもよいアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル；置換基を有していてもよいヘテロアリール $-NR^k-$ ；置換基を有していてもよいヘテロアリール $-S-$ ；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル $-O-$ ； $-Si(OR^k)_2-$ ； $-B(OR^k)-$ ； $-C(NR)-NR^k-$ ； $-N(R^k)-CR^gR^g-C(O)-$ ； $-C(O)-ON(R^k)-$ ； $-C(O)-N(R^k)O-$ ； $-C(S)-ON(R^k)-$ ； $-C(S)-N(R^k)O-$ ； $-C(N(R^k))-$

10

20

30

40

50

$\text{ON}(\text{R}^k) - ; -\text{C}(\text{N}(\text{R}^k)) - \text{NR}^k\text{O} - ; -\text{OS}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{OC}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{OC}(\text{S}) - \text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{OC}(\text{N}(\text{R}^k)) - \text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k)\text{S}(\text{O})_2\text{O} - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k)\text{C}(\text{S})\text{O} - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{N}(\text{R}^k)\text{C}(\text{N}(\text{R}^k))\text{O} - ; -\text{OP}(\text{O})(\text{R}^c)\text{O} - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)\text{O} - ; -\text{OP}(\text{O})(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)\text{O} - ; -\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{P}(\text{O})(\text{R}^c) - ; -\text{OP}(\text{O})(\text{R}^c) - ; -\text{O}-\text{アルキル}-\text{ヘテロシクリル}-\text{N}(\text{R}^k) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{CHR}^g\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^k)\text{CHR}^g\text{C}(\text{O}) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{CHR}^g\text{C}(\text{O}) - ; -\text{N}(\text{R}^k)\text{C}(\text{O})\text{CHR}^g - ; -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^k)\text{CHR}^g\text{C}(\text{O}) -$ であるか；又はGは存在しないかであり；

Yは直接結合、 $(\text{CH}(\text{R}^g))_m$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{NR})$ 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{N}(\text{OR}^k)$ 、又は $\text{N}(\text{R}^k)$ であり；

mは0、1、2、3、又は4であり；

nは0、1、2、3、4、5、6、又は7であり；

pは0、1、又は2であり；

ZはN又はCHであり；及び

WはO、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NR^m 、又は $\text{NC}(\text{O})\text{R}^m$ であって、

R^m は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ である。

【請求項2】

Q、U、及びVが窒素原子である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Q、U、及びVのうちの一つが CR^g であり、他の二つが窒素原子である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Vが CR^g であり、Q及びUが窒素原子である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Qが CR^g であり、V及びUが窒素原子である、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

Q、U、及びVのうちの一つが窒素原子であり、他の二つが CR^g ある、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

Vが窒素原子であり、Q及びUが CR^g である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

Qが窒素原子であり、V及びUが CR^g である、請求項6記載の化合物。

【請求項9】

Uが窒素原子であり、Q及びVが CR^g である、請求項6記載の化合物。

【請求項10】

Xが、下記の式のいずれかである、請求項1記載の化合物。

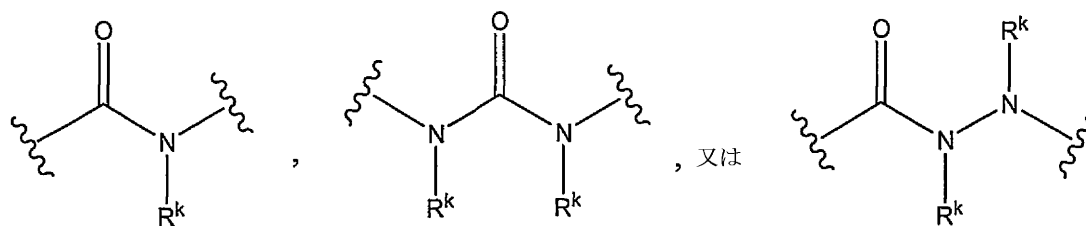
10

20

30

40

【化 3】

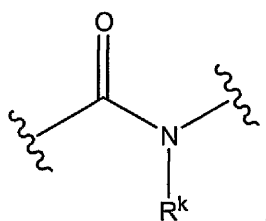


【請求項 1 1】

10

X が、下記の式で表される、請求項 1 0 記載の化合物。

【化 4】

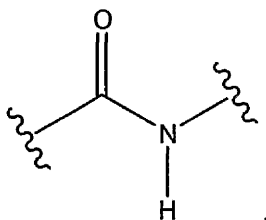


【請求項 1 2】

20

X が、下記の式で表される、請求項 1 1 記載の化合物。

【化 5】

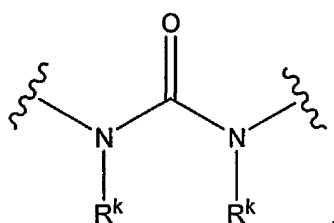


【請求項 1 3】

30

X が、下記の式で表される、請求項 1 0 記載の化合物。

【化 6】

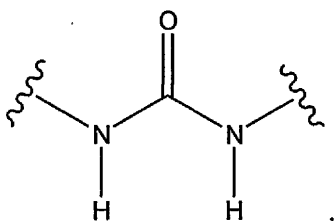


【請求項 1 4】

40

X が、下記の式で表される、請求項 1 3 記載の化合物。

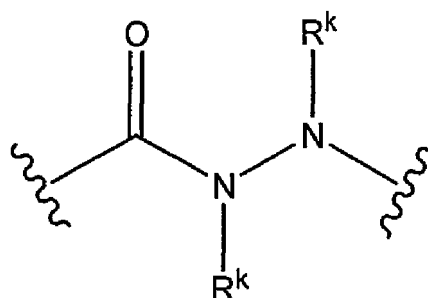
【化 7】



【請求項 1 5】

50

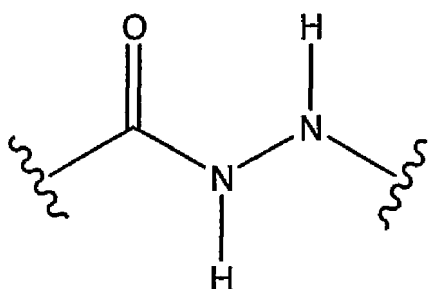
Xが、下記の式で表される、請求項10記載の化合物。
【化8】



10

【請求項16】

Xが、下記の式で表される、請求項15記載の化合物。
【化9】



20

【請求項17】

YがOである、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

Yが直接結合である、請求項1記載の化合物。

【請求項19】

R₃がR^cである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項20】

R₃が水素原子である、請求項19記載の化合物。

【請求項21】

R₃が置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項19記載の化合物。

【請求項22】

R₃が、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレニル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 3]ジオキソリル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 4]ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有して

40

50

いてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキジアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラハイドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ〔2, 3〕ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ〔3, 4〕ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ(b)チエニル基である、請求項21記載の化合物。

10

【請求項23】

R₃が置換基を有していてもよいヘテロシクリル基又は置換基を有していてもよいヘテロアルキル基である、請求項19記載の化合物。

【請求項24】

R₂及びR₄が、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロシクリル基である、請求項1記載の化合物。

20

【請求項25】

R₂及びR₄が、水素原子又は低級アルキル基である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

nが、0、1、2、3、又は4である、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

Gが、置換基を有していてもよいヘテロアリール又は置換基を有していてもよいヘテロシクリルである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項28】

Gが、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^hNR^j-$ 、 $-NR^kNR^kC(O)-$ 、 $-CH=N-NH-$ 、 $-NH-N=CH-CR^g=N-NR^k-$ 、 $-NR^k-N=C(R^g)-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NR^kNR^k-$ 、 $-NHO-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-O-NR^k-$ 、 $-NR^k-O-$ 、 $-CH=N-O-$ 、 $-O-N=CH-$ 、 $-CR^c=N-O-$ 、 $-O-N=C(R^c)-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-NR^k-$ 、 $-O-C(S)-NH-$ 、 $-NH-C(S)-O-$ 、 $-O-C(S)-NR^k-$ 、 $-NR-C(S)-O-$ 、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-NR^k-C(NH)-NH-$ 、 $-NR^k-C(NR^k)-NH-$ 、 $-NH-C(N(CN))-NH-$ 、 $-NH-C(NSO_2R^c)-NH-$ 、 $-NR^c-C(NSO_2R^d)-NH-$ 、 $-NH-C(NNO_2)-NH-$ 、 $-NH-C(NC(O)R^c)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^c-$ 、 $-NH-C(S)-NH-$ 、 $-NR^c-C(S)-NR^c-$ 、 $-NH-S(O)_2-NH-$ 、 $-NR^k-S(O)_2-NR^k-$ 、 $-N(R^k)-S(O)_2-O-$ 、 $-P(O)(R^c)-$ 、 $-P(O)(R^c)-O-$ 、 $-P(O)(R^c)-NR^k-$ 、置換基を有していてもよいシクリル、置換基を有していてもよいヘテロシクリル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリール-NH-、置換基を有していてもよいヘテロアリール-S-、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル-O-、 $-C(N-CN)-NH-$ 、 $-Si(OH)_2-$ 、 $-B(OH)-$ 、 $-C(NH)-NR^c-$ 、 $-N(R^k)$

40

50

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ON}(\text{R}^k)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{ON}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^c)\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^d))-\text{ON}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^d))-\text{NR}^c\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{OC}(\text{N}(\text{R}^d))-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{N}(\text{R}^d))\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{P}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-\text{アルキル}-\text{ヘテロシクリル}-\text{N}(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{CHR}^d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)\text{CHR}^d\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{CHR}^d\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{CHR}^d-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)\text{CHR}^d\text{C}(\text{O})-$ であるか、又は存在しないかである、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 29】

G が、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHNH}-$ 、 $-\text{NHO}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^k-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ 、又は $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{O}-$ である、請求項 28 記載の化合物。

【請求項 30】

G が、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^k-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^k-\text{C}(\text{NR}^k)-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{N}(\text{CN}))-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NSO}_2\text{R}^c)-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^k-\text{C}(\text{NSO}_2\text{R}^d)-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NNO}_2)-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NC}(\text{O})\text{R})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、又は $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-$ である、請求項 28 記載の化合物。

20

【請求項 31】

G が、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)-\text{O}-$ 、又は $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^c)-\text{NR}^c-$ である、請求項 28 記載の化合物。

【請求項 32】

G が、置換基を有していてもよいシクリル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロシクリルである、請求項 28 記載の化合物。

30

【請求項 33】

G が、置換基を有していてもよいシクロプロピル、置換基を有していてもよいシクロブチル、置換基を有していてもよいシクロペンチル、置換基を有していてもよいシクロヘキシル、置換基を有していてもよいシクロヘプチル、置換基を有していてもよいアジリジニル、置換基を有していてもよいオキシラニル、置換基を有していてもよいアゼチジニル、置換基を有していてもよいオキセタニル、置換基を有していてもよいモルホリニル、置換基を有していてもよいピペラジニル、又は置換基を有していてもよいピペリジニルである、請求項 32 記載の化合物。

【請求項 34】

G が、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、 $-\text{C}(\text{N}-\text{CN})-\text{NH}-$ 、 $-\text{Si}(\text{OH})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NR}^k-$ 、又は $-\text{NR}^k-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ である、請求項 28 記載の化合物。

40

【請求項 35】

G が、置換基を有していてもよいイミダゾリル、置換基を有していてもよいイミダゾリジノン、置換基を有していてもよいイミダゾリジンアミン、置換基を有していてもよいピロリジニル、置換基を有していてもよいピロリル、置換基を有していてもよいフラニル、置換基を有していてもよいチエニル、置換基を有していてもよいチアゾリル、置換基を有していてもよいトリアゾリル、置換基を有していてもよいオキサジアゾリル、置換基を有

50

していてもよいチアジアゾリル、置換基を有していてもよいピラゾリル、置換基を有していてもよいテトラゾリル、置換基を有していてもよいオキサゾリル、置換基を有していてもよいイソキサゾリル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいピリジル、置換基を有していてもよいピリミジル、置換基を有していてもよいインドリル、又は置換基を有していてもよいベンゾチアゾリルである、請求項 34 記載の化合物。

【請求項 36】

Z が N であり、W が O である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 37】

Y が、O 又は CH_2 であり、G が存在せず、n が 0、1、2、3、又は 4 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 38】

R' が存在せず、L' が存在しない、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 39】

R" が、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン、 OR^k 、 SR^k 、又は NR^hR^j である、請求項 38 記載の化合物。

【請求項 40】

R" が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項 39 記載の化合物。

【請求項 41】

R" が、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレンイル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい 1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ [1, 3] ジオキソリル基、置換基を有していてもよいベンゾ [1, 4] ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキシアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ (b) チエニル基である、請求項 40 記載の化合物。

【請求項 42】

R" が以下の式で表される基である、請求項 39 に記載の化合物。

10

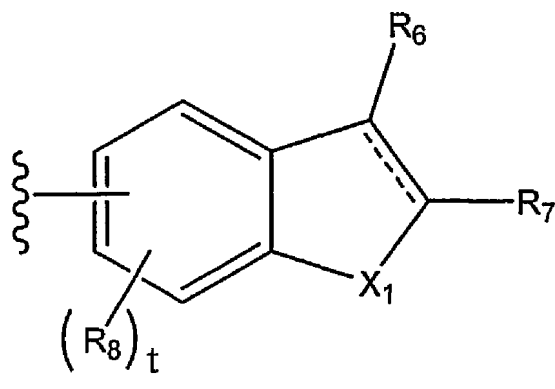
20

30

40

50

【化 10】



;

ここで、破線は、二重結合又は単結合を示し；

X_1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-N(R^k)-$ 、又は $-C(R^g)(R^g)-$ であり；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、若しくは $-SC(NR)R^c$ であり；又は R_6 及び R_7 は、それらが結合する炭素原子と共に、置換基を有していてもよい5員環から7員環のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい5員環から7員環のシクリル基、置換基を有していてもよい5員環から7員環のアリール基、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロシクリル基、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロアリール基を形成し；

R_8 は、それぞれ独立して、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、又は $-SC(NR)R^c$ であり；及び

t は、0、1、2、又は3である。

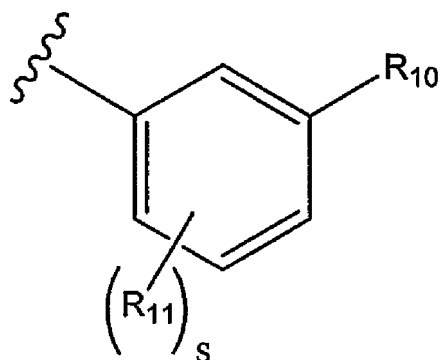
【請求項 43】

R'' が、(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)、(1H-インドール-5-イル)、又は(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)である、請求項 42 記載の化合物。

【請求項 44】

R'' が、下記の式で表される基である、請求項 39 記載の化合物。

【化 11】

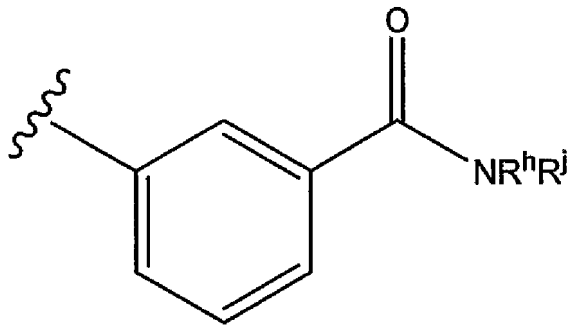


ここで、 R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立に、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$

、 $-\text{OC}(\text{NR})\text{R}^c$ 、又は $-\text{SC}(\text{NR})\text{R}^c$ であり；及び
 s は、0、1、2、3、又は4である、請求項39記載の化合物。

【請求項45】

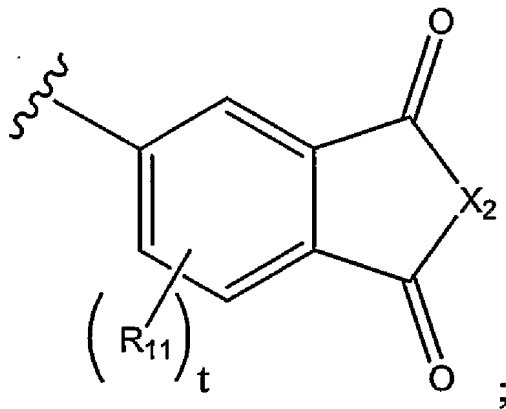
R'' が、下記の式で表される基である、請求項44記載の化合物。
 【化12】



10

【請求項46】

R'' が、下記の式で表される基である、請求項39記載の化合物。
 【化13】



20

30

ここで、 X_2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、又は $-\text{NR}^k-$ であり；

R_{11} は、それぞれ独立に、 R^g 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{NR})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{NR})\text{R}^c$ 、又は $-\text{SC}(\text{NR})\text{R}^c$ であり；及び

t は、0、1、2、又は3である。

【請求項47】

Y が、存在しないか、 O 、 S 、 $\text{N}(\text{OR}^k)$ 、 $\text{N}(\text{R}^k)$ 、又は CH_2 であり、及び
 n が、0、1、2、3、又は4である、請求項1記載の化合物。

40

【請求項48】

R_3 が、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン、 OR^k 、 SR^k 、又は NR^hR^j である、請求項1記載の化合物。

【請求項49】

R_3 が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項48記載の化合物。

50

【請求項 50】

R_3 が、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレンイル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい 1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ [1, 3] ジオキソリル基、置換基を有していてもよいベンゾ [1, 4] ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキジアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ (b) チエニル基である、請求項 49 記載の化合物。

【請求項 51】

R_3 が、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基である、請求項 47 記載の化合物。

【請求項 52】

R_3 が、置換基を有していてもよいピペリジニル基、置換基を有していてもよいピペラジニル基、置換基を有していてもよい 2-オキソピペラジニル基、置換基を有していてもよい 2-オキソピペリジニル基、置換基を有していてもよい 2-オキソピロリジニル基、置換基を有していてもよい 4-ピペリドンイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロピラニル基、置換基を有していてもよいオキサゾリジンイル基、置換基を有していてもよい 2-オキソオキサゾリジンイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニルスルホン基、置換基を有していてもよいモルホリニル基、置換基を有していてもよいチオモルホリニル基、置換基を有していてもよいチオモルホリニルスルフォキシド基、置換基を有していてもよいチオモルホリニルスルホン基、置換基を有していてもよい 1, 3-ジオキソラニル基、置換基を有していてもよい [1, 4] ジオキサンイル基、置換基を有していてもよい 2-オキソイミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、又は置換基を有していてもよいテトラヒドロチエニル基である、請求項 51 記載の化合物。

【請求項 53】

R_3 が、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^hR^j 、又は $C(O)NR^hR^j$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 54】

R_3 が、 $-OR^k$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 又は $-NR^hR^j$ であり、 R^k 、 R^h 、及び R^j が、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有し

ていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基である、請求項 53 記載の化合物。

【請求項 55】

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルエステル、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素、1-[6-(2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素、1-[6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素、1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-p-トリル-チオ尿素、1-(2-ブロモ-4-メチル-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-チオ尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-p-トリル-尿素、1-(3-メトキシ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(4-クロロ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-ベンジル-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルエステル、2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3,4-ジメチル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-エト

10

20

30

40

50

キシ]ーピリミジンー4ーカルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、6-メトキシー2-モルホリンー4-イルーピリミジンー4-カルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、6-モルホリンー4-イルー4- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリジンー2-カルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、4, 6-ジモルホリンー4-イルーピリジンー2-カルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸メチルー(1, 2, 3-トリメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(6-メチルーベンゾチアゾールー2-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(9-エチルー9H-カルバゾールー2-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(6-メチルーピリジンー2-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(4-メチルーピリジンー2-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸ベンゾチアゾールー6-イルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸ナフタレンー2-イルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸キノリンー6-イルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピリジンー2-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸キノリンー5-イルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸インダンー5-イルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー7-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-ピペリジンー1-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(2, 3-ジメチルー1H-インドールー5-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- [2- (2-オキソーオキサゾリジンー3-イル)ーエトキシ]ーピリミジンー4-カルボン酸(3-カルバモイルーフェニル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- [2- (2-オキソーオキサゾリジンー3-イル)ーエトキシ]ーピリミジンー4-カルボン酸m-トリルアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(5-チオフエンー2-イルー1H-ピラゾールー3-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(3-エチルーフェニル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(3-ブロモーフェニル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(5-メチルーイソオキサゾールー3-イル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(2-アセチルアミノーフェニル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(3-スルファモイルーフェニル)ーアミド、2, 6-ジモルホリンー4-イルーピリミジンー4-カルボン酸(3, 4-ジメチルーフェニル)ーアミド、2, 6-ジモルホリンー4-イルーピリミジンー4-カルボン酸(3-カルバモイルーフェニル)ーアミド、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボン酸(3-ジメチルカルバモイルーフェニル)ーアミド、インドールー1-イルー [2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-イル]ーメタノン、(3, 4-ジヒドロー1H-イソキノリンー2-イル)ー [2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-イル]ーメタノン、2-モルホリンー4-イルー6- (2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジンー4-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸m-トリルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-
 エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、
 2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン
 -4-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-アミド、2-モ
 ルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-
 カルボン酸(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)
 -アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 ピリミジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-アミド、2-モ
 ルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-
 カルボン酸(3-ヒドロキシ-フェニル)-アミド、6-モルホリン-4-イル-2-(
 2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、
 6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-モル
 ホリン-4-イル-2-(2-ピリミジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カ
 ルボン酸(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド、2-[2-(3,4-
 ジメトキシ-フェニル)-エトキシ]-6-モルホリン-4-イル-N-m-トリル-イ
 ソニコチンアミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モル
 ホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イソニコチンアミド
 、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素、1-[6-モルホリン-4-イル-2-(
 2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素
 、1-メチル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エト
 キシ)-ピリミジン-4-イル]-1-m-トリル-尿素、1-(4,6-ジ-モルホリ
 ン-4-イル-ピリジン-2-イル)-3-m-トリル-尿素、1-[4-モルホリン-
 4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-3-
 m-トリル-尿素、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキ
 シ)-ピリミジン-4-カルボン酸1H-インドール-5-イルエステル、1H-インド
 ール-5-カルボン酸[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エ
 トキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド、1H-インドール-5-カルボン酸[6-
 モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-
 イル]-アミド、3-メチル-N-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-
 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド、N-[4-モルホリン
 -
 4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-イソ
 ニコチンアミド、5-メチル-イソオキサゾール-S-カルボン酸-[4-モルホリン-
 4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-アミ
 ド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジ
 ン-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド、2-モルホリン-4-イル-6-(
 2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸N'-m-トリル-
 ヒドラジド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)
 -ピリミジン-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド、6-モルホリン-4-イ
 ル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸N'-
 (3,4-ジメチル-フェニル)-ヒドラジド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)-イソニコチン酸N'-m-トリル-ヒドラジド、
 [2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 4-イル]-カルバミン酸m-トリルエステル、(2,3-ジメチル-1H-インドール
 -5-イル)-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)
 -ピリミジン-4-イルメチル]-アミン、N-[2-モルホリン-4-イル-6-(
 2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-N'-m-トリル-オ
 キサルアミド、N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N'-[2-モルホリン-4-イル

- 6 - (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - オキサリアミ
 ド、N - (3-ヒドロキシ-フェニル) - N - [6-モルホリン-4-イル-2 - (2-
 ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - オキサリアミド、[6-モ
 ルホリン-4-イル-2 - (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イ
 ル] - カルバミン酸m-トリルエステル、(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-
 イル) - [2-モルホリン-4-イル-6 - (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピ
 リミジン-4-イルメチル] - アミン、N - [2-モルホリン-4-イル-6 - (2-ピ
 リジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - N' - m-トリル - オキサリ
 アミド、N - (3-ヒドロキシ-フェニル) - N' - [2-モルホリン-4-イル-6 -
 (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - オキサリアミド、N
 - (3-ヒドロキシ-フェニル) - N' - [6-モルホリン-4-イル-2 - (2-ピリ
 ジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - オキサリアミド、[6-モルホ
 リン-4-イル-2 - (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル]
 - カルバミン酸m-トリルエステル、2-モルホリン-4-イル-6 - (2-モルホリン
 -4-イル-2-オキソ-エチルアミノ) - ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメ
 チル-1H-インドール-5-イル) - アミド、2-モルホリン-4-イル-6 - (4-
 ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル) - ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-
 ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - [ビス - (2-ヒドロキシ-エ
 チル) - アミノ] - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-
 ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6-ジブチルアミノ-2-モルホリ
 ン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-
 イル) - アミド、6-ジエチルアミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-
 カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - [4 - (
 2-ヒドロキシ-エチル) - ピペラジン-1-イル] - 2-モルホリン-4-イル-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、
 6 - (2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-
 4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、[6 - (
 2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル) - 2-モルホリン-4-
 イル-ピリミジン-4-イルアミノ] - 酢酸、[6 - (2, 3-ジメチル-1H-インド
 ール-5-イルカルバモイル) - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミ
 ノ] - 酢酸メチルエステル、6 - { [(2-メトキシ-エチルカルバモイル) - メチル]
 - アミノ} - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチ
 ル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - [2 - (4-カルバモイル-ピペリジ
 ン-1-イル) - 2-オキソ-エチルアミノ] - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン
 -4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - [
 2 - (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - 2-オキソ-エチルアミノ] - 2-モ
 ルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インド
 ール-5-イル) - アミド、6 - ({ [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-カルバモイ
 ル] - メチル} - アミノ) - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(
 2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - [2 - (4-アセチル
 -ピペラジン-1-イル) - 2-オキソ-エチルアミノ] - 2-モルホリン-4-イル-
 ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - アミ
 ド、6 - [2 - (3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - 2-オキソ-エ
 チルアミノ] - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメ
 チル-1H-インドール-5-イル) - アミド、6 - (カルバモイルメチル-アミノ) -
 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-イ
 ンドール-5-イル) - アミド、6 - (エチルカルバモイルメチル-アミノ) - 2-モ
 ルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インド
 ール-5-イル) - アミド、6 - [2 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2-オキソ
 -エチルアミノ] - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-

10

20

30

40

50

ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[[(ブチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-アミノ}-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(シクロペンチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[(m-トリルカルバモイル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(ジメチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[メチル-(2-オキソ-2-ペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド、6-[メチル-(2-オキソ-2-ペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、1-(3-ブロモ-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-インダン-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素、1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素、1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-ニトロ-フェニル)-尿素、1-(2-ブロモ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-ヨード-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-エチル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(2-クロロ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-

10

20

30

40

50

ルー 1 H-インドール-5-イル) -アミド、4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル
 -アミノ] -6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミ
 ノ-フェニル) -アミド、4-メトキシアミノ-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-
 2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル) -アミド、4-メトキシアミノ-6-
 モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1 H-インド
 ル-5-イル) -アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ] -2-モ
 ルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル) -ア
 ミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸(5-シクロプロピル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イ
 ル) -アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ] -2-モルホリン-
 4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ
 フェニル) -アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ] -2-モルホ
 リン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(4-アセチルアミノ-フェニル) -アミ
 ド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ] -2-モルホリン-4-イル-
 ピリミジン-4-カルボン酸[3-(アセチル-メチル-アミノ)-フェニル] -アミド
 、(E)-N-(3-(1-(2, 2-ジメチルヒドラゾノ)エチル)フェニル)-6-
 ((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボ
 キサミド、6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2, 3-ジメチル-
 1 H-インドール-5-イル) -アミド、4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)
 -6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1 H-イ
 ンドール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4
 -イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(2-メチル-ピリミジン-4
 -イル)-フェニル] -アミド、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4
 , 5, 6-テトラヒドロ-2 H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(2, 3
 -ジメチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド、6-(1, 4-ジオキサ-8-ア
 ザ-スピロ[4, 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-
 カルボン酸(2, 3-ジメチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド、6-(4-ヒ
 ドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カル
 ボン酸(2, 3-ジメチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド、4-ヒドロキシ
 6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-[1, 4']ビピ
 リジニル-2'-カルボン酸(3-エチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド、6
 -(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4, 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン
 -4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1 H-インドール-5-イル)
 -アミド、2'-((2, 3-ジメチル-1 H-インドール-5-イルカルバモイル)-6
 '-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-[1, 4']ビピリ
 ジニル-4-カルボン酸エチルエステル、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル
)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル
 -1 H-インドール-5-イル) -アミド、6-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)
 -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1 H-インド
 ール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピ
 リミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド、6-
 (1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4, 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン-
 4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1 H-インドール-
 5-イル) -アミド、4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-6-モルホリン-
 4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-エチル-1 H-インドール-5-イル) -ア
 ミド、6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H-[1, 4'
]ビピリジニル-2'-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1 H-インドール-5-イル)
 -アミド、6-(4-カルバモイル-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イ
 ル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1 H-インドール-5-イ
 ル) -アミド、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-

10

20

30

40

50

イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド(メタンスルホン酸との複合体)、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド(メタンスルホン酸との複合体)、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-7-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-6-(メトキシアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-オキソインドリン-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(3, 3-ジエチルウレイド)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ダイオキシ-6-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(5, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 5-ジエトキシ-4-モルホリノフェニル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-イソプロピルフェニル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-アセチルインドリン-5-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(3-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリ

10

20

30

40

50

ノピリミジン-4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-
 -N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキ
 サミド、N-(5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロフェニル)-6-((2-メトキ
 シエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-
 (3-イソプロピルフェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリ
 ミジン-4-カルボキサミド、N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリ
 ノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(ジ
 メチルアミノ)-4-フルオロフェニル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)ア
 ミ

ミ
 ノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-メチル-1H-イン
 ダゾール-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-
 4-カルボキサミド、6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(1-メ
 チル-1H-インダゾール-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミ
 ド、N-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-
 イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサ
 ミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(1,3,3-トリメチ
 ル-2-オキソインドリン-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-エ
 チル-1H-インドール-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ
)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-エチルインドリン-6-イル)-2-モ
 ルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モル
 ホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]
 -ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル
)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3
 -イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-
 5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-
 アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(5-tert-ブ
 チル-2-ヒドロキシ-フェニル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル
 -アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(3-ヒド
 ロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-アミド、6-[(2-メトキシ
 -エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン
 酸[5-(4-クロロ-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミ
 ド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-
 ピリミジン-4-カルボン酸(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-
 アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イ
 ル-ピリミジン-4-カルボン酸(4-イソプロピル-3-メチル-フェニル)-アミ
 ド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
 リミジン-4-カルボン酸(4-プロモ-3-メチル-フェニル)-アミド、6-[(2
 -メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4
 -カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エ
 チル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(
 3-ベンゾイル-フェニル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミ
 ノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2-p-トリル-エチ
 ル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-
 4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-4-モルホリン-4-イル
 -フェニル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モル
 ホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(4-プロモ-1-メチル-1H
 -ピラゾール-3-イル)-フェニル]-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-メ
 チル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(5-tert
 -ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アミド、6-[(2-メトキシ
 -エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（３－メチル－イソチアゾール－５－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（４，６－ジメチル－ピリミジン－２－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（２，３－ジメチル－キノキサリン－６－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（３－キノキサリン－２－イル－フェニル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（５，７－ビス－トリフルオロメチル－〔１，８〕ナフチリジン－２－イル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸（３－トリフルオロメトキシ－フェニル）－アミド、６－〔（２－メトキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－２－モルホリン－４－イル－ピリミジン－４－カルボン酸〔３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル〕－アミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノ－６－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（メチルアミノ）－２－モルホリノ－ピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（ジメチルアミノ）－２－モルホリノ－ピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（２－（メチルスルホニル）エトキシ）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（２－シアノエトキシ）－N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（２－メトキシエチルアミノ）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－メチル－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－ヒドロキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－６－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イルアミノ）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（２－（ジエチルアミノ）－２－オキソエトキシ）－N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（ビス（２－メトキシエチル）アミノ）－N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、N－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノ－６－（モルホリノメチル）ピリミジン－４－カルボキサミド、（S）－６－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）－N－（３－メチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－N－（３－メチル－１H－インドール－５－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド、６－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－モルホリノ－N－（２，３，４，９－テトラヒドロ－１H－カルバゾール－６－イル）ピリミジン－４－カルボキサミド、１－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－３－（６－メチル－２－モルホリノピリミジン－４－イル）尿素、１－（６－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－３－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）尿素、１－（２，３－ジメチル－１H－インドール－５－イル）－３－（６－（（２－メトキシエチル）（メ

10

20

30

40

50

チル) アミノ) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) 尿素、1 - (6 - (4 - アセチ
 ルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 - エチル
 - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) 尿素、1 - (3 - エチル - 2 - メチル - 1
 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (6 - メチル - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル
) 尿素、1 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (2 - モルホリ
 ノ - 6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル)
 尿素、1 - (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (2 - モル
 ホリノ - 6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
 ル) 尿素、1 - (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (2 -
 モルホリノ - 6 - (2 - モルホリノエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) 尿素、2 - モ
 ルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 -
 カルボン酸 (5 - メチル - 2 - ニトロ - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル
 - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2 - ア
 ミノ - 5 - メチル - フェニル) - アミド、6 - (2 - アミノ - エトキシ) - 2 - モルホリ
 ン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5
 - イル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エト
 キシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2
 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 H - インドール
 - 6 - イル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル -
 エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ニトロ - フェニル) - アミド、2 - モル
 ホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸 (3 - アミノ - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モ
 ルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピロリジン - 1 -
 イル - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イ
 ル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - メトキシ - フェニル) - アミド、2
 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン -
 4 - カルボン酸 (3 - メチルアミノ - フェニル) - アミド、2 - (2, 6 - ジメチル - モ
 ルホリン - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2,
 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6
 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3, 5 - ジ
 メチル - フェニル) - アミド、2, 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸 (1, 2, 3 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド、2 - モル
 ホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸 (4 - フェニルアミノ - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 -
 (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピロール
 - 1 - イル - フェニル) - アミド、6 - (2 - メチルアミノ - エトキシ) - 2 - モルホリ
 ン
 - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1, 2, 3 - トリメチル - 1 H - インドール
 - 5 - イル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル -
 エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - フェニル) - アミド、2 - モル
 ホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸 (4 - ジメチルアミノ - 3 - メチル - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4
 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (
 3 - メチル - 4 - メチルアミノ - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 -
 (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ジメチル
 アミノ - 4 - メチル - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モル
 ホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (4 - メチル - 3 - メチル
 アミノ - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 -
 イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、2 - モルホ

リン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カル
 ボン酸(5-モルホリン-4-イル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-
 アミド、{2-[6-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-
 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸
 メチルエステル、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキ
 シ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド、
 2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン
 -4-カルボン酸(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド、2
 -モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 4-カルボン酸(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ
 -エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン
 酸m-トリルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 キノリン-7-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4
 -イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノ-フェニル)-
 アミド、6-(2-メトキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4
 -カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[(2
 -メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4
 -カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ-エ
 チル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(20
 3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル
 -アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-
 1-イル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4
 -イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェ
 ニル)-アミド、2, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3
 -ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-モル
 ホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール
 -5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-
 エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(イソプロピル-メチル-アミノ)-フ
 ェニル]-アミド、6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピ
 リミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-[(2-ヒ
 ドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-
 カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-アミド、6-[(2-メトキシ-
 エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸
 (3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(
 2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(エチル-
 メチル-アミノ)-フェニル]-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホ
 リン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル
 -フェニル)-アミド、6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホ
 リン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-
 5-イル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モル
 ホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)
 -アミド、[6-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-
 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエス
 テル、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-
 イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキ
 シ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ
 リン-6-イル)-アミド、6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-
 カルボン酸(1-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミ

10

20

30

40

50

ド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシ-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[2-(1-オキシピリジン-2-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-アミノフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-尿素、1-{6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-3-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-尿素、1-(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(4-イソプロピル-3-メチル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-イソプロピル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素からなる群から選ばれる化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、又は多型。

10

20

【請求項56】

請求項1の化合物と、薬剂的に許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

【請求項57】

被験体のIL-12産生を阻害する方法であって、前記被験体に有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項58】

インターロイキン-12の過剰産生に関連した疾患の治療方法であって、治療を必要とする被験体に、有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む方法。

30

【請求項59】

前記疾患が、多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、免疫介在性糖尿病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫性疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病からなる群から選択される、請求項58に記載の方法。

40

【請求項60】

前記疾患が、関節リウマチ、敗血症、クローン病、多発性硬化症、乾癬、又は免疫介在性糖尿病である、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

インターロイキン-12の過剰産生に関連した疾患の治療方法であって、治療を必要とする被験体に、有効量の請求項55に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項62】

過剰な骨量減少に関連した疾患の治療又は予防方法であって、治療又は予防を必要とす

50

る被験体に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6 3】

前記疾患が、歯周病、良性骨疾患、骨粗鬆症、骨のパジエット病、骨形成不全症、線維性骨異形性症、及び原発性副甲状腺機能亢進症、エストロゲン欠乏症、炎症性骨量減少症、骨悪性腫瘍、関節炎、大理石骨病、悪性高カルシウム血症（HCM）、多発性骨髄腫の溶骨性骨病変及び乳癌の溶骨性骨転移、並びに転移性癌である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

in vitro 又は in vivo で破骨細胞形成を阻害する方法であって、破骨細胞を、有効量の請求項 1 に記載の化合物と接触させることを含む方法。

10

【請求項 6 5】

治療又は予防を必要とする被験体における、破骨細胞による過剰な骨吸収に関連した疾患の治療又は予防方法であって、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6 6】

被験体の T_H 1 細胞の増殖を阻害する方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6 7】

被験体の IL-12 産生を阻害する方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

20

【請求項 6 8】

被験体の IL-23 産生を阻害する方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6 9】

更に IL-12 の産生を阻害することを含む、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

被験体の IL-27 産生を阻害する方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 7 1】

更に T_H 1 リンパ球増殖を阻害することを含む、請求項 7 0 に記載の方法。

30

【請求項 7 2】

更に IL-12 の産生を阻害することを含む、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

治療を必要とする被験体における、炎症性疾患の治療方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 7 4】

治療を必要とする被験体における、免疫性疾患の治療方法であって、前記被験体に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

＜関連出願に対するクロスリファレンス＞

本出願は、2004 年 11 月 10 日に本出願の米国特許仮出願第 60/626,761 号の利益を主張するものであり、その教示するところの全ては、参照により本明細書の一部をなす。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-12（IL-12）は、自然免疫と、抗原特異的な適合性免疫とを橋渡しすることによって、免疫応答においてキーとなる役割を果たす、ヘテロ二量体サイトカイン（p70）である。Trinchieri（1993）Immunol Tod

50

ay 14:335。例えば、このサイトカインは、タイプ1ヘルパーT細胞(T_H1) 応答を促進し、従って、細胞性免疫を促進する。Chan et al. (1991) J Exp Med 173:869、Seder et al. (1993) Proc Natl Acad Sci USA 90:10188、Manetti et al. (1993) J Exp Med 177:1199、及びHsieh et al. (1993) Science 260:547。IL-12は、独立して調節される2個のサブユニットp35及びp40から構成された、ジスルフィド結合で結合したヘテロ二量体である。IL-12は、細菌、例えばリポ多糖(LPS)等の細菌性の産物、及び細胞内寄生虫の刺激により、特にマクロファージ及び樹状細胞等の、食細胞及び抗原提示細胞により生成される。十分に裏付けられたIL-12の生物学的機能は、T細胞及びNK細胞におけるインターフェロン γ ($INF-\gamma$)の誘導、及びナイーブT細胞の T_H1 Tリンパ球への分化の誘導である。サイトカインIL-23は、p19サブユニット及びIL-12と同一のp40サブユニットから構成されるヘテロ二量体である。IL-23は、IL-12と同様、タイプ1の免疫防御に関与し、T細胞からの $INF-\gamma$ 分泌を誘導する。IL-27は、IL-12のp40サブユニットと類縁のポリペプチドであるEBI3と、IL-12のp35サブユニットに類縁のタンパク質であるp28との結合によって形成される。IL-27は、T細胞の増殖を促進し、また T_H1 細胞への分化に役割を有すると考えられている。Pflanz et al., Immunity (2002)、16:779-790。

10

【0003】

20

特に、 $INF-\gamma$ の産生が持続する慢性疾患において、IL-12産生が $INF-\gamma$ により亢進されることが示唆されている。IL-12産生を誘発する感染性刺激又は炎症性刺激の後、強力なフィードバック・ループによってIL-12及びIL-23誘導性の $INF-\gamma$ の産生を促進し、これが更にIL-12産生を亢進し、続くプロ炎症性サイトカインの過剰な産生に繋がることが想定される。更にIL-27は、 $INF-\gamma$ とは独立に、主要な T_H1 特異的転写因子であるTbet、及びその下流の標的であるIL-12R $\beta2$ の発現を誘導することが示唆されている。加えて、IL-27はGATA-3の発現を抑制する。GATA-3は、 T_H1 の発達を阻害し、IL-12R $\beta2$ 及びStat4発現の抑制を介して、IL-12シグナリングを喪失させる。Lucas et al., PNAS (2003)、700:15047-15052。

30

【0004】

多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、脈管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髓線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型又は免疫介在性糖尿病、バセドー病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、分類不能型免疫不全症(CVID)、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病を含むが、これらに限定されない多数の T_H1 ドミナントな自己免疫疾患に対し、IL-12は重要な役割を果たしている。例えば、Gately et al. (1998) Annu Rev Immunol. 16:495、及びAbbas et al. (1996) Nature 383:787を参照されたい。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

IL-12の過剰生産の阻害、或いはIL-23やIL-27等、IL-12の産生及び/又は T_H1 の発達を促進するサイトカインの阻害は、上記疾病を治療するための一手法である。Trembleau et al. (1995) Immunol. Toda

50

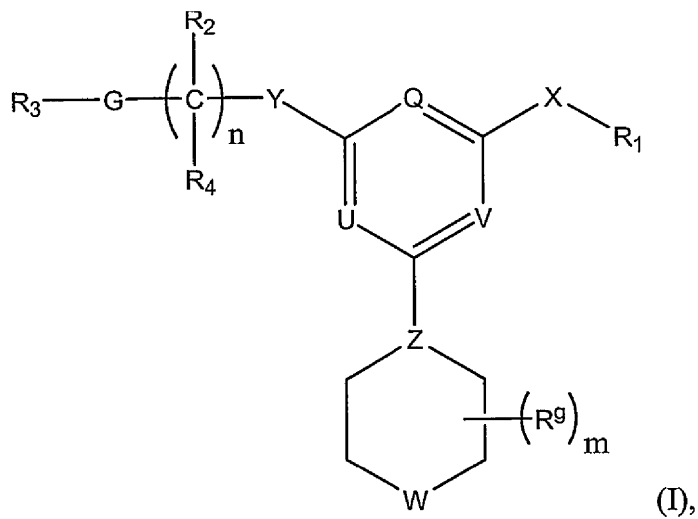
y 16:383、及び Adorini et al. (1997) Chem. Immunol. 68:175。例えば、IL-12の過剰生産やその結果として起こる T_H1 型の応答は、IL-12、IL-23、及び／又は IL-27の産生を制御することによって抑制できる。このため、IL-12、IL-23、及び／又は IL-27の産生を下方制御する化合物は、炎症性疾患の治療に用いられる。Ma et al. (1998) Eur Cytokine Netw 9:54。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一の態様において、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型若しくはプロドラッグに関する。

【化1】



【0007】

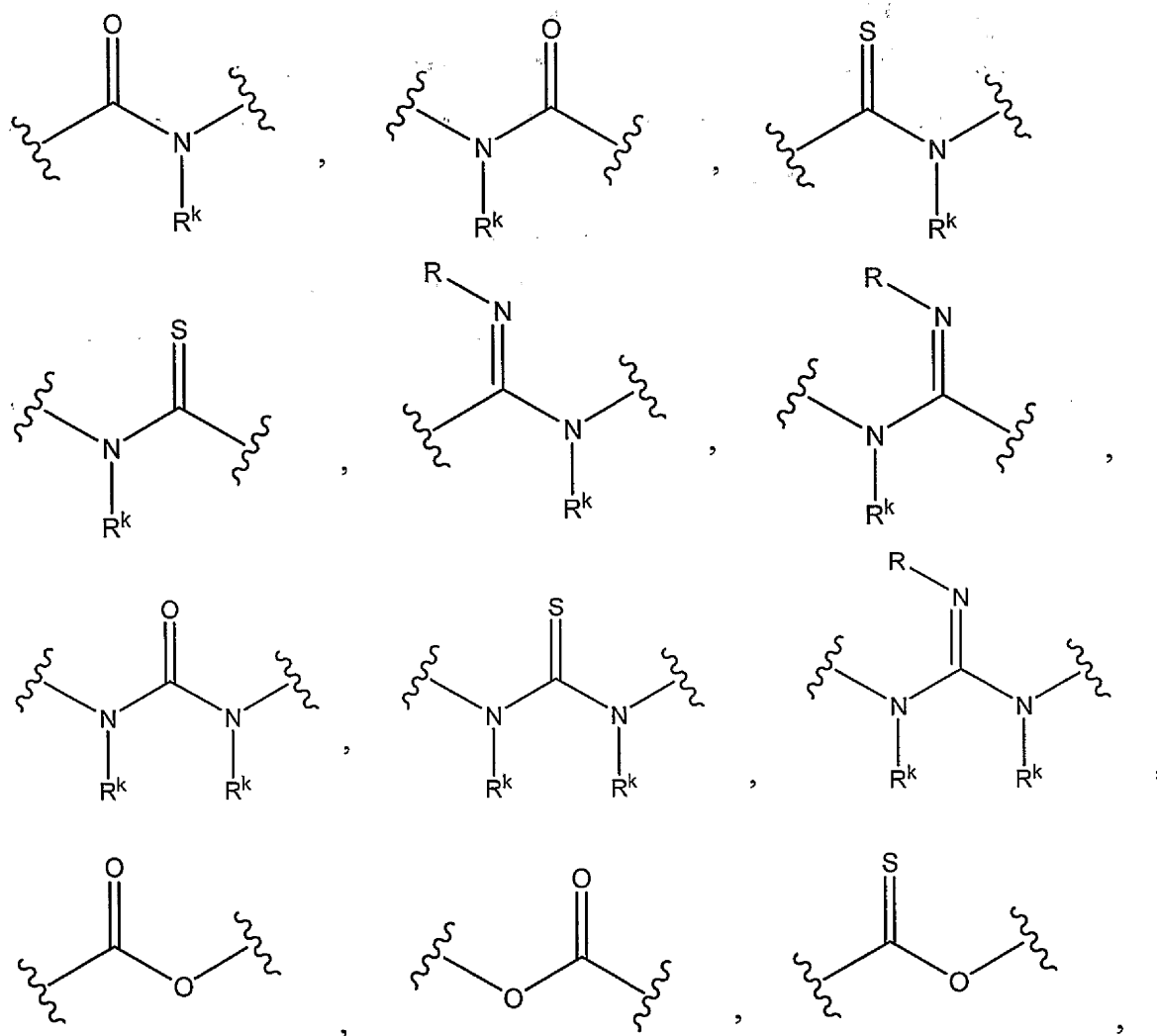
式(I)において、X及びR₁は、共に-C(O)NR^eR^dであるか、Xは下記の式からなる群から選ばれる式で表される。

10

20

30

【化 2】



10

20

30



ここで、Rは、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリ

ル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロアルキル基、アミノアルキル基、又は $-S(O)_2R^c$ であり；
【0009】

R^1 は、 $R'-L'-R''$ であり；

R' は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアルキル基であるか、存在しないかであり；

10

【0010】

L' は、 O 、 $S(O)_p$ 、 $N(R^k)$ 、 $N(R^k)C(O)$ 、 $C(O)N(R^k)$ 、 $C(O)O$ 、又は $OC(O)$ であるか、存在しないかであり；及び

R'' は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、 $-N(R^k)(CH_2)_nR^g$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(S)R^cR^c$ 、又は置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキル基である。

20

【0011】

ここで、 Q 、 U 、及び V は、それぞれ独立に N 又は CR^g であるが、 Q 、 U 、又は V のうち少なくとも一つは N であり； CR^g はそれぞれ、同一であっても異なってもよく；

R_3 は、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、又は $-P(O)R^cR^c$ であり；

30

【0012】

R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kSO_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、アジド基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、若しくはイソチオニトロ基であり；又は R_2 及び R_4 は、共に $=O$ 、 $=S$ 、若しくは $=NR$ であり；

40

【0013】

R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を

50

有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、又はチオアルコキシ基であり；

R^d 及び R^e は、それらが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

10

【0014】

R^g は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、チオアルコキシ基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、アミノアルキル基、メルカプアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、又はアジド基であり；

20

【0015】

R^h 及び R^j は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、若しくは置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；又は R^h 及び R^j は、それらが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

30

【0016】

R^k は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；

40

【0017】

G は、ヒドラジド；ヒドラゾン；ヒドラジン；ヒドロキシルアミン；オキシム；アミド；エステル；カルボンポネート；カルバメート；チオカーバメート； $-NR^k-C(NR)-NR^k-$ ； $-NR^k-C(O)-NR^k-$ ； $-NR^kC(S)-NR^k-$ ； $-NR^k-S(O)_2-NR^k-$ ；ホスホリル；置換基を有していてもよいシクリル；置換基を有

50

していてもよいテロシクリル；置換基を有していてもよいアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル；置換基を有していてもよいヘテロアリール-NR^k-；置換基を有していてもよいヘテロアリール-S-；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル-O-；-Si(OR^k)₂-；-B(OR^k)-；-C(NR)-NR^k-；-N(R^k)-C(R^gR^g)-C(O)-；-C(O)-ON(R^k)-；-C(O)-N(R^k)O-；-C(S)-ON(R^k)-；-C(S)-N(R^k)O-；-C(N(R^k))-ON(R^k)-；-C(N(R^k))-NR^kO-；-OS(O)₂-N(R^k)N(R^k)-；-OC(O)-N(R^k)N(R^k)-；-OC(S)-N(R^k)N(R^k)-；-OC(N(R^k))-N(R^k)N(R^k)-；-N(R^k)N(R^k)S(O)₂O-；-N(R^k)N(R^k)C(S)O-；-N(R^k)N(R^k)C(N(R^k))O-；-OP(O)(R^c)O-；-N(R^k)P(O)(R^c)O-；-OP(O)(R^c)N(R^k)-；-N(R^k)P(O)(R^c)N(R^k)-；-P(O)(R^c)O-；-P(O)(R^c)N(R^k)-；-N(R^k)P(O)(R^c)-；-OP(O)(R^c)-；-O-アルキル-ヘテロシクリル-N(R^k)-；-N(R^k)CHR^gC(O)N(R^k)CHR^gC(O)-；-N(R^k)CHR^gC(O)-；-N(R^k)C(O)CHR^g-；又は-C(O)N(R^k)CHR^gC(O)-であるか、Gは存在しないかであり；

10

【0018】

Yは、直接結合、(CH(R^g))_m、C(O)、C(NR)、O、S、S(O)、S(O)₂、N(OR^k)、又はN(R^k)であり；

20

mは、0、1、2、3、又は4であり；

nは、それぞれ独立に、0、1、2、3、4、5、6、又は7であり；

pは、0、1、又は2であり；

Zは、N又はCHであり；及び

【0019】

WはO、S、S(O)、S(O)₂、NR^m、又はNC(O)R^mであるが、R^mは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、又は-C(O)R^cである。

30

【0020】

別の態様において、本発明は、薬学的に許容しうる担体と、少なくとも一種の本発明の複素環式化合物（例えば、本願の式(I)の化合物；本願に記載される任意の化合物）を含有する医薬組成物に関する。

【0021】

別の態様において、本発明は、被験体に有効量の式(I)（又は本願の任意の式）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することにより、被験体において、IL-12の産生を阻害し、及び／又はIL-12の産生を刺激するか、さもなくば亢進させるサイトカイン（例えば、IL-23及びIL-27）の産生を阻害し、及び／又はT_H1リンパ球の増殖を阻害する方法に関する。

40

【0022】

別の態様において、本発明は、被験体に有効量の式(I)（又は本願の任意の式）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することにより、被験体においてT_H1細胞の産生及び／又は発達を阻害する方法に関する。

【0023】

別の態様において、本発明は、IL-12過剰産生に関連した疾患（例えば、多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、

50

抗リン脂質症候群、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髓線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型又は免疫介在性糖尿病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、分類不能型免疫不全症（CVID）、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病）の治療方法に関する。当該方法は、当該疾患の治療を必要とする被験体（例えば、ヒト又は動物）に、有効量の一又は二以上の本発明の化合物（その塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを含む）を投与することを含む。当該方法は、被験体が上述した疾病又は疾患の治療を必要とするということを特定するステップをも含んでいてもよい。当該特定は、被験体又は医療従事者の判断により得られるものであってよく、主観的なもの（例えば、見解）又は客観的なもの（例えば、検査若しくは診断方法により測定可能なもの）であってもよい。

10

【0024】

IL-12過剰産生に関連した疾患の治療に使用するために用いられる、一又は二以上の上記化合物を含有する組成物、及び上記用途に用いられる医薬品の製造のための当該組成物の使用も、本発明の範囲内に含まれる。

【0025】

本発明の化合物は、多数の有利な特徴を有する。例えば、本発明の化合物は、高い経口バイオアベイラビリティ及び単純な代謝プロファイルを有する。

20

【0026】

本発明における、その他の特徴、目的、及び効果は、以下の説明及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

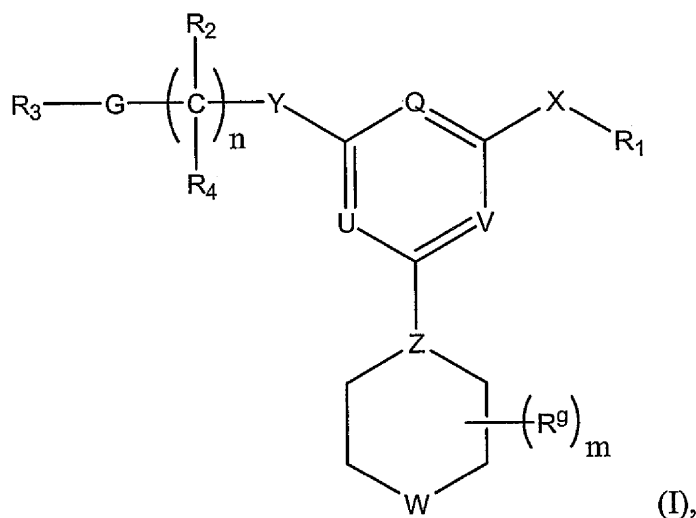
【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

一の態様において、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型若しくはプロドラッグを提供する。

【化3】

30



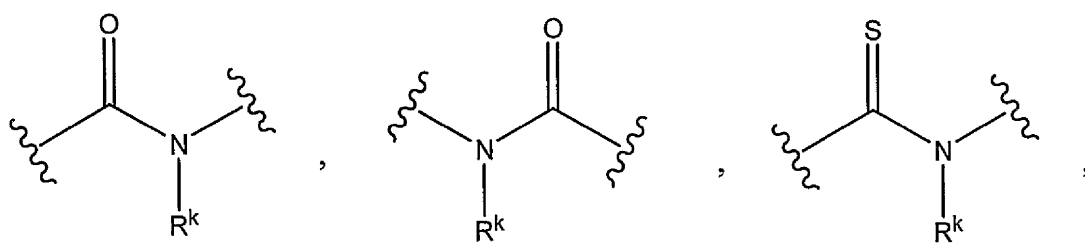
40

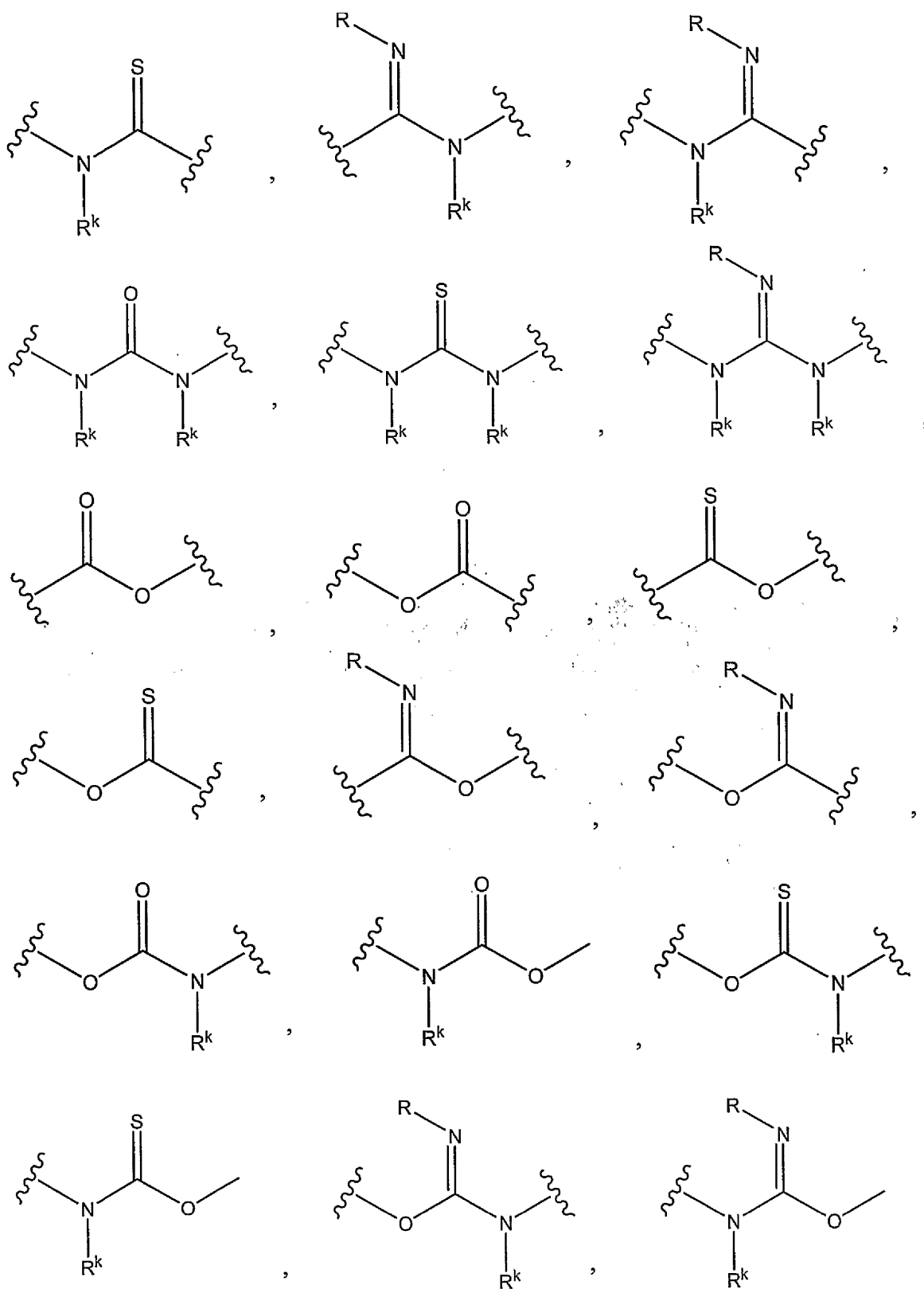
【0028】

式（I）において、X及びR₁は、共に-C(O)NR^eR^dであるか、Xは下記の式からなる群より選択される式で表される。

50

【化 4】



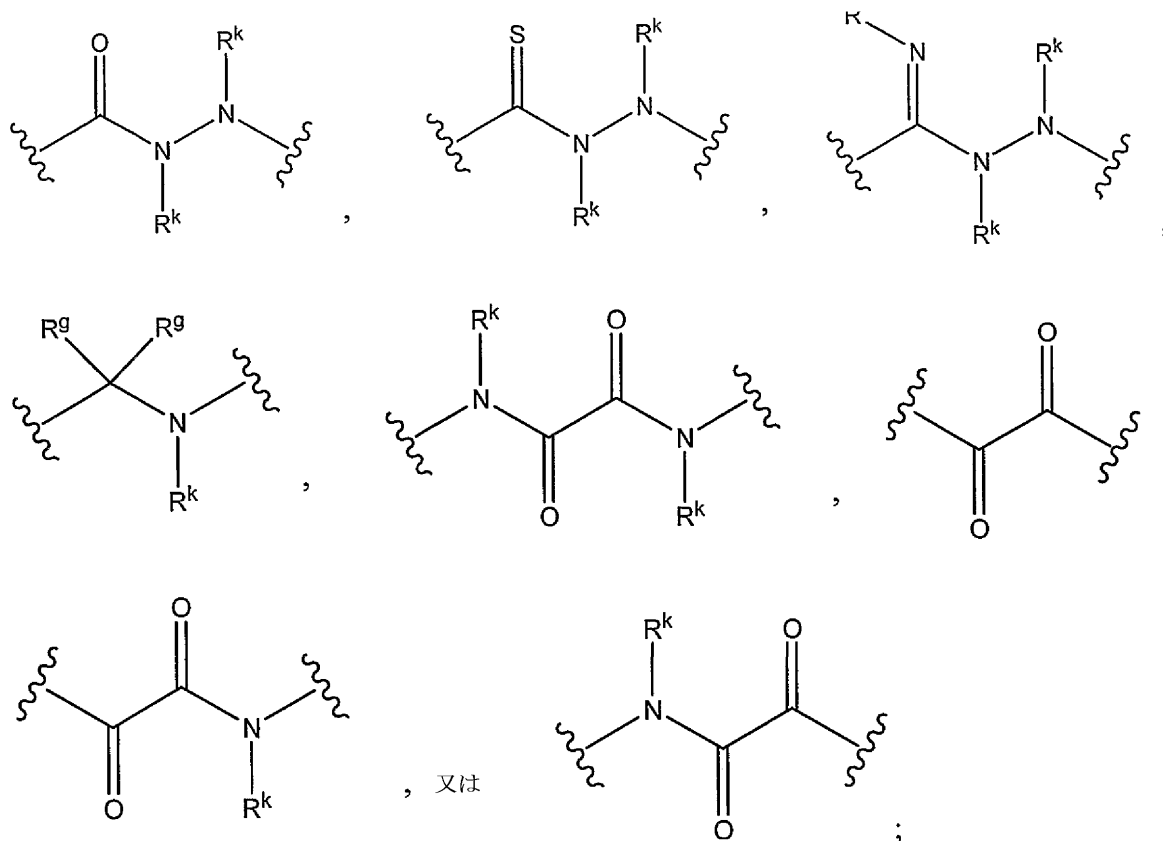


10

20

30

40



10

20

【0029】

Rは、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロアルキル基、アミノアルキル基、又は $-S(O)_2R^c$ であり；

30

【0030】

R_1 は $R'-L'-R''$ であり；

R' は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアルキル基であるか、存在しないかであり；

40

【0031】

L' はO、 $S(O)_p$ 、 $N(R^k)$ 、 $N(R^k)C(O)$ 、 $C(O)N(R^k)$ 、 $C(O)O$ 、又は $OC(O)$ であるか、存在しないかであり；及び

R'' は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、 $N(R^k)(CH_2)_nR^g$ 、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R$

50

^{c} 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(S)R^cR^c$ 、又は置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキル基である。

【0032】

Q、U、及びVは、それぞれ独立に、N又は CR^g であるが、Q、U、又はVの少なくとも一つはNであり； CR^g は、それぞれ同一であっても異なってもよく；

R_3 は、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、又は $-P(O)R^cR^c$ であり；

10

【0033】

R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kSO_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、ハロアルキル基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、アジド基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、若しくはイソチオニトロ基であり；又は R_2 及び R_4 は、共に $=O$ 、 $=S$ 、又は $=NR$ であり；

20

【0034】

R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、又はチオアルコキシ基であり；

30

【0035】

R^d 及び R^e は、それらが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

40

【0036】

R^g は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ハロアルキル基、 $-OR^k$ 、 $-SR^k$ 、 $-NR^hR^j$ 、ヒドロキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、メルカプトアルキル基、アミノアルキル基、スルホニルアルキル基、

50

スルホニルアリール基、チオアルコキシ基、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、 $-SC(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-NR^kS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OP(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、ハロゲン、アミノアルキル、メルカプトアルキル、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、又はアジド基であり；

【0037】

R^h 及び R^j は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、若しくは置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；又は R^h 及び R^j は、それが結合する窒素原子と共に、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を形成し；

【0038】

R^k は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；

【0039】

G は、ヒドラジド；ヒドラゾン；ヒドラジン；ヒドロキシルアミン；オキシム；アミド；エステル；カルボネート；カルバメート；チオカーバメート； $-NR^k-C(NR)-NR^k-$ ； $-NR^k-C(O)-NR^k-$ ； $-NR^kC(S)-NR^k-$ ； $-NR^k-S(O)_2-NR^k-$ ；ホスホリル；置換基を有していてもよいシクリル；置換基を有していてもよいヘテロシクリル；置換基を有していてもよいアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル；置換基を有していてもよいヘテロアリール- NR^k- ；置換基を有していてもよいヘテロアリール-S-；置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル-O-； $-Si(OR^k)_2-$ ； $-B(OR^k)-$ ； $-C(NR)-NR^k-$ ； $-N(R^k)-C(R^gR^g)-C(O)-$ ； $-C(O)-ON(R^k)-$ ； $-C(O)-N(R^k)O-$ ； $-C(S)-ON(R^k)-$ ； $-C(S)-N(R^k)O-$ ； $-C(N(R^k))-ON(R^k)-$ ； $-C(N(R^k))-NR^kO-$ ； $-OS(O)_2-N(R^k)N(R^k)-$ ； $-OC(O)-N(R^k)N(R^k)-$ ； $-OC(S)-N(R^k)N(R^k)-$ ； $-OC(N(R^k))-N(R^k)N(R^k)-$ ； $-N(R^k)N(R^k)S(O)_2O-$ ； $-N(R^k)N(R^k)C(S)O-$ ； $-N(R^k)N(R^k)C(N(R^k))O-$ ； $-OP(O)(R^c)O-$ ； $-N(R^k)P(O)(R^c)O-$ ； $-OP(O)(R^c)N(R^k)-$ ； $-N(R^k)P(O)(R^c)N(R^k)-$ ； $-P(O)(R^c)O-$ ； $-P(O)(R^c)N(R^k)-$ ； $-N(R^k)P(O)(R^c)-$ ； $-OP(O)(R^c)-$ ； $-O-$ アルキル-ヘテロシクリル- $N(R^k)-$ ； $-N(R^k)CH(R^g)C(O)N(R^k)CH(R^g)C(O)-$ ； $-N(R^k)CH(R^g)C(O)-$ ； $-N(R^k)C(O)CH(R^g)-$ ；又は $-C(O)N(R^k)CH(R^g)C(O)-$ であるか、Gは存在しないかであり；

【0040】

Y は、直接結合、 $(CH(R^g))_m$ 、 $C(O)$ 、 $C(NR)$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 S

10

20

30

40

50

(O)₂、N(OR^k)、又はN(R^k)であり；

mは、0、1、2、3、又は4であり；

nは、それぞれ独立に、0、1、2、3、4、5、6、又は7であり；

pは、0、1、又は2であり；

Zは、N又はCHであり；及び

Wは、O、S、S(O)、S(O)₂、NR^m、又はNC(O)R^mであるが、R^mは、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、又は-C(O)R^cである。

10

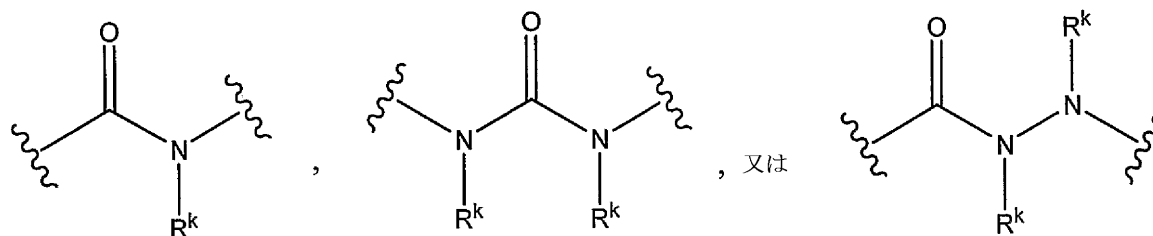
【0041】

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、Q、U、及びVは、Nである。他の好ましい態様においては、Q、U、又はVのうちの 하나가CR^gであり、残る2つがNであり；より好ましくは、VがCR^gであって、Q及びUがNであり；又は、QがCR^gであって、V及びUがNである。更にその他の好ましい態様においては、Q、U、及びVのうちの 하나가Nであり、残る2つがCR^gであり；より好ましくは、VがNであって、Q及びUがCR^gであり；QがNであって、V及びUがCR^gであり；又は、UがNであって、Q及びVがCR^gである。

【0042】

式(I)で表される化合物の一の好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

20

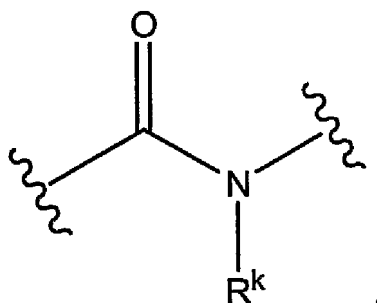


30

【0043】

一のより好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

【化6】



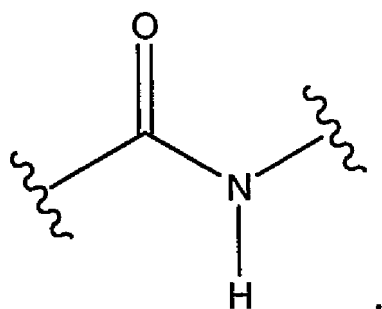
40

【0044】

一のより好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

50

【化 7】

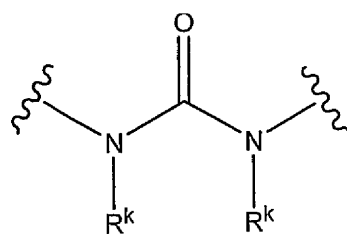


10

【0045】

一の好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

【化 8】



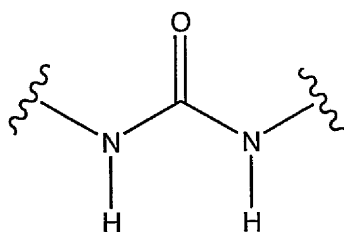
20

30

【0046】

一のより好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

【化 9】

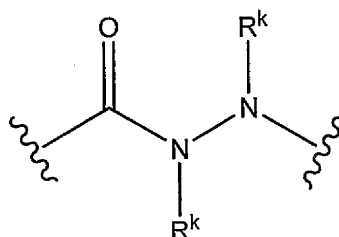


40

【0047】

一の好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

【化 1 0】

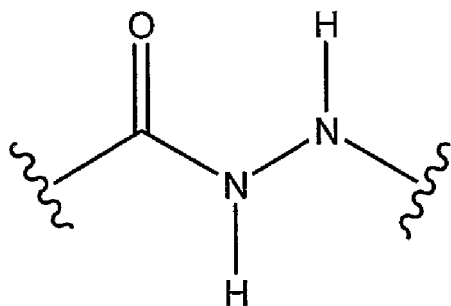


10

【0 0 4 8】

一のより好ましい態様においては、Xは下記の式で表される。

【化 1 1】



20

【0 0 4 9】

式 (I) の化合物の一の好ましい態様においては、YはOであり、他の好ましい態様においては、Yは直接結合である。

【0 0 5 0】

一の好ましい態様においては、 R_3 は R^c である。一の好ましい態様においては、 R_3 は水素原子であるが、他のより好ましい態様においては、 R_3 は、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、更により好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレニル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 3]ジオキソリル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 4]ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有してい

40

50

てもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサジアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ〔2, 3〕ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ〔3, 4〕ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ(b)チエニル基である。

10

【0051】

式(I)の化合物の他の好ましい態様においては、 R_3 が R^c であるときには、 R_3 が置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、又は置換基を有していてもよいヘテロアルキル基である。

【0052】

20

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、 R_2 及び R_4 は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロシクリル基である。より好ましい態様においては、 R_2 及び R_4 は、それぞれ、水素原子、又は低級アルキル基である。

【0053】

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、 n は、0、1、2、3又は4である。

30

【0054】

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、 G は、置換基を有していてもよいヘテロアリール又は置換基を有していてもよいヘテロシクリルである。他の好ましい態様においては、 G は、 $-C(O)NHNH-$ 、 $-NHNHC(O)-$ 、 $-C(O)NR^hNR^j-$ 、 $-NR^kNR^kC(O)-$ 、 $-CH=N-NH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、 $-CR^g-N-NR^k-$ 、 $-NR^k-N=CR^g-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NR^kNR^k-$ 、 $-NHO-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-O-NR^k-$ 、 $-NR^k-O-$ 、 $-CH=N-O-$ 、 $-O-N=CH-$ 、 $-CR^c=N-O-$ 、 $-O-N=CR^c-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-O-C(O)-NR^k-$ 、 $-O-C(S)-NH-$ 、 $-NH-C(S)-O-$ 、 $-O-C(S)-NR^k-$ 、 $-NR-C(S)-O-$ 、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-NR^k-C(NH)-NH-$ 、 $-NR^k-C(NR^k)-NH-$ 、 $-NH-C(N(CN))-NH-$ 、 $-NH-C(NSO_2R^c)-NH-$ 、 $-NR^c-C(NSO_2R^c)-NH-$ 、 $-NH-C(NNO_2)-NH-$ 、 $-NH-C(NC(O)R^c)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-NR^c-C(O)-NR^c-$ 、 $-NH-C(S)-NH-$ 及び $-NR^c-C(S)-NR^c-$ 、 $-NH-S(O)_2-NH-$ 、 $-NR^k-S(O)_2-NR^k-$ 、 $-N(R^k)-S(O)_2-O-$ 、 $-P(O)(R^c)-$ 、 $-P(O)(R^c)-O-$ 、 $-P(O)(R^c)-NR^k-$ 、置換基を有していてもよいシクリル、置換基を有していてもよいヘテロシクリル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリール-NH-、置換基を有していてもよいヘテロアリール-S-

40

50

置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル-O-、-C(N-CN)-NH-、-Si(OH)₂-、-B(OH)-、-C(NH)-NR^c-、-N(R^k)-CH₂-C(O)-、-C(O)-ON(R^k)-、-C(O)-N(R^c)O-、-C(S)-ON(R^c)-、-C(S)-N(R^c)O-、-C(N(R^d))-ON(R^c)-、-C(N(R^d))-NR^cO-、-OS(O)₂-N(R^c)N(R^c)-、-OC(O)-N(R^c)N(R^c)-、-OC(S)-N(R^c)N(R^c)-、-OC(N(R^d))-N(R^c)N(R^c)-、-N(R^c)N(R^c)S(O)₂O-、-N(R^c)N(R^c)C(S)O-、-N(R^c)N(R^c)C(N(R^d))O-、-OP(O)₂O-、-N(R^c)P(O)₂O-、-OP(O)₂N(R^c)-、-N(R^c)P(O)₂N(R^c)-、-P(O)₂O-、-P(O)₂N(R^c)-、-N(R^c)P(O)₂-、-OP(O)₂-、-O-アルキル-ヘテロシクリル-N(R^c)-、-N(R^c)CHR^dC(O)N(R^c)CHR^dC(O)-、-N(R^c)CHR^dC(O)-、-N(R^c)C(O)CHR^d-、又は-C(O)N(R^c)CHR^dC(O)-であるか、存在しないかである。一のより好ましい実施態様においては、Gは-C(O)NHNH-、-NHNHC(O)-、-CH=N-NH-、-NH-N=CH-、-NHNH-、-NHO-、-O-NH-、-NR^k-O-、-CH=N-O-、-O-N=CH-、-O-C(S)-NH-、又は-NH-C(S)-O-である。他のより好ましい態様においては、Gは-O-C(O)-NH-、-NH-C(NH)-NH-、-NR^k-C(NH)-NH-、-NR^k-C(NR^k)-NH-、-NH-C(N(CN))-NH-、-NH-C(NSO₂R^c)-NH-、-NR^k-C(NSO₂R^d)-NH-、-NH-C(NNO₂)-NH-、-NH-C(NC(O)R)-NH-、-NH-C(O)-NH-、又は-NH-C(S)-NH-である。他のより好ましい態様においては、Gは-NH-S(O)₂-NH-、-N(R^c)-S(O)₂-O-、-P(O)(R^c)-、-P(O)(R^c)-O-、又は-P(O)(R^c)-NR^c-である。更にその他のより好ましい態様においては、Gは置換基を有していてもよいシクリル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロシクリルであり；及び、更にその他のより好ましい態様においては、Gは置換基を有していてもよいシクロプロピル、置換基を有していてもよいシクロブチル、置換基を有していてもよいシクロペンチル、置換基を有していてもよいシクロヘキシル、置換基を有していてもよいシクロヘプチル、置換基を有していてもよいアジリジニル、置換基を有していてもよいオキシラニル、置換基を有していてもよいアゼチジニル、置換基を有していてもよいオキセタニル、置換基を有していてもよいモルホリニル、置換基を有していてもよいピペラジニル、又は置換基を有していてもよいピペリジニルである。他の好ましい態様においては、Gは置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、-C(N-CN)-NH-、-Si(OH)₂-、-C(NH)-NR^k-、又は-NR^k-CH₂-C(O)-であり；より好ましくは、Gは置換基を有していてもよいイミダゾリル、置換基を有していてもよいイミダゾリジノン、置換基を有していてもよいイミダゾリジンアミン、置換基を有していてもよいピロリジニル、置換基を有していてもよいピロリル、置換基を有していてもよいフラニル、置換基を有していてもよいチエニル、置換基を有していてもよいチアゾリル、置換基を有していてもよいトリアゾリル、置換基を有していてもよいオキサジアゾリル、置換基を有していてもよいチアジアゾリル、置換基を有していてもよいピラゾリル、置換基を有していてもよいテトラゾリル、置換基を有していてもよいオキサゾリル、置換基を有していてもよいイソキサゾリル、置換基を有していてもよいフェニレン鎖、置換基を有していてもよいピリジル、置換基を有していてもよいピリミジル、置換基を有していてもよいインドリル、又は置換基を有していてもよいベンゾチアゾリルである。

【0055】

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、ZはNであり、WはOである。

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、YはO又はCH₂であり、Gは存在

10

20

30

40

50

せず、 n は、0、1、2、3、又は4である。

【0056】

式(I)の化合物の一の好ましい態様においては、 R' は存在せず、 L' は存在せず；より好ましくは、 R'' は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン、 OR^k 、 SR^k 、又は NR^hR^j であり；更により好ましくは、 R'' は置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；更により好ましくは、 R'' は置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレンイル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1, 4]ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキジアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ[2, 3]ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ[3, 4]ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ(b)チエニル基である。更により好ましくは、 R'' は下記の式で表される基である。

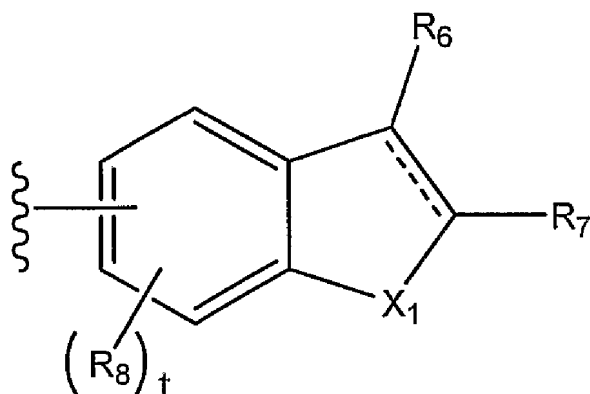
【0057】

10

20

30

【化 1 2】



10

ここで、破線は二重結合又は単結合であることを意味し； X_1 は $-O-$ 、 $-S(O)_p$ 、 $-N(R^k)-$ 、又は $-C(R^g R^g)-$ であり； 20

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^k C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^k C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^k C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、又は $-SC(NR)R^c$ であり；又は、 R_6 及び R_7 は、それらが結合する炭素原子と共に、置換基を有していてもよい5員環から7員環のシクロアルキル、置換基を有していてもよい5員環から7員環のシクロシリル、置換基を有していてもよい5員環から7員環のアリール、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロシクロアルキル、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロシリル、置換基を有していてもよい5員環から7員環のヘテロアリールを形成し； 30

【0058】

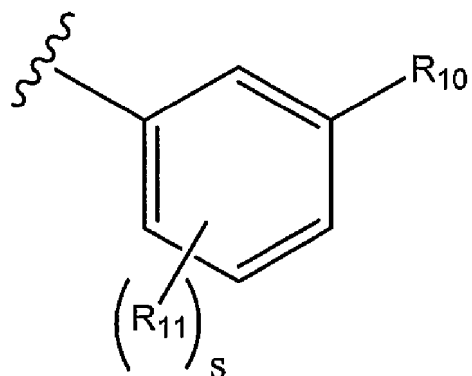
R_8 は、それぞれ独立に、 R^g 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^k C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^k C(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^k C(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、又は $-SC(NR)R^c$ であり；及び

t は 0、1、2、又は 3 である。より好ましい態様においては、 R'' は、(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)基、(1H-インドール-5-イル)基、又は(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)基である。

【0059】

他の好ましい態様においては、 R'' は下記の式で表される基である： 40

【化 1 3】



10

20

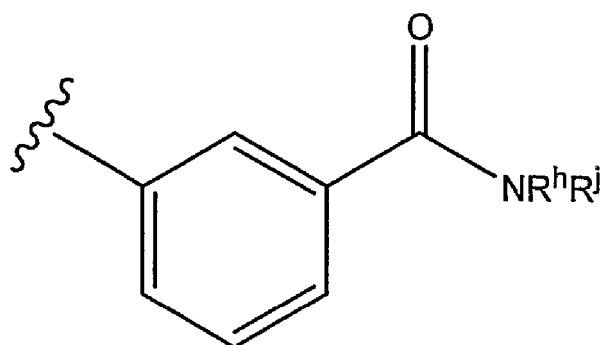
ここで：

R₁₀ 及び R₁₁ は、それぞれ独立に、R^g、-C(O)R^c、-C(S)R^c、-C(NR)R^c、-NR^kC(O)R^c、-OC(O)R^c、-SC(O)R^c、-NR^kC(S)R^c、-OC(S)R^c、-SC(S)R^c、-NR^kC(NR)R^c、-OC(NR)R^c、又は -SC(NR)R^c であり；及び

s は、0、1、2、3、又は 4 である。より好ましくは、R^h は、下記の式により表される基である：

30

【化 1 4】

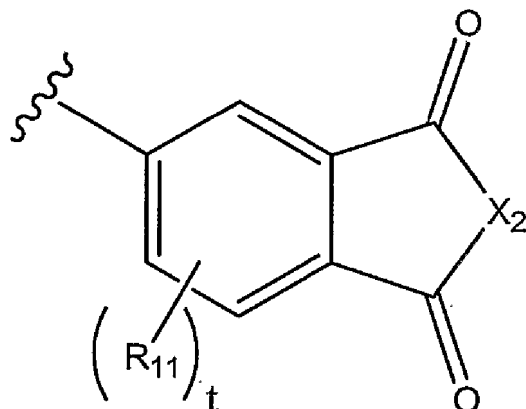


40

【0060】

50

他の好ましい態様においては、R² は下記の構造式で表される基である：
【化 15】



10

【0061】

ここで、X₂ は、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、又は $-NR^k-$ であり；

20

R₁₁ は、それぞれ独立に、R^g、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(S)R^c$ 、 $-C(NR)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(S)R^c$ 、 $-OC(S)R^c$ 、 $-SC(S)R^c$ 、 $-NR^kC(NR)R^c$ 、 $-OC(NR)R^c$ 、又は $-SC(NR)R^c$ であり；及び

t は、0、1、2、又は3である。

【0062】

式 (I) の化合物の一の態様においては、Y は存在しないか、O、S、N(OR^k)、N(R^k)、又はCH₂であり、及びn は、0、1、2、3、又は4である。

【0063】

式 (I) の化合物の一の態様においては、R₃ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクリル基、置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロシクリル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン、OR^k、SR^k、又はNR^hR^jであり；

30

より好ましくは、R₃ は、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり；

更により好ましくは、R₃ は、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアントラセンイル基、置換基を有していてもよいフルオレニル基、置換基を有していてもよいインデニル基、置換基を有していてもよいアズレンイル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよい1-オキソピリジル基、置換基を有していてもよいフラニル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1,3]ジオキシリル基、置換基を有していてもよいベンゾ[1,4]ジオキシニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいチアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していてもよいキノリニル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいピリダジニル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラジニル基、置換基を有していてもよいトリアジニル基、置換基を有していてもよいトリアゾリル基、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノ

40

50

リニル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾフリル基、置換基を有していてもよいインドリジンイル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいテトラゾリル基、置換基を有していてもよいベンズイミダゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチアジアゾールイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキジアゾールイル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロインドリル基、置換基を有していてもよいアザインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイミダゾピリジル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいプリニル基、置換基を有していてもよいピロロ〔2, 3〕ピリミジニル基、置換基を有していてもよいピラゾロ〔3, 4〕ピリミジニル基、又は置換基を有していてもよいベンゾ(b)チエニル基である。

10

【0064】

式(I)で表される化合物の一の態様においては、 R_3 は置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基であり；

より好ましくは、 R_3 は、置換基を有していてもよいピペリジニル基、置換基を有していてもよいピペラジニル基、置換基を有していてもよい2-オキソピペラジニル基、置換基を有していてもよい2-オキソピペリジンイル基、置換基を有していてもよい2-オキソピロリジンイル基、置換基を有していてもよい4-ピペリドンイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロピラニル基、置換基を有していてもよいオキサゾリジンイル基、置換基を有していてもよい2-オキソ-オキサゾリジンイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロチオピラニルスルホン基、置換基を有していてもよいモルホリニル基、置換基を有していてもよいチオモルホリニル基、置換基を有していてもよいチオモルホリニルスルホキシド基、置換基を有していてもよいチオモルホリニルスルホン基、置換基を有していてもよい1, 3-ジオキサニル基、置換基を有していてもよい〔1, 4〕ジオキサニル基、置換基を有していてもよい2-オキソ-イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、又は置換基を有していてもよいテトラヒドロチエニル基である。

20

【0065】

式(I)の化合物の一の態様においては、 R_3 は、 OR^k 、 SR^k 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^hR^j 、又は $C(O)NR^hR^j$ であり；

30

より好ましくは、 R_3 は、 $-OR^k$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^kC(O)R^c$ 、又は $-NR^hR^j$ であり、及び R^k 、 R^h 、及び R^j は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいヘテロシクロアルキル基である。

【0066】

他の態様においては、本発明は、以下の化合物からなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物を提供する；2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、〔6-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ〕-酢酸エチルエステル、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-

40

50

カルボン酸 (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミド、1- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -3-m-トリル-尿素、1- [6- (2-メチルアミノ-エトキシ) -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル] -3-m-トリル-尿素、1- [6- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ) -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル] -3-m-トリル-尿素、1- [6-モルホリン-4-イル-2- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -3-p-トリル-チオ尿素、1- (2-プロモ-4-メチル-フェニル) -3- [6-モルホリン-4-イル-2- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -チオ尿素、1- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -3-フェニル-尿素、1- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -3-p-トリル-尿素、1- (3-メトキシ-フェニル) -3- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -尿素、1- (4-クロロ-フェニル) -3- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -尿素、1- (2-メトキシ-フェニル) -3- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -尿素、1-ベンジル-3- [2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] -尿素、[6- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル) -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ] -酢酸エチルエステル、2-モルホリン-4-イル-6- [2- (2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル) -エトキシ] -ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、2, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (3, 4-ジメチル-フェニル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-フェニル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- [2- (4-オキシ-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、6-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、6-モルホリン-4-イル-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリジン-2-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、4, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸メチル- (1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (9-エチル-9H-カルバゾール-2-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (6-メチル-ピリジン-2-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボン酸 (4-メチル-ピリジン-2-イル) -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-ピリ

ジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸ベンゾチアゾール-6-イル
 アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸ナフタレン-2-イルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸キノリン-6-イ
 ルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピ
 リミジン-4-カルボン酸キノリン-5-イルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸インダン-5-
 イルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 -ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-ア
 ミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、
 2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エト
 キシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド、2-
 モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキ
 シ]-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-チオフ
 ン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル
 -フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-
 エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ブromo-フェニル)-アミド、2-モル
 ホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カル
 ボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド、2-モルホリン-4-
 イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-
 アセチルアミノ-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホ
 リン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-スルファモイル-フェ
 ニル)-アミド、2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3
 ,4-ジメチル-フェニル)-アミド、2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン
 -4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル
 -6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジ
 メチルカルバモイル-フェニル)-アミド、インドール-1-イル-[2-モルホリン
 -4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-メ
 タノン、(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[2-モルホリン-4
 -イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-メタ
 ノン、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モル
 ホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-フ
 ェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エト
 キシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル
]-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 -ピリミジン-4-カルボン酸(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイン
 ドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-
 イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-5-メチル-フェニル
)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 -ピリミジン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-フェニル)-アミド、6-モルホリン
 -4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸
 m-トリルアミド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキ
 シ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)
 -アミド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピ
 リミジン-4-カルボン酸(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド、2-
 [2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エトキシ]-6-モルホリン-4-イル-N

10

20

30

40

50

-m-トリル-イソニコチンアミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-
 イル)-2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イ
 ソニコチンアミド、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-
 エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素、1-[6-モルホリン-
 4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-
 m-トリル-尿素、1-メチル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-
 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-1-m-トリル-尿素、1-(4,
 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル)-3-m-トリル-尿素、1-[
 4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 2-イル]-3-m-トリル-尿素、2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-
 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 1H-インドール-5-イルエステ
 ル、1H-インドール-5-カルボン酸 [2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジ
 ン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド、1H-インドール-5-
 カルボン酸 [6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-
 ピリミジン-4-イル]-アミド、3-メチル-N-[4-モルホリン-4-イル-6-
 (
 2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド、N-[
 4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 2-イル]-イソニコチンアミド、5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸-[
 4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-
 2-イル]-アミド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エト
 キシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 N'-m-トリル-ヒドラジド、2-モルホリン-
 4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 N
 '-m-トリル-ヒドラジド、6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-
 イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 N'-m-トリル-ヒドラジド、6-モ
 ルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-
 カルボン酸 N'-(3, 4-ジメチル-フェニル)-ヒドラジド、2-モルホリン-4-
 イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イソニコチン酸 N'-m-トリル
 -ヒドラジド、[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ
)-ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸 m-トリルエステル、(2, 3-ジメチル-
 1H-インドール-5-イル)-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-
 イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イルメチル]-アミン、N-[2-モルホリン-
 4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-N'
 -m-トリル-オキササルアミド、N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N'-[2-モル
 ホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル
]-オキササルアミド、N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N'-[6-モルホリン-4
 -イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-オキサ
 ルアミド、及び [6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ
)-ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸 m-トリルエステル、2-モルホリン-4-
 イル-6-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-
 カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホ
 リン-4-イル-6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-
 4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[
 ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン
 -4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-ジ
 ブチルアミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメ
 チル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-ジエチルアミノ-2-モルホリン-
 4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イ
 ル)-アミド、6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-
 モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インド

ール-5-イル)-アミド、6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸、[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸メチルエステル、6-{[(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-メチル]-アミノ}-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[2-(4-カルバモイル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-({[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバモイル]-メチル }-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(カルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(エチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-{ [(ブチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-アミノ }-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(シクロペンチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[(m-トリルカルバモイル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(ジメチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[メチル-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド、6-[メチル-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド、6-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、1-(3-ブロモ-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル

10

20

30

40

50

-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3,4-ジクロロフェニル)-
 3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-イル]-尿素、1-インダン-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イル
 -2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-
 トリフルオロメチルフェニル)-尿素、1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-トリフルオロ
 メチルフェニル)-尿素、1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[6-モルホリ
 ン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]
 -尿素、1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イ
 ル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1
 -[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミ
 ジン-4-イル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素、1-(3-フルオロフェニル)
 -3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピ
 リミジン-4-イル]-尿素、1-(3-クロロフェニル)-3-[2-モルホリン-
 4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿
 素、1-(3-シアノフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モル
 ホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-[2-モルホリ
 ン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-
 3-(3-ニトロフェニル)-尿素、1-(2-プロモフェニル)-3-[2-モル
 ホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イ
 ル]-尿素、1-(3-ヨードフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(
 2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-エ
 チルフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル
 -エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(2-クロロフェニル)-3-[
 2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ
 ン-4-イル]-尿素、1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾ
 ール-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル
 -エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-
 ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(6-
 クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(2-メチ
 ルキノリン-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-
 4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(1H-インドール-5-
 イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)
 -ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(5-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-
 3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-イル]-尿素、1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[
 2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ
 ン-4-イル]-尿素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イ
 ル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-キノリン-5-イル-尿素、1-(5-
 シクロプロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-
 4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿
 素、1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 ピ
 リミジン-4-イル]-3-(4-p-トリルチアゾール-2-イル)-尿素、1-(
 4-ヒドロキシフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリ
 ン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、1-(5-フラン-2-イル
 -2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホ
 リン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素、4,6-ジモルホリン

10

20

30

40

50

ー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド（メタンスルホン酸との複合体）、６－モルホリンー４－イルー４－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリジンー２－カルボン酸（１，２，３－トリメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、４，６－ジモルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（１，２，３－トリメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド；

【００６７】

６－モルホリンー４－イルー４－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド（メタンスルホン酸との複合体）、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸（２－クロロピリジンー４－イル）ーアミド、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸（５－カルバモイルーピリジンー２－イル）ーアミド、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸（２－ピロリジンー１－イルーピリジンー４－イル）ーアミド、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸（３－アセチルフェニル）ーアミド、（Ｅ）－Ｎ－（３－（１－（２，２－ジメチルヒドラゾノ）エチル）フェニル）ー２－モルホリノー６－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジンー４－カルボキサミド、（Ｅ）－Ｎ－（３－（１－（メトキシイミノ）エチル）フェニル）ー２－モルホリノー６－（２－モルホリノエトキシ）ピリミジンー４－カルボキサミド、６－モルホリンー４－イルー４－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリジンー２－カルボン酸（３－ジメチルアミノフェニル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー４－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー４－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（３－ジメチルアミノフェニル）ーアミド、４－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー６－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、４－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー６－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（３－ジメチルアミノフェニル）ーアミド、４－メトキシアミノー６－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー２－モルホリンー４－イルーピリミジンー４－カルボン酸（２－ジメチルアミノエチル）ーアミド、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸（５－シクロプロピルー〔１，３，４〕チアジアゾールー２－イル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー２－モルホリンー４－イルーピリミジンー４－カルボン酸（３－ジエチルアミノメチルー４－ヒドロキシフェニル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー２－モルホリンー４－イルーピリミジンー４－カルボン酸（４－アセチルアミノフェニル）ーアミド、６－〔（２－メトキシエチル）ーメチルアミノ〕ー２－モルホリンー４－イルーピリミジンー４－カルボン酸〔３－（アセチルメチルアミノ）ーフェニル〕ーアミド、（Ｅ）－Ｎ－（３－（１－（２，２－ジメチルヒドラゾノ）エチル）フェニル）ー６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）ー２－モルホリノピリミジンー４－カルボキサミド、６－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、４－（４－アセチルピペラジンー１－イル）ー６－モルホリンー４－イルーピリジンー２－カルボン酸（２，３－ジメチルー１Ｈ－インドールー５－イル）ーアミド、２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ）ーピリミジンー４－カルボン酸〔３－（２－メチルピリミジンー４－イル）ーフェニル〕ーアミド、４－ヒドロキシー６’－モルホリンー４－イルー３，４

10

20

30

40

50

, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4. 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4. 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2'-((2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)カルバモイル)-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4, 5]デカ-8-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-カルバモイル-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド(メタンスルホン酸との複合体)、4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド(メタンスルホン酸との複合体)、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-7-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-

10

20

30

40

50

モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-
 6-(メトキシアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、2-モル
 ホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-オキソインドリン-5-イル)ピ
 リミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(3,3-ジエチルウレイド)フェニル)-
 2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、2
 -モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ
 -2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミ
 ド、N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシ-6-イル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキ
 サミド、N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-2
 -モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(5,6-ジメチルベンゾ[d]チ
 アゾール-2-イル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホ
 リノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,5-ジエトキシ-4-モルホリノフェ
 ニル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン
 -4-カルボキサミド、N-(3-イソプロピルフェニル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-
 アセチルインドリン-5-イル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチ
 ル)アミノ)-N-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェ
 ニル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(3-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-
 3-イル)フェニル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノ-N-(3-(トリフルオロメチ
 ル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキ
 ソール-5-イル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリ
 ノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)
 -N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキ
 サミド、N-(5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロフェニル)-6-(
 (2-メトキシ
 エチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-
 (3-イソプロピルフェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリ
 ミジン-4-カルボキサミド、N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリ
 ノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(3-(ジ
 メチルアミノ)-4-フルオロフェニル)-6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)ア
 ミ
 ノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-メチル-1H-イン
 ダゾール-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-
 4-カルボキサミド、6-(
 (2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(1-メ
 チル-1H-インダゾール-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミ
 ド、N-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-
 イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサ
 ミド、2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(1,3,3-トリメチ
 ル-2-オキソインドリン-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-エ
 チル-1H-インドール-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ
)ピリミジン-4-カルボキサミド、N-(1-エチルインドリン-6-イル)-2-モ
 ルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド、2-モル
 ホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]
 -ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル
)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3

10

20

30

40

50

ーイル)ーエトキシ]ーピリミジンー4ーカルボン酸(6,7,8,9ーテトラヒドロ
 5Hーカルバゾールー3ーイル)ーアミド、2ーモルホリンー4ーイルー6ー(2ー(2
 ,2,3,3,5,5,6,6ーオクタジュートロモルホフィンー4ーイルーエトキシ)
 ーピリミジンー4ーカルボン酸(6,7,8,9ーテトラヒドロー5Hーカルバゾールー
 3ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホ
 リンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(5ーtertーブチルー2ーヒドロキシ
 ーフェニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモル
 ホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸[3ー(3ーヒドロキシー3ーメチル
 ーブター1ーイニル)ーフェニル]ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチル
 ーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸[5ー(4ークロロ
 ーフェニル)ー2ーメチルー2Hーピラゾールー3ーイル]ーアミド、6ー[(2ーメト
 キシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカル
 ボン酸(5ーtertーブチルーイソオキサゾールー3ーイル)ーアミド、6ー[(2ー
 メトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ー
 カルボン酸(4ーイソプロピルー3ーメチルーフェニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキ
 シーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボ
 ン酸(4ーブロモー3ーメチルーフェニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)
 ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(3ーメ
 タンスルホニルーフェニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミ
 ノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(3ーベンゾイルーフェ
 ニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリン
 ー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(2ーpートリルーエチル)ーアミド、6ー[
 (2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジン
 ー4ーカルボン酸(3ーカルバモイルー4ーモルホリンー4ーイルーフェニル)ーアミド
 、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピ
 リミジンー4ーカルボン酸[3ー(4ーブロモー1ーメチルー1Hーピラゾールー3ーイ
 ル)ーフェニル]ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ー
 モルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(5ーtertーブチルー[1,3
 ,4]チアジアゾールー2ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチル
 ーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(5ーメチルーイ
 ソオキサゾールー3ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミ
 ノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(4,6ージメチルーピ
 リジンー2ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2
 ーモルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(3ーメチルーイソチアゾール
 ー5ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホ
 リンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(4,6ージメチルーピリミジンー2ーイ
 ル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリン
 ー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(2,3ージメチルーキノキサリンー6ーイル)
 ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4
 ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(3ーキノキサリンー2ーイルーフェニル)ーアミド
 、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリンー4ーイルーピ
 リミジンー4ーカルボン酸(5,7ービスートリフルオロメチルー[1,8]ナフチリジ
 ンー2ーイル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモ
 ルホリンー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸(3ートリフルオロメトキシーフェ
 ニル)ーアミド、6ー[(2ーメトキシーエチル)ーメチルーアミノ]ー2ーモルホリン
 ー4ーイルーピリミジンー4ーカルボン酸[3ー(2ーメチルーチアゾールー4ーイル)ー
 フェニル]ーアミド、Nー(2,3ージメチルー1Hーインドールー5ーイル)ー2ーモ
 ルホリノー6ー(2ー(ピペラジンー1ーイル)エトキシ)ピリミジンー4ーカルボキサ
 ミド、Nー(2,3ージメチルー1Hーインドールー5ーイル)ー6ー(メチルアミノ)
 ー2ーモルホリノーピリミジンー4ーカルボキサミド、Nー(2,3ージメチルー1Hー

10

20

30

40

50

インドール-5-イル)-6-(ジメチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(2-シアノエトキシ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-メトキシエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-ヒドロキシ-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノ-6-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド、(S)-6-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノ-N-(2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド、1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素、1-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)-3-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)尿素、1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素、1-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)-3-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)尿素、1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素、1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)尿素、1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)尿素、1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)尿素、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-メチル-2-ニトロフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-アミノ-5-メチルフェニル)-アミド、6-(2-アミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-6-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-4-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 -(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-アミノ
 フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-
 エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ア
 ミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリ
 ミジン-4-カルボン酸(3-メトキシフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イ
 ル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-
 メチルアミノフェニル)-アミド、2- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル)
 -6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-
 インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-
 4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3, 5-ジメチル-フェニル)-
 アミド、2, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1, 2, 3-
 ートリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 -(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-フェニ
 ル

10

アミノフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-
 イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-1-イル-フェニル)
 -アミド、6- (2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジ
 ン-4-カルボン酸(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド
 、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ
 ン-4-カルボン酸(3-クロロフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 -(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチ
 ルアミノ-3-メチル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モ
 ルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-4-メチ
 ルアミノフェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-
 イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-4-メチル-
 フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-メチル-3-メチルアミノフェニル)-
 アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピ
 リミジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド、2-モルホリン-4-イル-6-
 (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-モルホリ
 ン-4-イル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-アミド、{2-[6-
 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-
 イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸メチルエステル、2-
 モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-
 カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド、2-モルホリン-4-
 イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1
 , 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド、2-モルホリン-4-イ
 ル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-
 メチル-ピリジン-3-イル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-
 アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド、
 2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン
 -4-カルボン酸(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)
 -アミド、2-モルホリン-4-イル-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-
 ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノフェニル)-アミド、6- (2-メ
 トキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-
 ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド、6-[(2-メトキシ-エチル)-
 メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジ
 メチルアミノフェニル)-アミド、6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミ
 ノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-

20

30

40

50

フェニル) - アミド、6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 2 - モル
 ホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピロール - 1 - イル - フェニル)
 - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) -
 ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - アミド、2、
 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - フ
 ェニル) - アミド、6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピ
 リミジン - 4 - カルボン酸 (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド
 、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジ
 ン - 4 - カルボン酸 [3 - (イソプロピル - メチル - アミノ) - フェニル] - アミド、6
 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸 (3 - ジメチルアミノ - フェニル) - アミド、6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) -
 メチル - アミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピロ
 リジン - 1 - イル - フェニル) - アミド、6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - ア
 ミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピラゾール - 1
 - イル - フェニル) - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 -
 イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [3 - (エチル - メチル - アミノ) - フ
 ェニル] - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エト
 キシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - アミド
 、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロポキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリ
 ミジン - 4 - カルボン酸 (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド、
 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピ
 リミジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - アミド、[6 - (2,
 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルカルバモイル) - 2 - モルホリン - 4 -
 イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 酢酸 t e r t - ブチルエステル、2 - モルホリン
 - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン
 酸 (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル) - アミド、2 -
 モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4
 - カルボン酸 (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル) - ア
 ミド、6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒド
 ロキシ - 2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド、2 - モルホリン -
 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - カルボン酸
 (1 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド、2 - モ
 ルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 -
 カルボン酸 (1, 2 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル)
 - アミド、2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [2 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル)
 - エトキシ] - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カ
 ルバゾール - 3 - イル) - アミド、1 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イ
 ル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ)
 - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素、1 - (3 - アミノ - フェニル) - 3 - [2 - モルホリ
 ン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル]
 - 尿素、1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ
) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾー
 ル - 3 - イル) - 尿素、1 - {6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] -
 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル} - 3 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒ
 ドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - 尿素、1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 -
 (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (3 - ピラゾ
 ール - 1 - イル - フェニル) - 尿素、1 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) -
 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリ
 ミジン - 4 - イル] - 尿素、1 - (4 - イソプロピル - 3 - メチル - フェニル) - 3 - [
 2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン

10

20

30

40

50

－４－イル］－尿素、１－（３－イソプロピル－フェニル）－３－〔２－モルホリン－４－イル－６－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－ピリミジン－４－イル］－尿素、又は、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、又は多型。

【００６８】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）、及び薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を提供する。

【００６９】

別の態様において、本発明は、被験体においてＩＬ－１２の産生を阻害する方法を提供する。当該方法は、被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与するステップを含む。

10

【００７０】

別の態様においては、本発明は、インターロイキン１２の過剰産生に関連した疾患の治療方法を提供する。当該方法は、当該治療を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型若しくはプロドラッグを含む）を投与するステップを含む。好ましい実施態様においては、当該疾患は、多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髓線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、免疫介在性糖尿病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、分類不能型免疫不全症（ＣＶＥ）、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病からなる群より選択される。一の実施態様において、当該疾患は、関節リウマチ、敗血症、クローン病、多発性硬化症、乾癬、又は免疫介在性糖尿病である。

20

【００７１】

更に別の態様においては、本発明は、インターロイキン１２産生に関連した疾患の治療方法を提供し、当該方法は、当該治療を必要とする被験体に、有効量の式（Ｉ）表される化合物（その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）であって、Ｒ'が存在せず、Ｌ'が存在しない化合物を投与することを含む。

30

【００７２】

更に別の態様においては、本発明は、過剰な骨量減少に関連した疾患の治療又は予防方法を提供し、当該方法は、当該治療又は予防を必要とする被験体に、有効量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。一の実施態様においては、当該疾患は、歯周病、良性骨疾患、骨粗鬆症、骨のパジエット病、骨形成不全症、線維性骨異形性症、及び原発性副甲状腺機能亢進症、エストロゲン欠乏症、炎症性骨量減少症、骨悪性腫瘍、関節炎、大理石骨病、悪性高カルシウム血症（HCM）、多発性骨髓腫の溶骨性骨病変、及び乳癌の溶骨性骨転移、並びに転移性癌である。

40

【００７３】

更に別の態様においては、本発明は、*in vitro*又は*in vivo*で破骨細胞形成を阻害する方法を提供し、当該方法は、プレ破骨細胞を、有効量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）と接触させることを含む。

【００７４】

更に別の態様においては、本発明は、その治療又は予防を必要とする被験体において、

50

破骨細胞による過剰な骨吸収に関連した疾患を治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。

【0075】

更に別の態様においては、本発明は、被験体において T_H1 細胞の増殖を阻害する方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。

【0076】

更に別の態様においては、本発明は、被験体においてIL-12の産生を阻害する方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。

【0077】

更に別の態様においては、本発明は、被験体においてIL-23の産生を阻害する方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の式（I）の化合物（その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。好ましい実施態様において、当該方法は、IL-12の産生を阻害することを更に含む。

【0078】

更に別の態様においては、本発明は、被験体においてIL-27の産生を阻害する方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の式（I）の化合物（その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。一の実施態様において、当該方法は、 T_H1 リンパ球の増殖を阻害することを更に含み、好ましくは、IL-12の産生を阻害することを更に含む。

【0079】

更に別の態様においては、本発明は、その治療を必要とする被験体における炎症性疾患の治療方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物であり、薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。

【0080】

更に別の態様においては、本発明は、その治療を必要とする被験体における免疫性疾患の治療方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、式（I）の化合物であり、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグを含む）を投与することを含む。

【0081】

更に別の態様においては、本発明は、その治療を必要とする被験体における神経疾患の治療方法を提供し、当該方法は、当該被験体に有効量の本発明の化合物（例えば、その薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型又はプロドラッグを含む式（I）の化合物）を投与することを含む。

【0082】

他の実施態様は、本明細書に記載される化合物、中間体、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを含み、又はそれらを含む組成物；並びに疾病の治療若しくは予防、IL-12の阻害、又はIL-12が介在する疾患の調節のためのそれらの使用；及び本明細書に記載される化合物及び中間体の製造方法を含む。

【0083】

別の実施態様は、本明細書に記載された反応の任意の一つ、又は組み合わせを使用した、本明細書に記載された任意の式の化合物の製造方法である。当該方法は、本明細書に記

10

20

30

40

50

載された一種、又は二種以上の中間体、又は化学試薬の使用を含んでいてもよい。

【0084】

別の態様は、本明細書に記載され、同位体標識された任意の式の化合物である。そのような化合物は、化合物に導入された一又は二以上の同位原子（放射性であってもなくともよい）（例えば、 ^3H 、 ^2H 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{131}I ）を有する。このような化合物は、薬物の代謝試験、及び診断、並びに治療上の処置に有用である。

【0085】

本明細書において、「アルキル」という用語は、1から12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、 C_1 — C_6 アルキル鎖を指す。アルキル基の例は、メチル基、エチル基、 n —プロピル基、イソプロピル基、 $tert$ —ブチル基、及び n —ペンチル基を含む。アルキル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されてもよい。

10

【0086】

「アルケニル」という用語は、2から12個の炭素原子と、少なくとも一つの炭素—炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐鎖であってもよい不飽和炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されてもよい。

【0087】

「アルキニル」という用語は、2から12個の炭素原子と、少なくとも一つの炭素—炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐鎖であってもよい不飽和炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されてもよい。

20

【0088】

アルケニル基及びアルキニル基の sp^2 炭素又は sp 炭素は、各々、必要に応じて、アルケニル基又はアルキニル基の結合点であってもよい。

【0089】

「アルコキシ」という用語は、 $-\text{O}-$ アルキル基を指す。「エステル」という用語は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^k$ を指し；又は二価の基が示されている場合には、「エステル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 又は $-\text{OC}(\text{O})-$ である。「アミド」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ であり、「 N —アルキル—置換アミド」は、式 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^k$ であり；二価「アミド」基が示されている場合、当該基は $-\text{C}(\text{O})\text{N}^k-$ 又は $-\text{N}^k\text{C}(\text{O})-$ である。

30

【0090】

「メルカプト」という用語は、 $-\text{SH}$ 基を指す。

本明細書において、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ を意味する。

【0091】

本明細書において、「ハロアルキル」という用語は、一種又は二種以上（全てを含む）の水素原子がハロゲンで置換されたアルキル基を意味し、ここでハロゲンは、それぞれ独立に、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、及び $-\text{I}$ から選択される。「ハロメチル」という用語は、1から3個の水素原子がハロゲンで置換されたメチル基を意味する。代表的なハロアルキル基は、トリフルオロメチル、ブromoメチル、1,2—ジクロロエチル、4—ヨードブチル、及び2—フルオロペンチル等を含む。

40

【0092】

「シクロアルキル」という用語は、3員環から8員環の単環系の、又は7員環から14員環の二環系の炭化水素基であって、少なくとも一の非芳香族性で、完全に飽和された環を有する基を意味する。シクロアルキル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基によって置換されていてもよい。一の態様においては、シクロアルキル基のそれぞれの環において、0個、1個、2個、3個、又は4個の原子が、置換基によって置換されていてもよい。シクロアルキル基の代表例は、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、及びシクロデシル基を含む。

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

「アリアルアルコキシル」という用語は、アリアル基で置換されたアルコキシ基を示す。「ヘテロアリアル」という用語は、5員環から8員環の単環系、8員環から12員環の二環系、又は11員環から14員環の三環系であって、単環の場合は1から4の環を構成するヘテロ原子を有し、二環系の場合は1から6のヘテロ原子を有し、三環系の場合は1から9のヘテロ原子を有し、上記ヘテロ原子がO、N、又はSから選ばれ、環を構成するその他の原子が（特に示さない限り、しかるべき水素が結合した）炭素であり、当該環系において、少なくとも一の環が芳香族である基を示す。ヘテロアリアル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されていてもよい。一の態様においては、ヘテロアリアル基のそれぞれの環において、0個、1個、2個、3個、又は4個の原子が置換基によって置換されていてもよい。ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル基、1-オキソピリジル基、フラニル基、ベンゾ[1,3]ジオキサリル基、ベンゾ[1,4]ジオキシンイル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、キノリニル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキノリニル基、インダゾリル基、ベンゾオキサゾールイル基、ベンゾフリル基、インドリジンイル基、イミダゾピリジル基、テトラゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾールイル基、ベンゾオキジアゾールイル

基、インドリル基、テトラヒドロインドリル基、アザインドリル基、イミダゾピリジル基、キナゾリニル基、プリニル基、ピロロ〔2, 3〕ピリミジニル基、ピラゾロ〔3, 4〕ピリミジニル基、及びベンゾ(b)チエニル基、3H-チアゾロ〔2, 3-c〕〔1, 2, 4〕チアジアゾリル基、イミダゾ〔1, 2-d〕-1, 2, 4-チアジアゾリル基、イミダゾ〔2, 1-b〕-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1H, 2H-フロ〔3, 4-d〕-1, 2, 3-チアジアゾリル基、1H-ピラゾロ〔5, 1-c〕-1, 2, 4-トリアゾリル基、ピロロ〔3, 4-d〕-1, 2, 3-トリアゾリル基、シクロペントリアゾルイル基、3H-ピロロ〔3, 4-c〕イソキサゾリル基、1H, 3H-ピロロ〔1, 2-c〕オキサゾリル基、及びピロロ〔2, 1b〕オキサゾリル基等を含む。

【0098】

本明細書において、「ヘテロアルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」という用語は、(C₁-C₆)アルキレン鎖を介して別の基に結合しているヘテロアリール基を指す。ヘテロアルキル基は、必要に応じて、ヘテロアルキル基のヘテロアリール部分において、又はヘテロアルキル基のアルキレン部分において、一又は二以上の置換基により置換されていてもよい。代表的なヘテロアルキル基としては、2-(ピリジン-4-イル)-プロピル基、2-(チエン-3-イル)-エチル基、及びイミダゾール-4-イル-メチル基等を含む。

【0099】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族性で、完全に飽和された3員環から8員環の単環系、7員環から12員環の二環系、又は10員環から14員環の三環系であって、単環の場合は1から3のヘテロ原子を有し、二環の場合は1から6のヘテロ原子を有し、三環の場合は1から9のヘテロ原子を有し、上記ヘテロ原子は、O、N、S、B、P、及びSiから選択され、好ましくはO、N、又はSである環系を指す。二環及び三環の環系は、縮合環系であってもよく、スピロ環系であってもよい基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基により置換されていてもよい。一の態様において、ヘテロシクロアルキル基のそれぞれの環において、0個、1個、2個、3個、又は4個の原子が置換基によって置換されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル基、ピペラジニル基、2-オキソピペラジニル基、2-オキソピペリジニル基、2-オキソピロリジニル基、4-ピペリドニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロチオピラニルスルホン基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリニルスルホキシド基、チオモルホリニルスルホン基、1, 3-ジオキサラン基、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ〔4, 5〕デカ-8-イル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、及びチイレン基を含む。

【0100】

「ヘテロシクリル」という用語は、非芳香族性で、5員環から8員環の単環系、7員環から12員環の二環系、又は10員環から14員環の三環系であって、単環の場合は1から3のヘテロ原子を有し、二環の場合は1から6のヘテロ原子を有し、三環の場合は1から9のヘテロ原子を有し、上記ヘテロ原子は、O、N、S、B、P及びSiから選択され、上記非芳香環は、多少なりとも不飽和性を有する基を指す。ヘテロシクリル基は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されてもよい。一の態様において、ヘテロシクリル基のそれぞれの環において、0個、1個、2個、3個、又は4個の原子が置換基で置換されていてもよい。これら基の例としては、チイレニル基、チアジャジリニル基、ジオキサゾリル基、1, 3-オキサチオリル基、1, 3-ジオキサリル基、1, 3-ジチオリル基、オキサチアジニル基、ジオキサジニル基、ジチアジニル基、オキサジャジニル基、チアジャジニル基、オキサジニル基、チアジニル基、1, 4-オキサチン基、1, 4-ジオキシニル基、1, 4-ジチン基、1H-ピラニル基、オキサチエピニル基、5H-1, 4-ジオキセピニル基、5H-1, 4-ジチエピニル基、6H-イソオキサゾロ〔2, 3-d〕1, 2, 4-オキサジアゾリル基、及び7aH-オキサゾロ〔3, 2-d〕1, 2, 4-オキサジアゾリル基等を含む。

10

20

30

40

50

【0101】

「アルキルアミノ」という用語は、一又は二のアルキル基で更に置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、一又は二以上のアミノ基で更に置換されたアルキル置換基を指す。「メルカプトアルキル」という用語は、一又は二以上のメルカプト基で更に置換されたアルキル置換基を指す。「ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシアルキル」という用語は、一又は二以上のヒドロキシ基で更に置換されたアルキル置換基を指す。「スルホニルアルキル」という用語は、一又は二以上のスルホニル基で更に置換されたアルキル置換基を指す。「スルホニルアリール」という用語は、一又は二以上のスルホニル基で更に置換されたアリール置換基を指す。アルキルカルボニルという用語は、 $-C(O)-$ アルキルを指す。「メルカプトアルコキシ」という用語は、一又は二以上のメルカプト基で更に置換されたアルコキシ置換基を指す。「アルキルカルボニルアルキル」という用語は、 $-C(O)-$ アルキルで更に置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ基、アミノアルキル基、メルカプトアルキル基、ヒドロキシアルキル基、メルカプトアルコキシ基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、アルキルカルボニル基、及びアルキルカルボニルアルキル基のアルキル部分又はアリール部分は、必要に応じて、一又は二以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0102】

本明細書において、「置換基」又は「置換された」という用語は、化合物又は基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアラルキル基、シクロアルキル基、シクリル基、ヘテロシクロアルキル基、又はヘテロシクリル基）の水素原子が、化合物の安定性に実質的に悪影響を与えない任意の所望の基で置き換えられていることを意味する。一の態様において、所望の置換基は、化合物の活性に悪影響を与えない置換基である。化合物の活性に実質的に影響を与える置換基とは、化合物の IC_{50} を、 $100\mu M$ を越えるものとする置換基である。好ましい実施態様において、本発明の化合物は、アッセイ又は試験において、 $IL-12$ 、 $IL-23$ 、又は $IL-27$ に関連した疾病又は状態の治療に有用な活性を示す IC_{50} を有する。このようなアッセイは当業者に周知であり、例えば本明細書に記載されている、例えば実施例 16 から 18 のアッセイを含む。好ましい実施態様において、アッセイは実施例 16 のアッセイであり、化合物は $1.0mM$ 未満、より好ましくは $100\mu M$ 未満、より好ましくは $10\mu M$ 未満、より好ましくは $1\mu M$ 未満、より好ましくは $100nM$ 未満、及びより好ましくは $10nM$ 未満の IC_{50} を有する。「置換された」という用語は、それぞれ、水素原子を置き換えている一又は二以上の置換基（同一のものであっても異なってもよい）を指す。

20

30

【0103】

置換基の例としては、特に限定されるものではないが、ハロゲン（F、Cl、Br、又は I）、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアルキルアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、シアノ基、ニトロ基、メルカプト基、チオ基、イミノ基、ホルミル基、カルバミド基、カルバミル基、カルボキシ基、チオウレイド基、チオシアネート基、スルホアミド基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、メルカプトアルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、シクリル基、ヘテロシクリル基を含み、アルキル基、アルケニル基、アルキルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、シクリル基、及びヘテロシクリル基は、必要に応じて、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン基、ヒドロキシ基、アミノ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基（ $=O$ ）、チオキソ基（ $=S$ ）、イミノ基（ $=NR^c$ ）若しくは $C(=N-NR^k)R^k$ 、又は $C(=N-OR^k)R^k$ で置換されていてもよい。

40

【0104】

他の態様において、任意の基における置換基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、シクリル基、ヘテロシクロアルキル基、及びヘテロシクリル基）は、当該基

50

の任意の原子に結合していてもよく、置換されていてもよい任意の基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、シクリル基、ヘテロシクロアルキル基、及びヘテロシクリル基）は、必要に応じて、一又は二以上の置換基（同一のものであっても異なっているてもよい）によって置換されて、それぞれ水素原子を置き換えていてもよい。好適な置換基の例としては、特に限定されるものではないが、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクリル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、オキソ基（即ち、カルボニル基）、カルボキシル基、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、チオ基、メルカプト基、メルカプアルキル基、アリールスルホニル基、アミノ基、アミノアルキル基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニル基、又はアルコキシカルボニルアミノ基；アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルキルカルボニル基、又はアリールアミノ基で置換されたアリール基；アリールアルキルアミノ基、アラルキルアミノカルボニル基、アミド基、アルキルアミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、イミノ基、カルバミド基、カルバミル基、チオウレイド基、チオシアネート基、スルホアミド基、スルホニルアルキル基、スルホニルアリール基、又はメルカプトアルコキシ基を含む。

10

20

【0105】

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアルキル基、シクロアルキル基、シクリル基、ヘテロシクロアルキル基、又はヘテロシクリル基に対する、更なる好適な置換基としては、特に限定されるものではないが、ハロゲン、CN、NO₂、OR¹⁵、SR¹⁵、S(O)₂OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₂パーフルオロアルキル基、C₁-C₂パーフルオロアルコキシ基、1, 2-メチレンジオキシ基、(=O)、(=S)、(=NR¹⁵)、C(O)OR¹⁵、C(O)NR¹⁵R¹⁶、OC(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、R¹⁷、C(O)H、C(O)R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁷、Si(R¹⁵)₃、OSi(R¹⁵)₃、Si(OH)₂R¹⁵、B(OH)₂、P(O)(OR¹⁵)₂、S(O)R¹⁷、又はS(O)₂R¹⁷を含む。R¹⁵は、それぞれ独立に、水素原子、又は必要に応じてシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、若しくはヘテロアリール基で置換されたC₁-C₆アルキル基である。R¹⁶は、それぞれ独立に、水素原子、C₃-C₆シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、ヘテロアリール基、C₁-C₄アルキル基、又はC₃-C₆シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、若しくはヘテロアリール基で置換されたC₁-C₄アルキル基である。R¹⁷は、それぞれ独立に、C₃-C₇シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、ヘテロアリール基、C₁-C₄アルキル基、又はC₃-C₆シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、若しくはヘテロアリール基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基である。R¹⁵、R¹⁶、及びR¹⁷それぞれにおいて、C₃-C₆シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基、ヘテロアリール基、及びC₁-C₄アルキル基は、それぞれ、必要に応じて、ハロゲン、CN、C₁-C₄アルキル基、OH、C₁-C₄アルコキシ基、COOH、C(O)OC₁-C₄アルキル基、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ基、又はC₁-C₄ジアルキルアミノ基で置換されていてもよい。

30

40

【0106】

本明細書において、「低級」という用語は、6原子までの原子を有する基を示す。例えば、「低級アルキル基」は、1個から6個の炭素原子を有するアルキル基を示し、「低級

50

アルケニル基」又は「低級アルキニル基」は、それぞれ、2個から6個の炭素原子を有するアルケニル基又はアルキニル基を示す。

【0107】

特に示さない限り、一の結合点を有する上記の基において、どのような置換基においても左の原子が結合点である。

【0108】

式(I)で表される化合物においてnが2又はそれ以上である場合には、本発明の化合物は、二又は三以上の異なるC(R²R⁴)部分を有しうる。本発明の化合物において記号表示を有する基(例えば、R^cを含む置換基)が一以上存在する場合、当該部分(例えば、R^c)は、同一であってもよく異なってもよい。同一の規則が他のR基(例えば、R、R^c、R^d、R^e、R^g、R^h、R^j、R^k等)にも適用される。

10

【0109】

本明細書において、どのような可変部の定義においても、化学基のリストの列挙は、任意の単独の基として、又はリストされた基の任意の組み合わせとしての、その可変部の定義を含む。

【0110】

本発明の化合物は、本明細書において、それらの化学構造及び／又は化学名により定義される。化合物が化学構造及び化学名の両方により示され、化学構造と化学名が一致しない場合には、化学構造により当該化合物が同定される。

【0111】

本発明により想定される置換基及び可変部の組み合わせは、安定な化合物を形成するものに限られる。本明細書において使用される「安定な」という用語は、製造可能な程度に十分に安定性であり、本明細書において詳述する目的(例えば、治療薬への製剤、治療化合物の生産に使用される中間体、単離又は貯蔵可能な中間体化合物、関節リウマチ、敗血症、クローン病、多発性硬化症、乾癬、又はインスリン依存性糖尿病等のIL-12過剰産生関連疾患の治療)に用いる上で実用的であるよう、十分な期間その完全性を維持する化合物を指す。本明細書に記載された方法により製造される化合物は、被験体(例えば、ヒト、動物)に投与するため、溶液、カプセル、クリーム、又は軟膏を含む組成物に組み込まれてもよい。このような組成物(例えば、医薬品)は、それらの化合物に関連した所望の健康又は他の生理学的な利益を、被験体に提供する上で有用である。

20

30

【0112】

求核試薬は当該技術分野において周知であり、本明細書で引用する、化学の教科書及び専門書に記載されている。上述した方法において使用される化学物質には、例えば溶媒、試薬、触媒、保護基試薬、及び脱保護基試薬等を含んでいてもよい。上述した方法はまた、本明細書に記載する式の化合物を最終的に合成させるために、更に、本明細書において特に記載されたステップの前又は後に、適切な保護基を追加又は除去するステップを含んでいてもよい。本明細書に記載された方法は、一の式の化合物を、別の式の化合物に転換することを想定している。転換の工程は、*in situ*で、若しくは中間体化合物を単離して実行しうる一又は二以上の化学転換を指す。当該転換は、本明細書において引用する参考文献中のものを含め、当該技術分野にて周知の技術及びプロトコルを用いて、出発化合物又は中間体を、更なる試薬と反応させることを含んでいてもよい。中間体は、精製(例えば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー)して、又は精製せずに使用されてもよい。他の実施態様は、本明細書に記載された中間体化合物、及び本明細書に記載された方法におけるその使用(例えば、処理、合成)に関する。

40

【0113】

本発明の化合物は、当該化合物自体に加え、適切なものであれば、それらの塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、又はプロドラッグをも含む。本明細書においては、「薬学的に許容しうる塩」という用語は、例えば、本明細書において開示された任意の式の化合物の、酸性基及び塩基性基から形成される塩を示す。そのような塩の具体例としては、特に限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、

50

臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、二硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸エステル、酪酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸、マレイン酸、ベジル酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸（即ち、1, 1'-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトアート））塩を含む。「薬学的に許容しうる塩」という用語は、カルボン酸官能基のような酸性官能基を有し、本明細書に開示された任意の式の化合物と、薬学的に許容しうる無機塩基又は有機塩基とから調製される塩をも示す。好適な塩基としては、特に限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、及びリチウム等のアルカリ金属の水酸化物；カルシウム及びマグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウム及び亜鉛等の他の金属の水酸化物；アンモニア、及び非置換の若しくはヒドロキシル基で置換された、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、又はトリアルキルアミン等の有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチルアミン、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-（2-ヒドロキシエチル）アミン、ビス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、若しくはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、又はトリス-（ヒドロキシメチル）メチルアミン等のモノ-（2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン）、ビス-（2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン）、又はトリス-（2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン）；N, N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミン又はトリ-（2-ヒドロキシエチル）アミン等のN, N-ジ-低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミン；N-メチル-D-グルカミン；並びに、アルギニン及びリジン等のアミノ酸を含む。「薬学的に許容しうる塩」という用語は、アミノ官能基を有し、本明細書に開示された任意の式の化合物と、薬学的に許容しうる無機酸又は有機酸とから調整される塩をも示す。好適な酸としては、硫酸水素塩、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸（HCl）、臭化水素（HBr）、ヨウ化水素（HI）、硝酸、二硫化水素、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、酸性酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベジル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸を含む。

10

20

30

【0114】

本明細書において、「多型」という用語は、本発明の化合物又は複合体の固体結晶の形態を意味する。同一化合物の異なる多型は、異なる物理的、化学的及び／又は分光学的特性を示しうる。異なる物理的特性は、安定性（例えば、熱や光に対して）、圧縮性及び密度（製剤及び産物の製造に重要である）、並びに溶解速度（バイオアベイラビリティに影響を与えうる）を含むが、これらに限定されるものではない。安定性の差異は、化学的反応性（例えば、一つの多型を含む場合、別の多型を含む場合と比較して、剤が早く変色する等、酸化における差異）、若しくは機械的特性（例えば、反応速度論的に有利な多型が、熱力学的により安定な多型に転換するため、錠剤が保管の際に崩壊する）、又はその両方（例えば、高い湿度において、一つの多型の錠剤がより分解し易い）における変化から生じうる。多型の異なる物理的性質は、その加工に影響を与えうる。例えば、一つの多型は溶媒和物を形成し易く、又は例えば、その粒子の形状若しくは大きさの分布のために、他と比較してより不純物を濾過し難く若しくは洗浄除去し難い場合がある。

40

【0115】

本明細書において、「水和物」という用語は、非共有結合的な分子間力により結合した化学量論的又は非化学量論的な量の水を更に含む、本発明の化合物又はその塩を意味する。

【0116】

本明細書において、「クラスレート」という用語は、その内部に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒又は水）を有する空間（例えば、チャンネル）を含む結晶格子の形態を有する本発明の化合物又はその塩を意味する。

50

【0117】

本明細書において、特に示さない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下 (*in vitro* 又は *in vivo*) において、加水分解、酸化、又は他の反応を経ることにより、本発明の化合物を提供しうる該化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのそのような反応によってのみ活性化されるものであってもよいし、又はプロドラッグは、未反応の形態で活性を有するものであってもよい。本発明において想定されるプロドラッグの例としては、例えば生物的に加水分解可能なアミド、生物的に加水分解可能なエステル、生物的に加水分解可能なカルバメート、生物的に加水分解可能なカーボネート、生物的に加水分解可能なウレイド、及び生物的に加水分解可能なホスフェート類縁体等の、生物的に加水分解可能な部分を含み、本明細書に開示された任意の式の化合物の類縁体又は誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。プロドラッグ他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、又は $-ONO_2$ 部分を含み、本明細書に開示された任意の式の化合物の誘導体を含む。プロドラッグは、一般に、例えば 1

10

BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178、949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed) に記載されている周知の方法を使用して調製しうる。

【0118】

本明細書において、特に示さない限り、「生物的に加水分解可能なアミド」、「生物的に加水分解可能なエステル」、「生物的に加水分解可能なカルバメート」、「生物的に加水分解可能なカーボネート」、「生物的に加水分解可能なウレイド」及び「生物的に加水分解可能なホスフェート類縁体」という用語は、それぞれ、1) 化合物の生物学的活性を損なわずに、*in vivo* で、例えば取り込み、作用の持続時間、又は作用の開始等の有利な性質を、その化合物に付与する、又は2) それ自体生物学的に不活性であるが、*in vivo* で生物学的に活性な化合物に転換される、アミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイド、又はホスフェート類縁体を意味する。生物的に加水分解可能なアミドの例としては、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアルアミド、及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドを含むが、これらに限定されるものではない。生物的に加水分解可能なエステルの例としては、低級アルキルエステル、アルコキシアルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、及びコリンエステルを含むが、これらに限定されるものではない。生物的に加水分解可能なカルバメートの例は、低級アルキルアミン、置換されたエチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシルアルキルアミン、複素環式アミン及び芳香族複素環式アミン、並びにポリエーテルアミンを含むが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0119】

加えて、本発明の複素環式化合物の一部は、一若しくは二以上の二重結合、又は一若しくは二以上の不斉中心を有する。そのような化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、及びシス若しくはトランス、又はE-若しくはZ-の二重結合の異性体の形態として存在しうる。これらの化合物のそのような異性体の形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。本発明の化合物は、複数の互変的な形態でも表されることができ、そのような場合、本発明は、明らかに、本明細書に記載される化合物の全ての互変的な形態を含む（例えば、環系のアルキル化は、複数の部位をアルキル化しうるものであるが、本発明は、明らかに、そのような反応生成物の全てを含む）。そのような化合物のこれら異性体形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。本明細書に記載する化合物の結晶形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。

40

【0120】

更に、上述した複素環化合物は、それらのN-酸化物も含む。「N-酸化物」という用語は、本発明の化合物に存在する場合、窒素原子が、N-酸化物の形態、即ち $N \rightarrow O$ である一又は二以上の窒素原子を指す。例えば、式 (I) の化合物において、Q、U、又はVの一つがNの場合、Q、U、又はVのそれぞれが $N \rightarrow O$ である化合物も含まれる。

50

【0121】

本明細書において、「薬学的に許容しうる溶媒和物」という用語は、一又は二以上の溶媒分子が、式（I）の化合物の一つと結合して形成された溶媒和物である。溶媒和物という用語は、水和物（例えば、一水和物、二水和物、三水和物、及び四水和物等）を含む。

【0122】

本明細書において、「プレ破骨細胞」という用語は、分化及び／又は融合して破骨細胞を形成可能な細胞であり、循環単球及び組織マクロファージを含むが、これらに限定されるものではない（N. Kurihara et al., Endocrinology 126: 2733-41 (1990)）。理論に束縛されることを望まず、プレ破骨細胞により生成される2つの因子、M-CSF及びODFが関与すると考えられる過程により、プレ破骨細胞は活性化破骨細胞に転換される。これらの因子は、プレ破骨細胞が破骨細胞に転換する際に必要な、所定の遺伝子を活性化する。

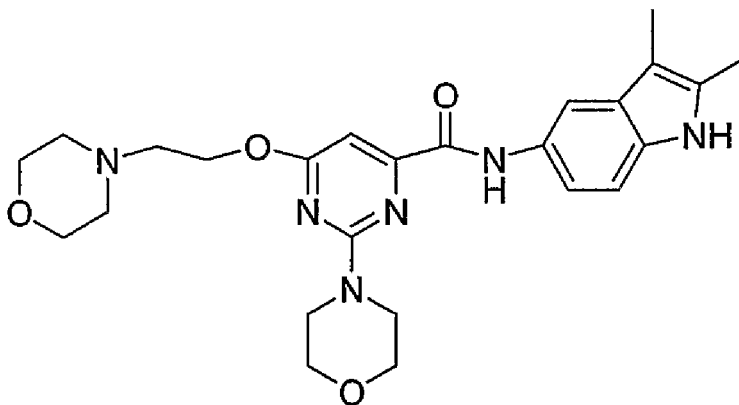
10

以下に、本発明の例示的な化合物を示す。

【0123】

化合物 1

【化16】



20

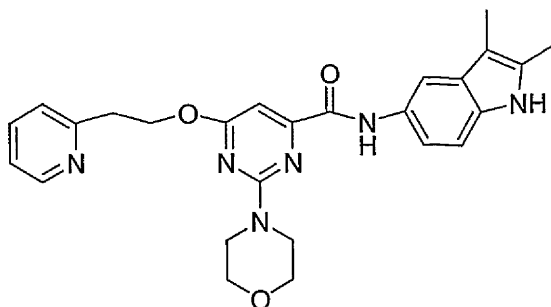
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0124】

化合物 2

【化17】



40

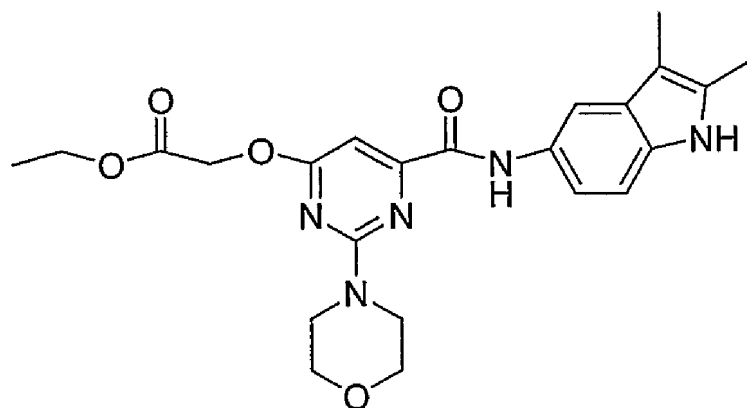
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0125】

化合物 3

【化18】



10

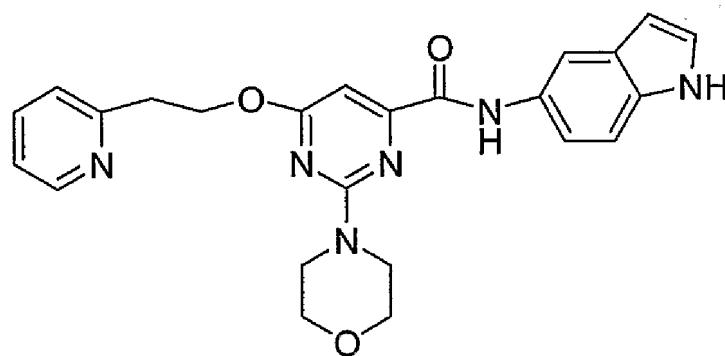
20

[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルエステル

【0126】

化合物 4

【化19】



30

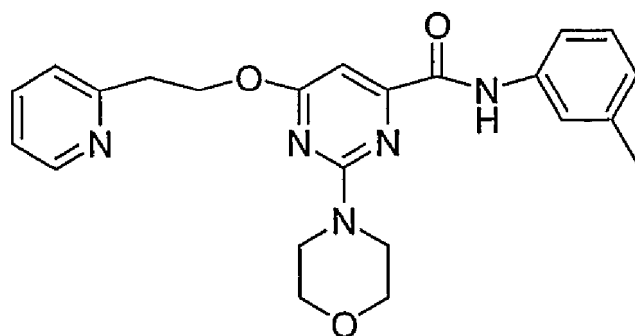
40

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-5-イル)-アミド

【0127】

化合物 5

【化 2 0】



10

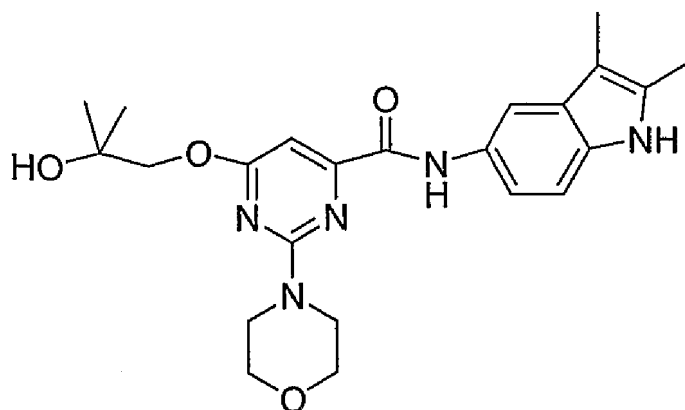
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸 m-トリルアミド

【0128】

20

化合物 6

【化 2 1】



30

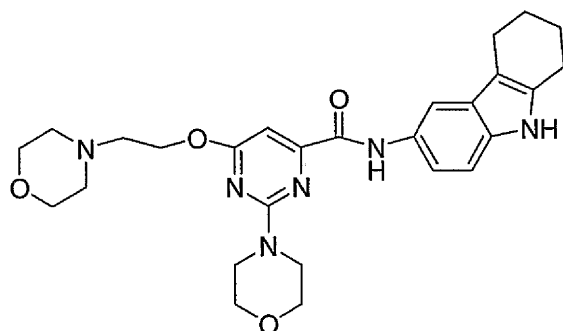
6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリ
ミジン-4-カルボン酸 (2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0129】

40

化合物 7

【化 2 2】



10

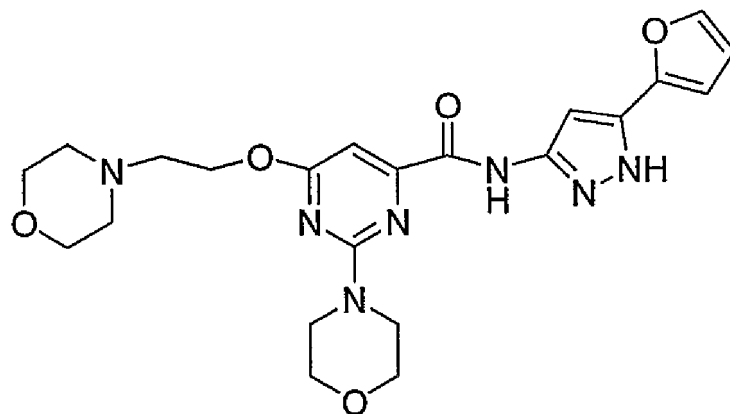
2-モルホリン-4-イル-6-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド

【0130】

化合物 8

20

【化 2 3】



30

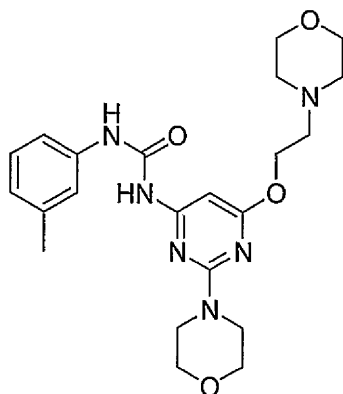
40

2-モルホリン-4-イル-6-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド

【0131】

化合物 9

【化 2 4】



10

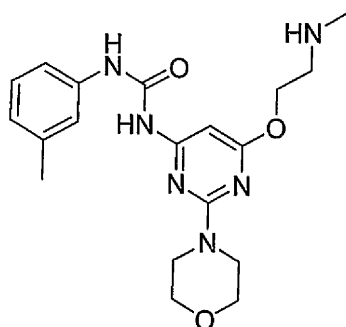
1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素

20

【 0 1 3 2 】

化合物 1 0

【化 2 5】



30

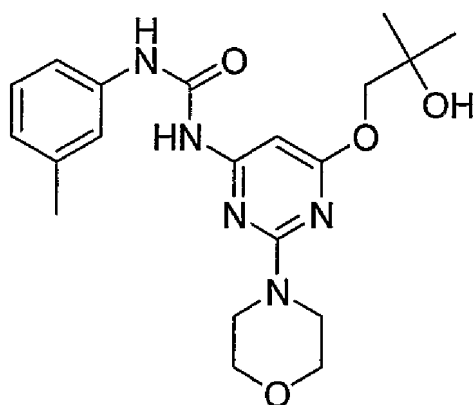
1 - [6 - (2 - メチルアミノ - エトキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン
- 4 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素

【 0 1 3 3 】

化合物 1 1

40

【化 2 6】



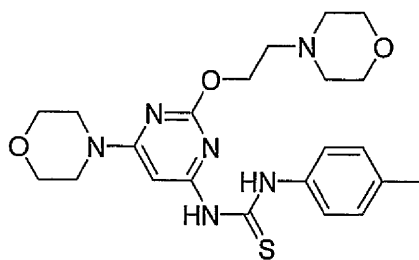
10

1 - [6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロポキシ) - 2 - モルホリン - 4 - イル
- ピリミジン - 4 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素 20

【 0 1 3 4 】

化合物 1 2

【化 2 7】



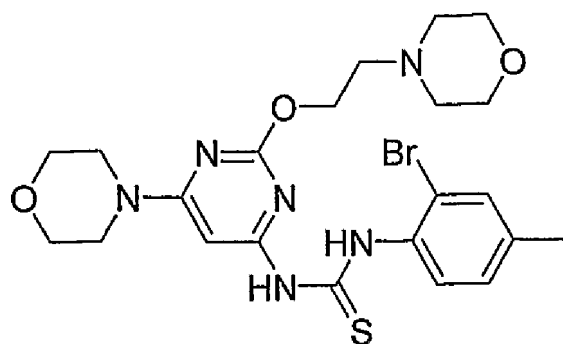
30

1 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 3 - p - トリル - チオ尿素 40

【 0 1 3 5 】

化合物 1 3

【化 2 8】



10

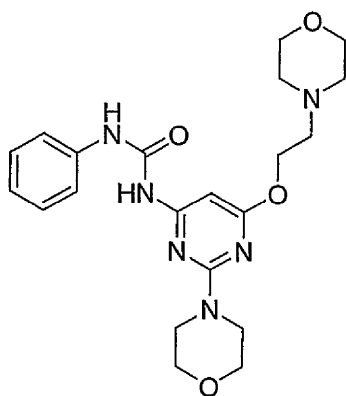
1 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - 3 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 -
(2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - チオ尿素

20

【0136】

化合物 14

【化 2 9】



30

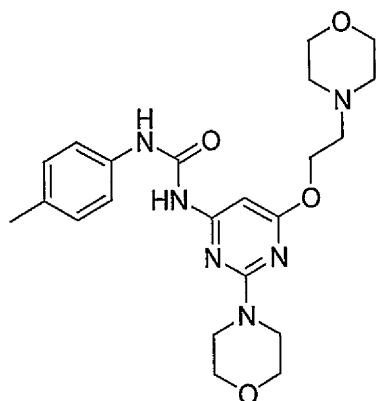
1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 3 - フェニル - 尿素

40

【0137】

化合物 15

【化 3 0】



10

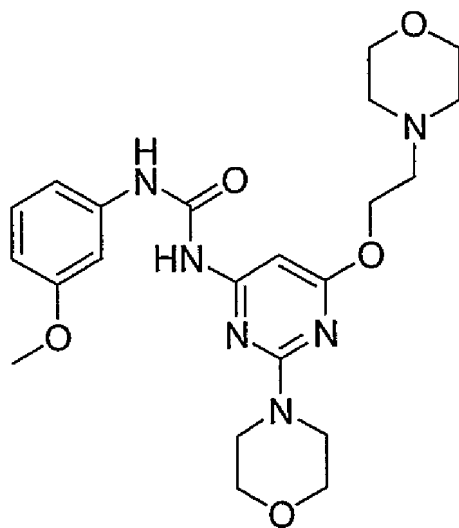
1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 3 - p - トリル - 尿素

【 0 1 3 8 】

20

化合物 1 6

【化 3 1】



30

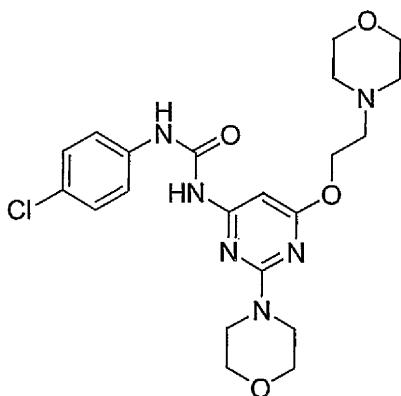
40

1 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モル
ホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 1 3 9 】

化合物 1 7

【化 3 2】



10

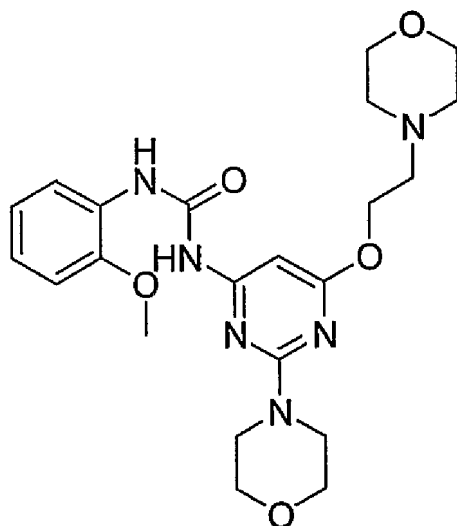
1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 1 4 0 】

20

化合物 1 8

【化 3 3】



30

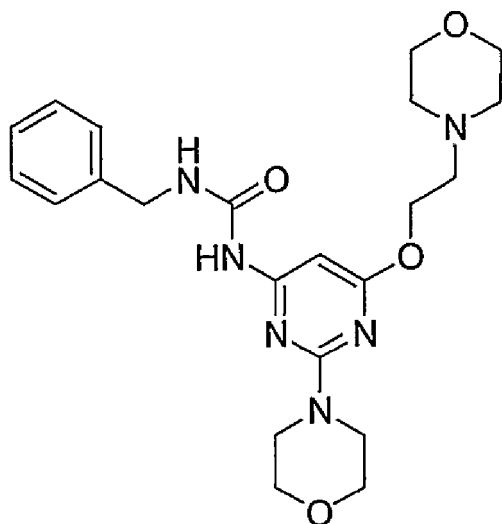
40

1 - (2 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 1 4 1 】

化合物 1 9

【化 3 4】



10

20

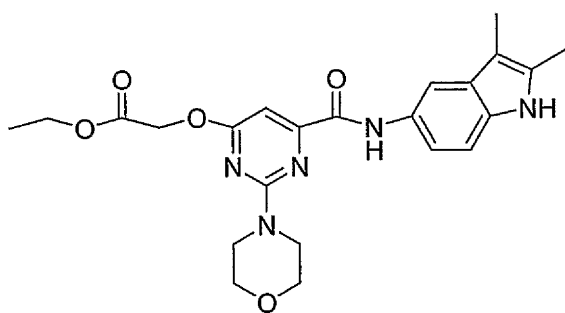
1-ベンジル-3-〔2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-
エトキシ）-ピリミジン-4-イル〕-尿素

【0142】

化合物 20

【化 3 5】

30



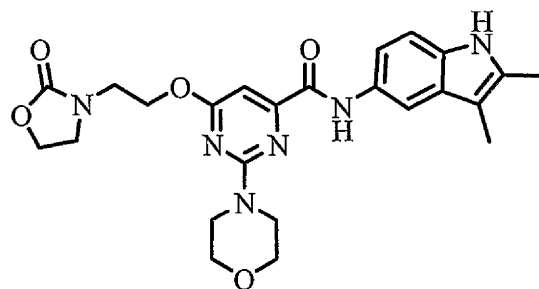
40

〔6-（2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル）-2-モルホ
リン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ〕-酢酸エチルエステル

【0143】

化合物 21

【化 3 6】



10

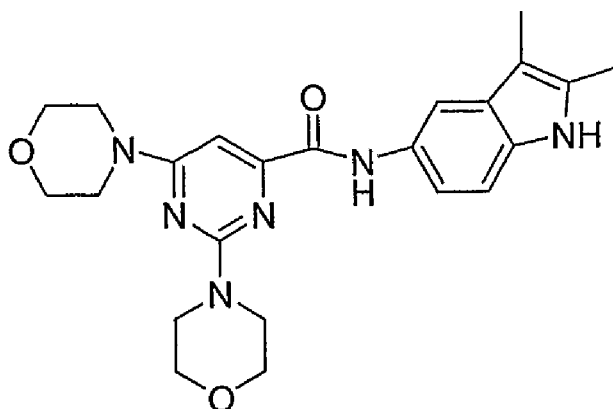
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-
エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-
イル)-アミド

【0144】

化合物 2 2

【化 3 7】

20



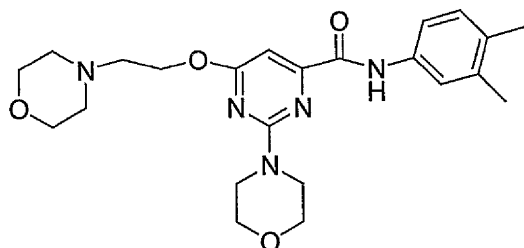
30

2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-
1H-インドール-5-イル)-アミド

【0145】

化合物 2 3

【化 3 8】



10

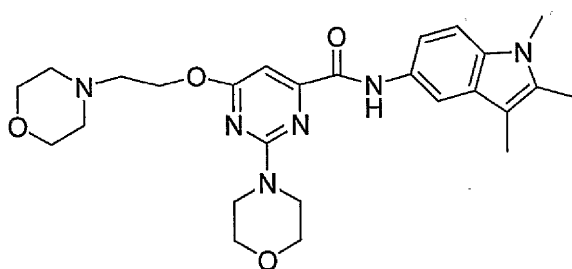
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3,4-ジメチル-フェニル)-アミド

【0146】

化合物 24

20

【化 3 9】



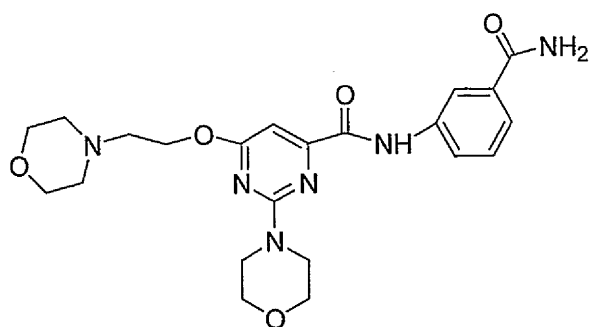
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0147】

化合物 25

【化 4 0】



10

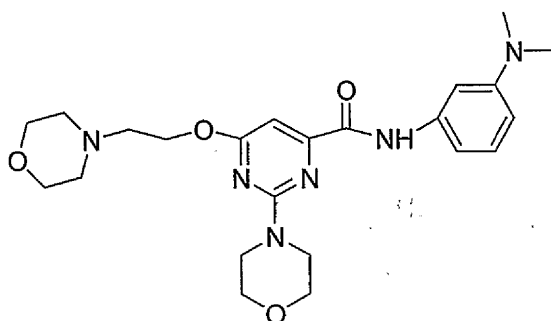
2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（3-カルバモイル-フェニル）-アミド

【0148】

化合物 26

【化 4 1】

20



30

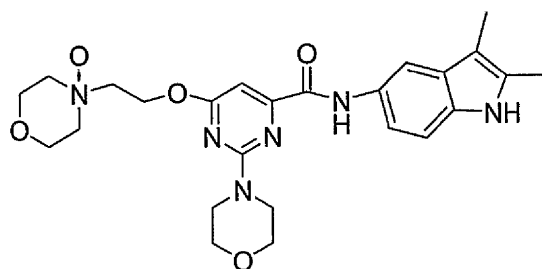
2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（3-ジメチルアミノ-フェニル）-アミド

【0149】

化合物 27

【化 4 2】

40

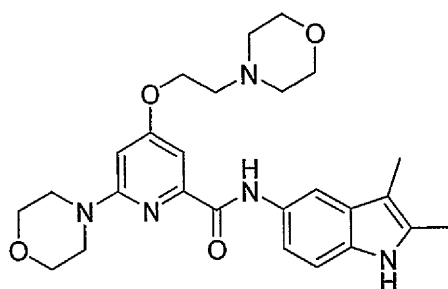
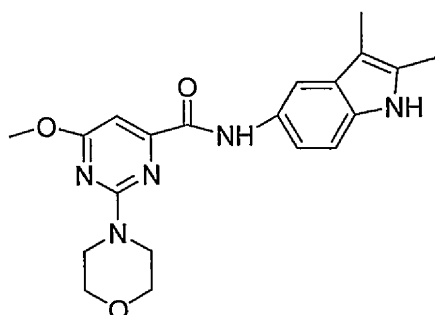


50

10

20

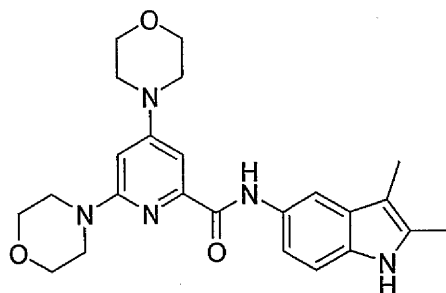
30



40

化合物 30

【化 4 5】



10

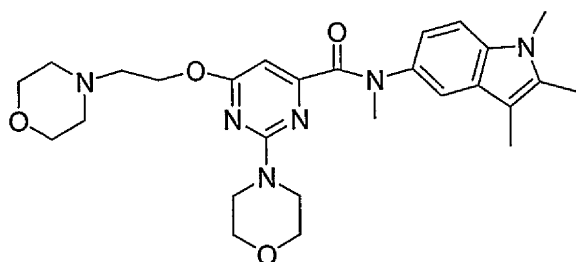
4,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0153】

化合物 31

20

【化 4 6】



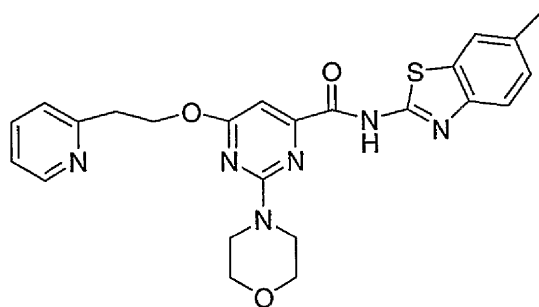
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチル-(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0154】

化合物 32

【化 4 7】



10

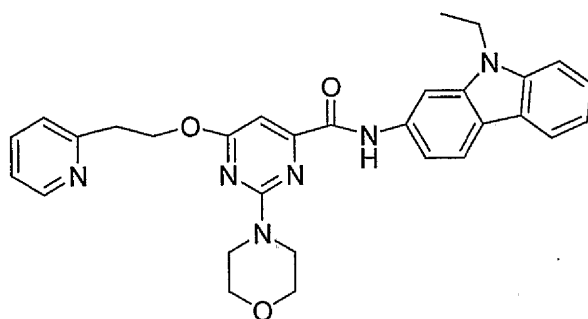
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド

【0155】

化合物 33

【化 4 8】

20



30

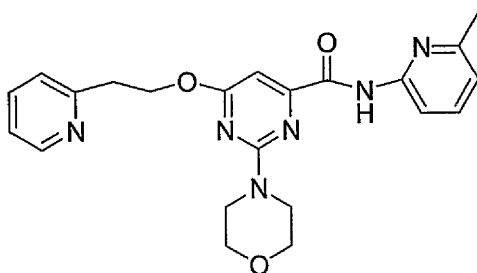
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸(9-エチル-9H-カルバゾール-2-イル)-アミド

【0156】

化合物 34

【化 4 9】

40



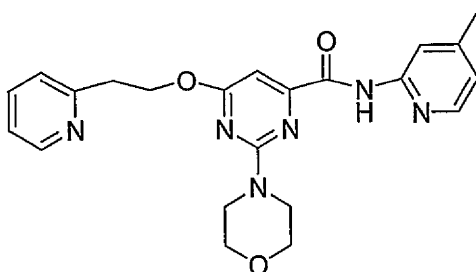
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸(6-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド

【0157】

化合物35

【化50】



10

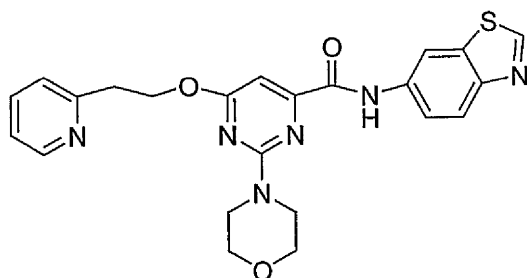
20

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸(4-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド

【0158】

化合物36

【化51】



30

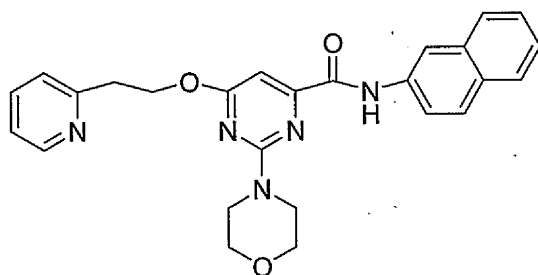
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸ベンゾチアゾール-6-イルアミド

【0159】

化合物37

40

【化 5 2】



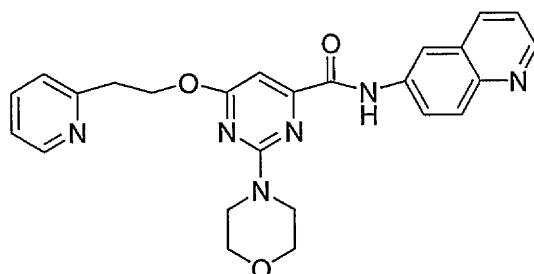
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸ナフタレン-2-イルアミド

【0160】

化合物 38

【化 5 3】



20

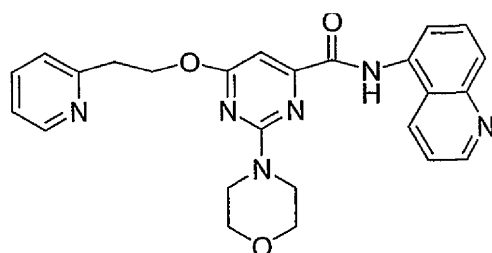
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸キノリン-6-イルアミド

30

【0161】

化合物 39

【化 5 4】



40

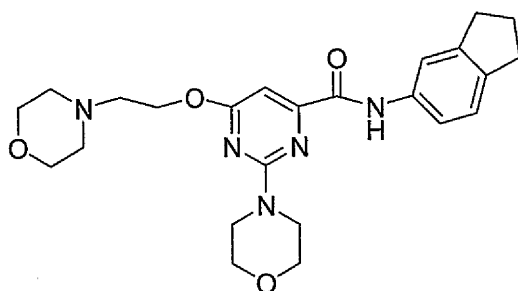
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸キノリン-5-イルアミド

【0162】

化合物 40

50

【化 5 5】



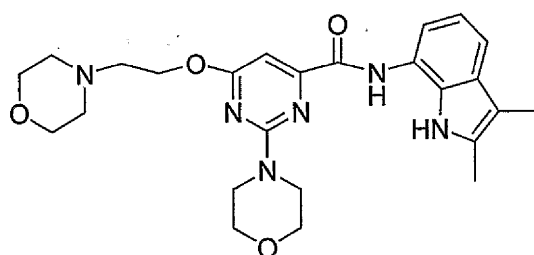
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸インダン-5-イルアミド

【0163】

化合物 4 1

【化 5 6】



20

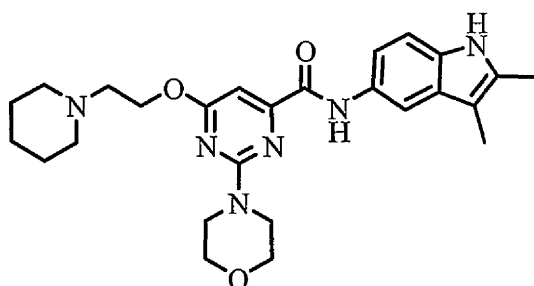
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アミド

30

【0164】

化合物 4 2

【化 5 7】



40

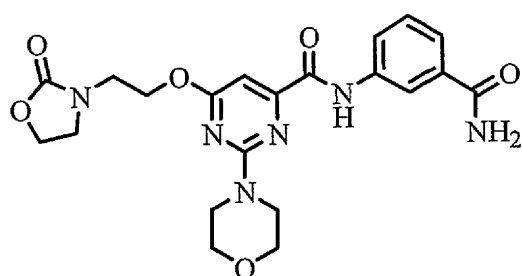
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0165】

化合物 4 3

50

【化 5 8】



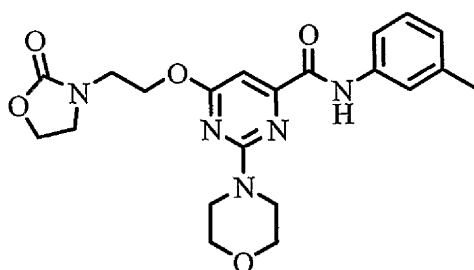
10

2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソーオキサゾリジン-3-イル)-
 エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド
 【0166】

化合物 4 4

【化 5 9】

20



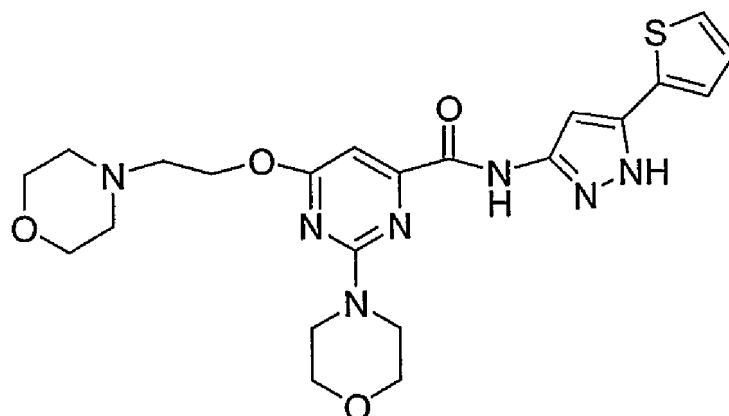
30

2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソーオキサゾリジン-3-イル)-
 エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド
 【0167】

化合物 4 5

【化 6 0】

40



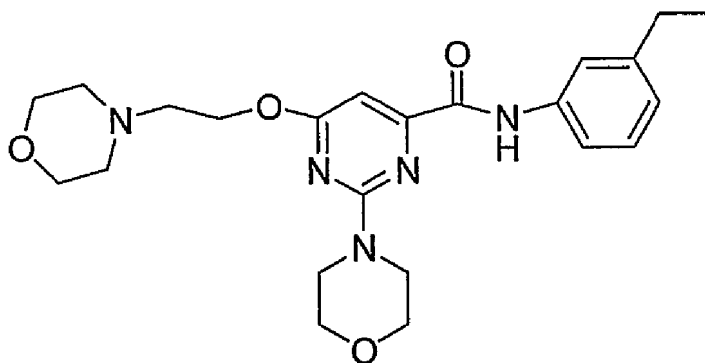
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド

【0168】

化合物46

【化61】



10

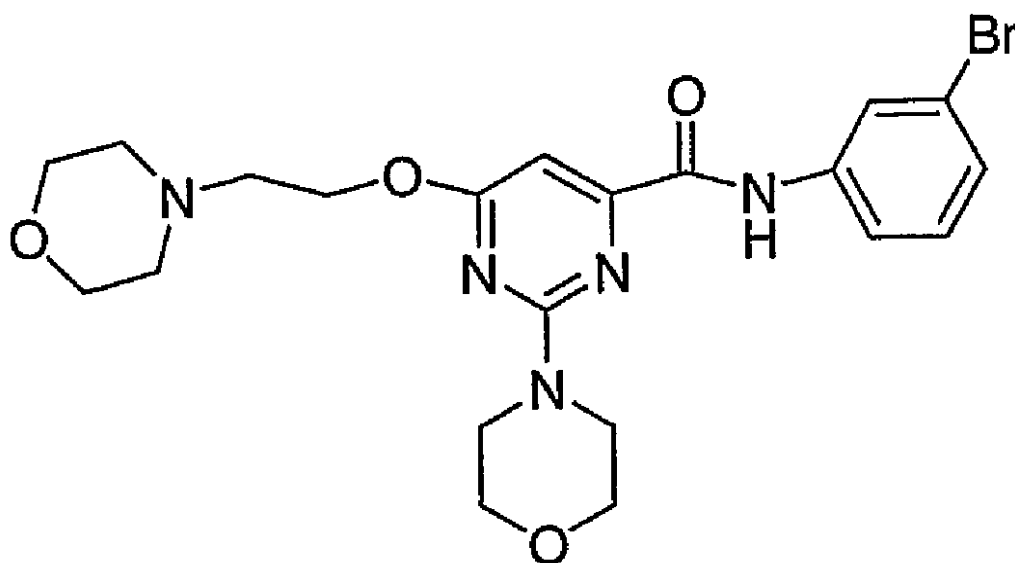
20

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチルフェニル)-アミド

【0169】

化合物47

【化62】



30

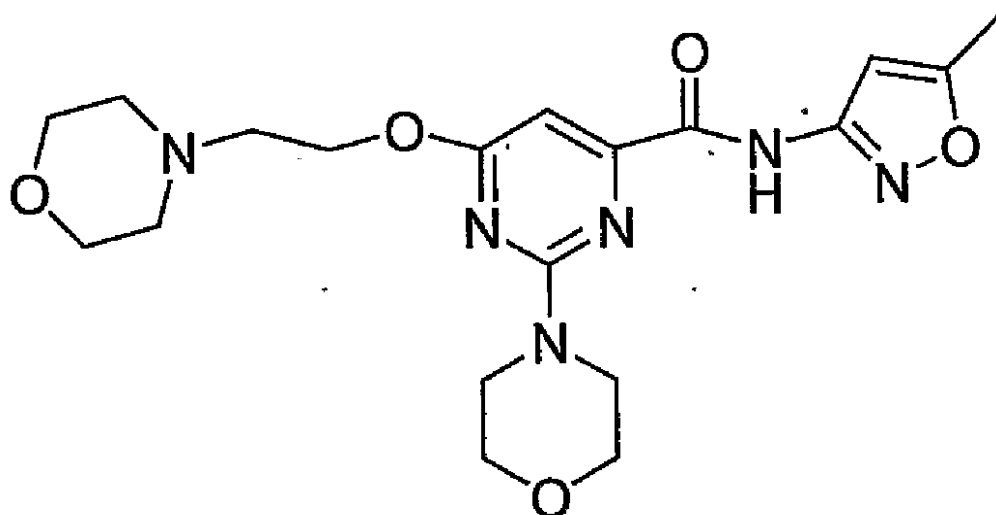
40

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ブロモフェニル)-アミド

【0170】

化合物48

【化 6 3】



10

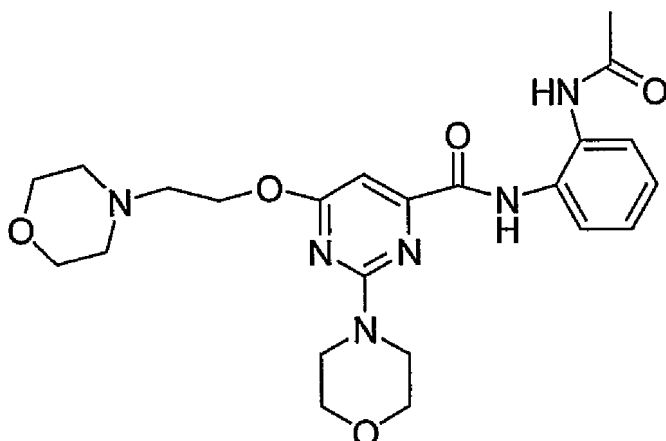
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド

【0171】

化合物 49

20

【化 6 4】



30

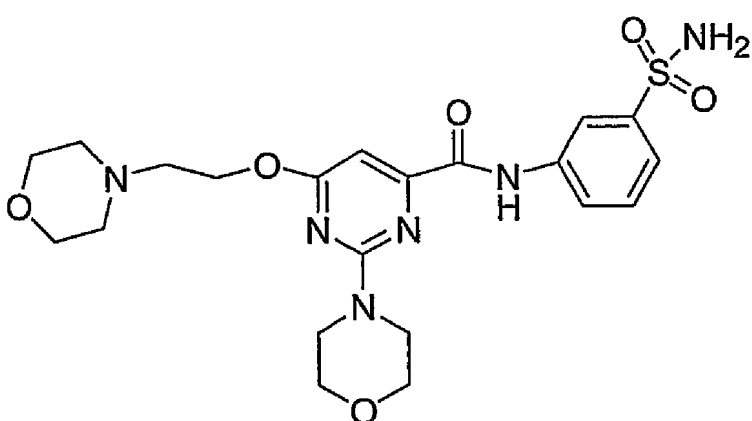
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-アセチルアミノ-フェニル)-アミド

【0172】

化合物 50

40

【化 6 5】



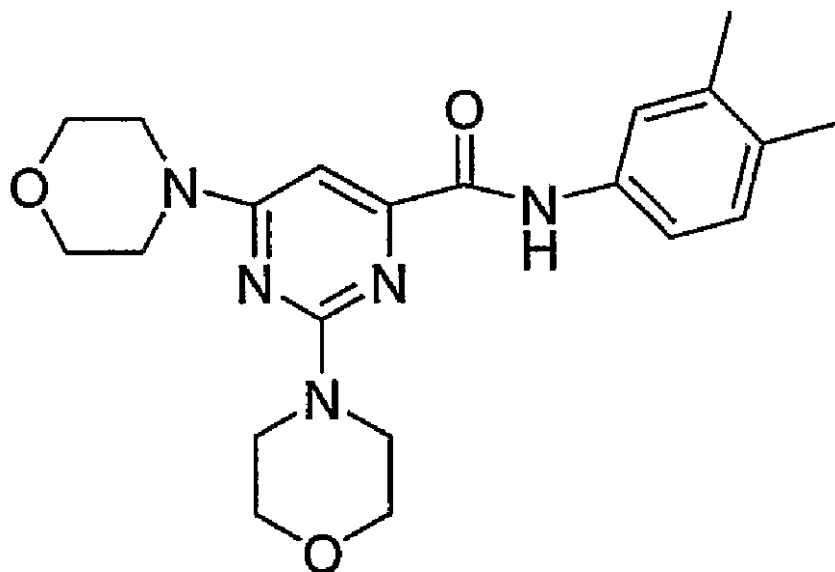
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド

【0173】

化合物51

【化66】



10

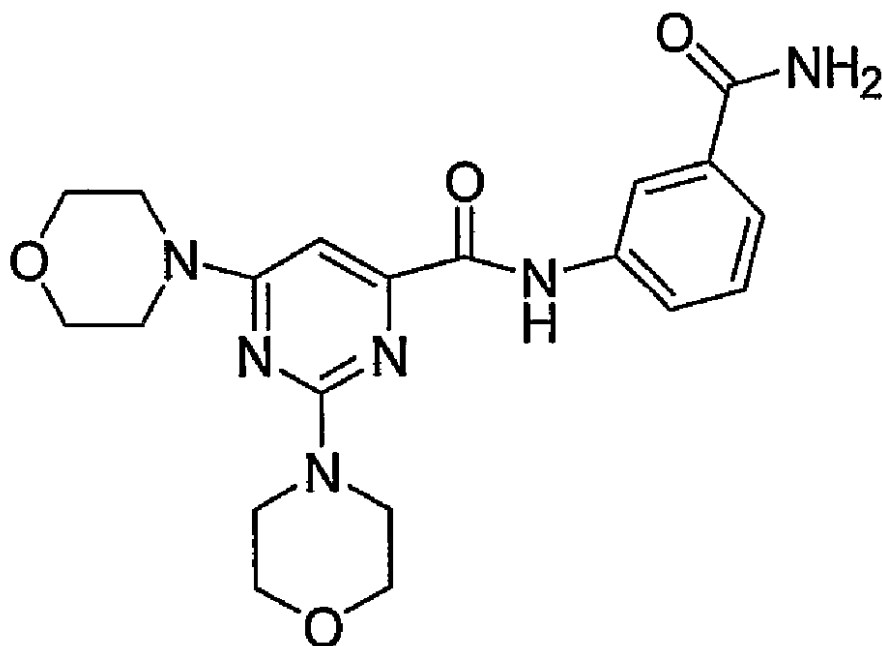
20

2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3,4-ジメチル-フェニル)-アミド

【0174】

化合物52

【化67】



30

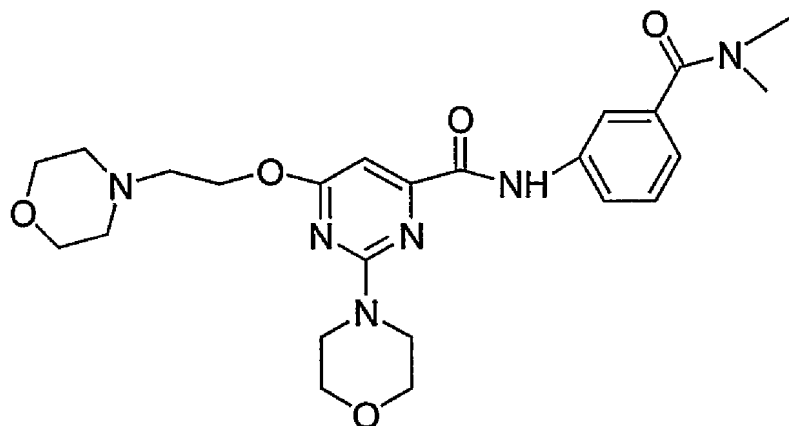
40

2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド

【0175】

化合物53

【化 6 8】



10

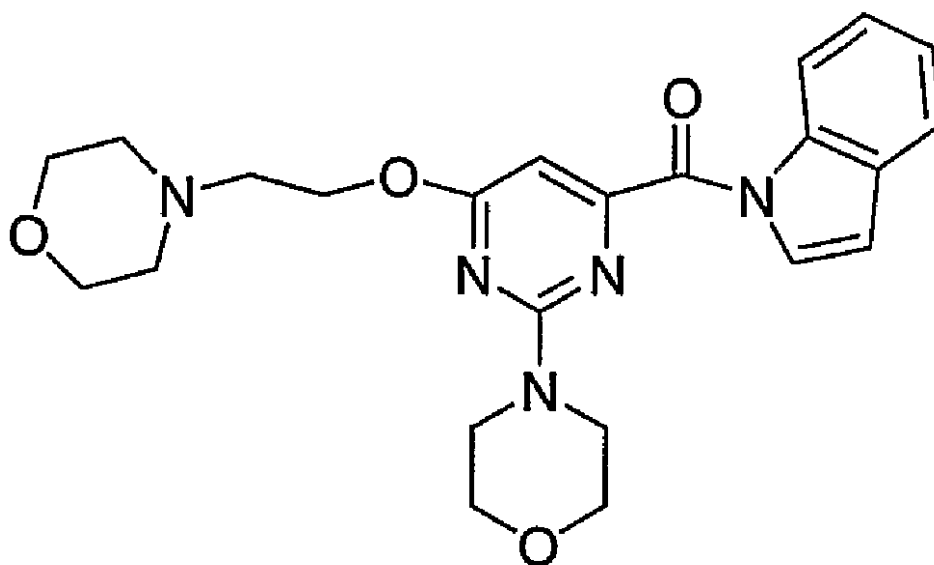
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルカルバモイル-フェニル)-アミド

【0176】

化合物 54

【化 6 9】

20



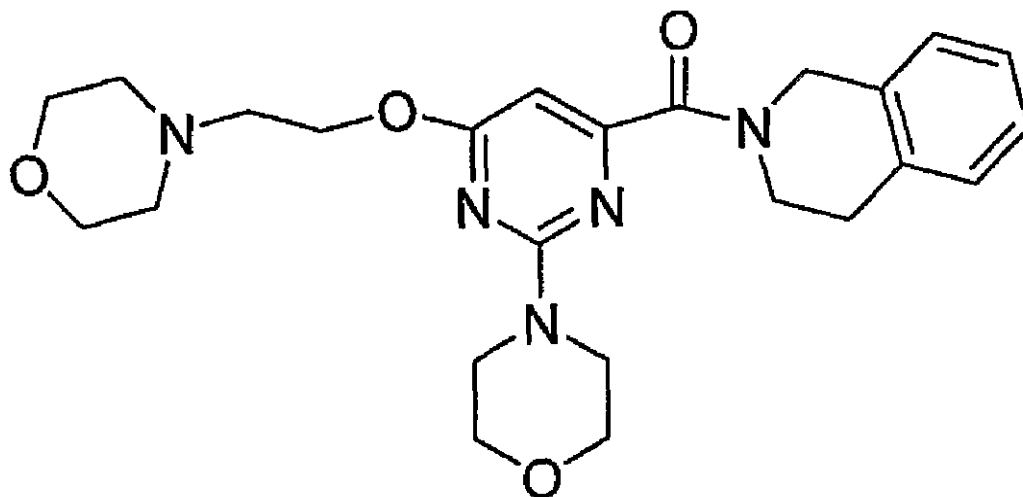
30

インドール-1-イル-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-メタノン

【0177】

化合物 55

【化 7 0】



10

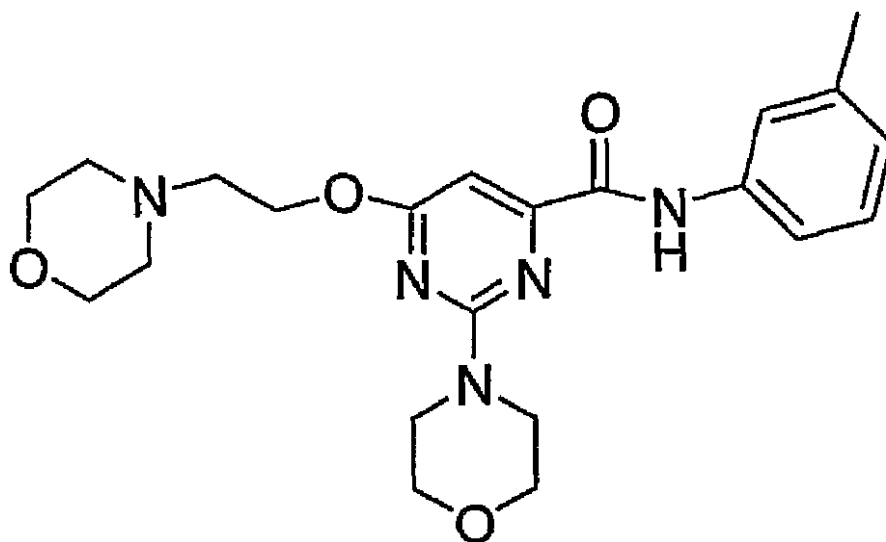
(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - [2-モルホリン-4-イル
- 6 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ピリミジン-4-イル] - メタノン

【0178】

化合物 56

【化 7 1】

20



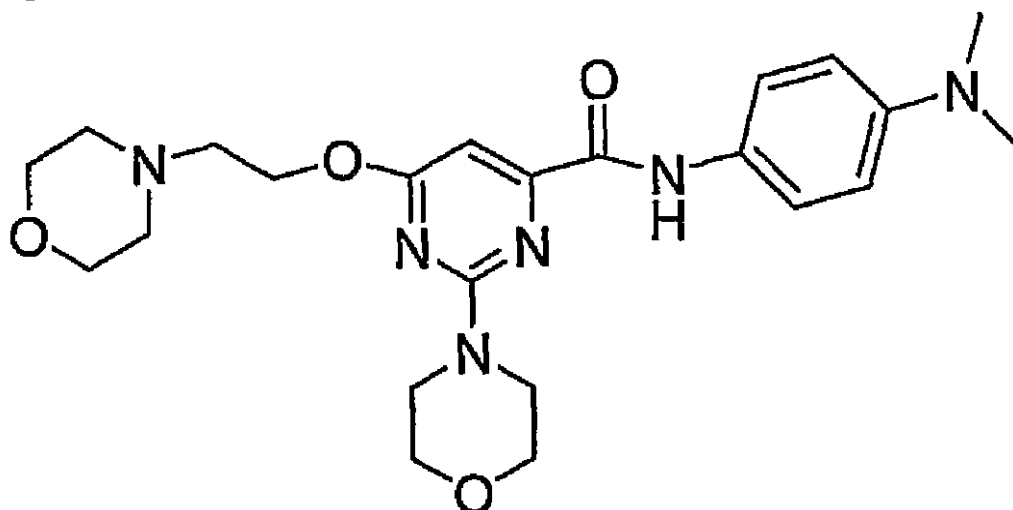
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ
ン-4-カルボン酸m-トリルアミド

【0179】

化合物 57

【化 7 2】



10

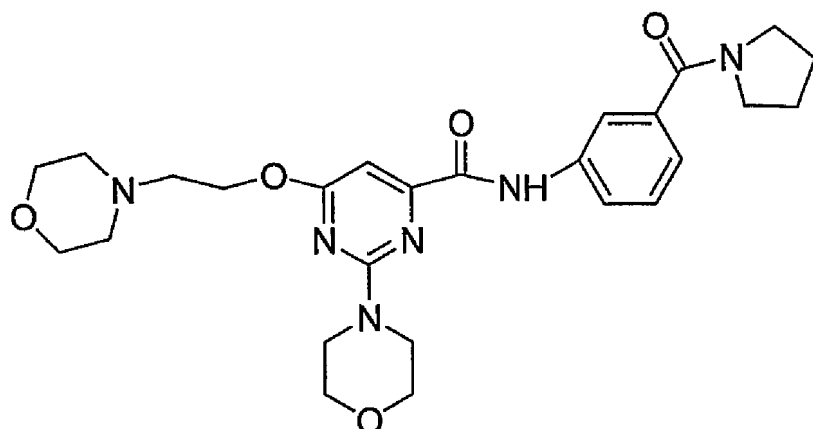
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド

【0180】

化合物 58

【化 7 3】

20



30

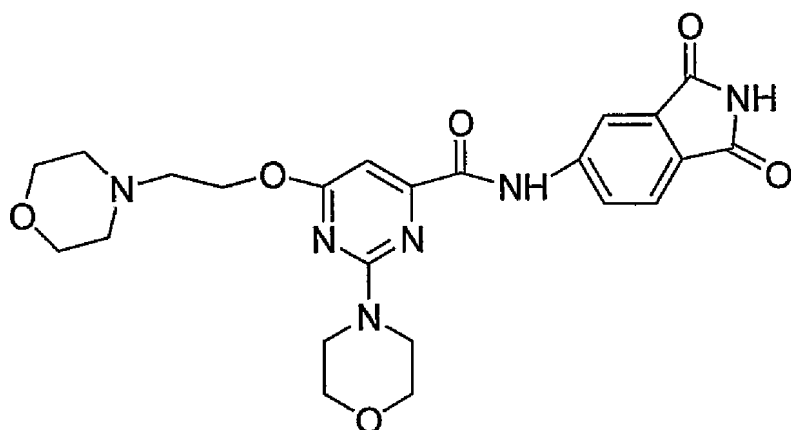
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-アミド

【0181】

化合物 59

【化 7 4】

40



2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-アミド

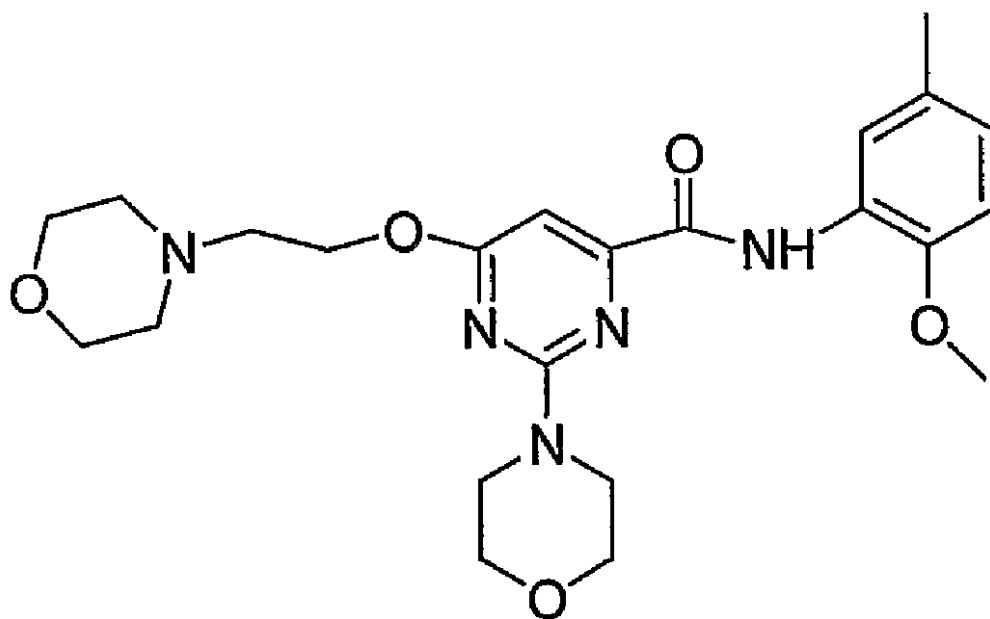
50

ン-4-カルボン酸（1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル）-アミド

【0182】

化合物 60

【化75】



10

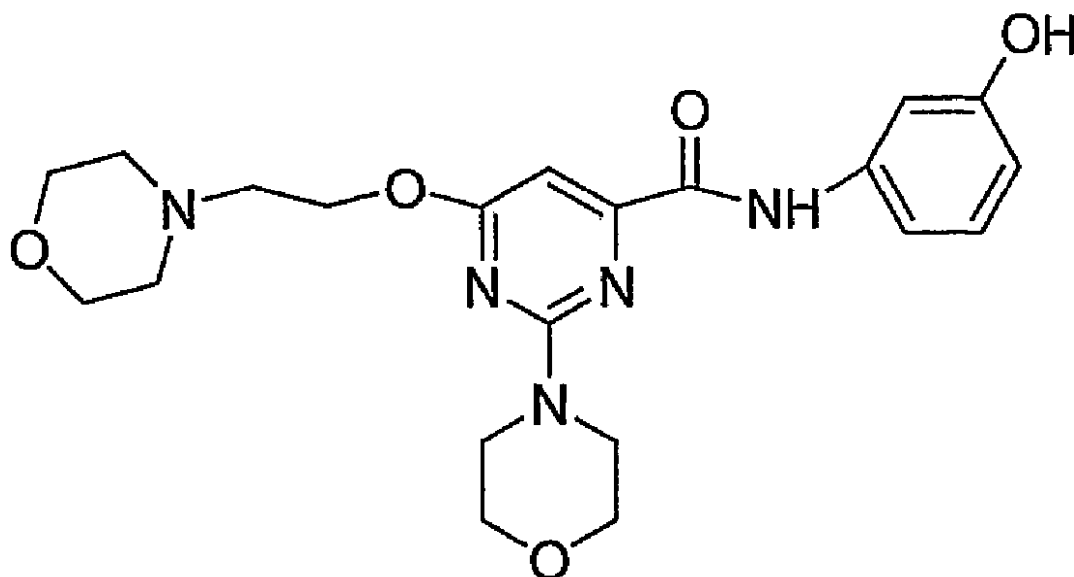
20

2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（2-メトキシ-5-メチル-フェニル）-アミド

【0183】

化合物 61

【化76】



30

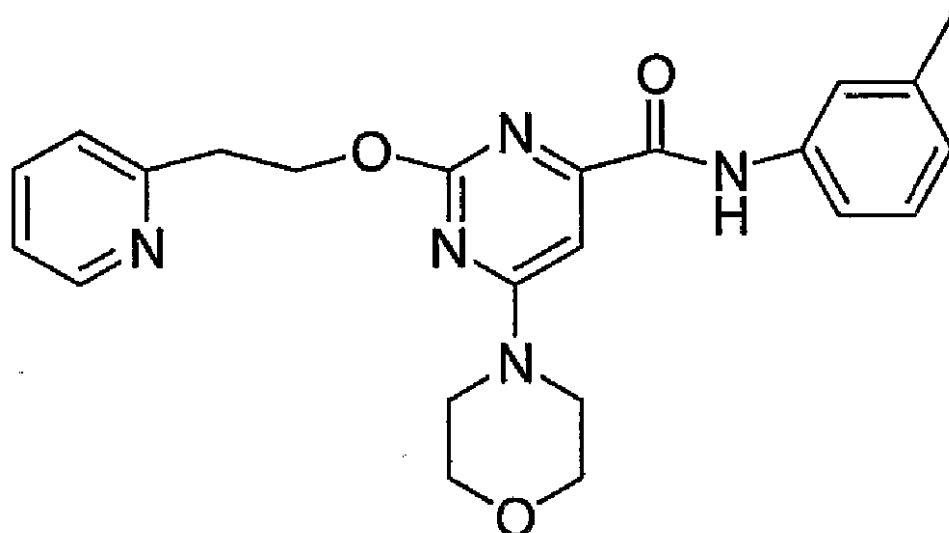
40

2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（3-ヒドロキシ-フェニル）-アミド

【0184】

化合物 62

【化 7 7】



10

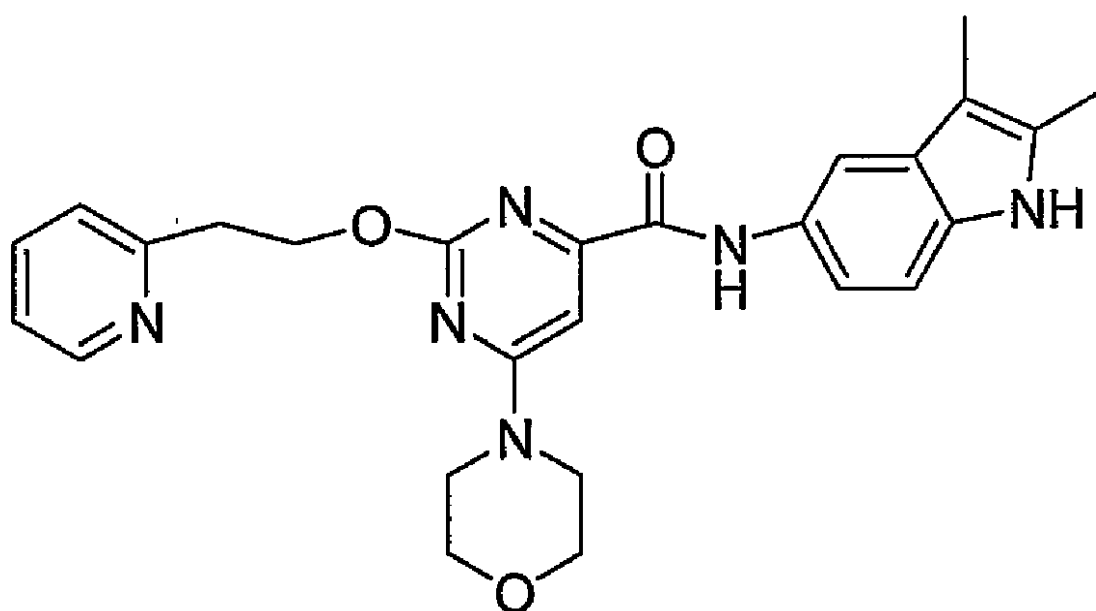
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸m-トリルアミド

【0185】

化合物 6 3

20

【化 7 8】



30

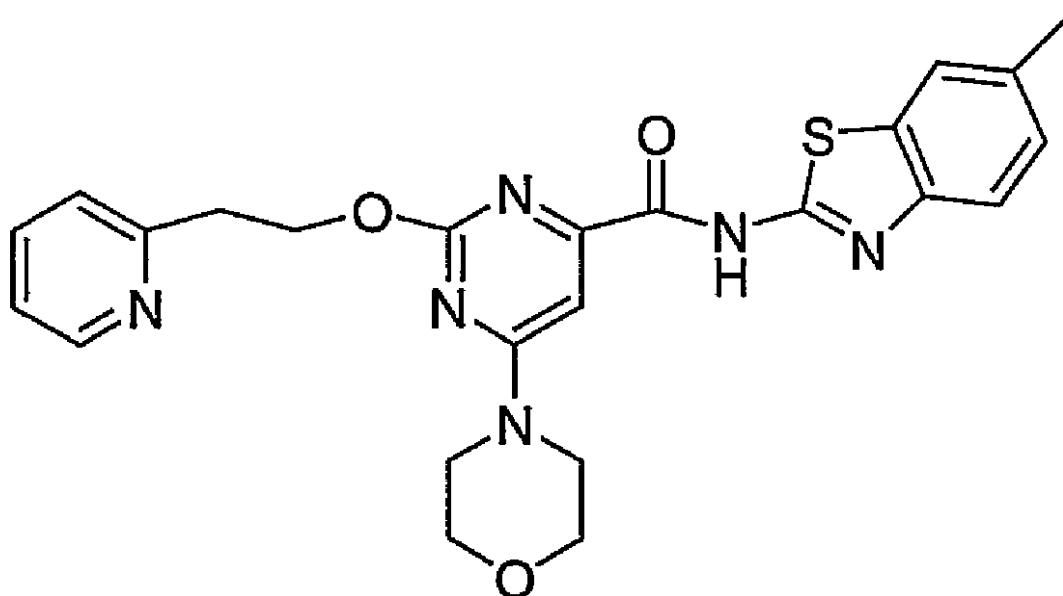
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0186】

化合物 6 4

40

【化 7 9】



10

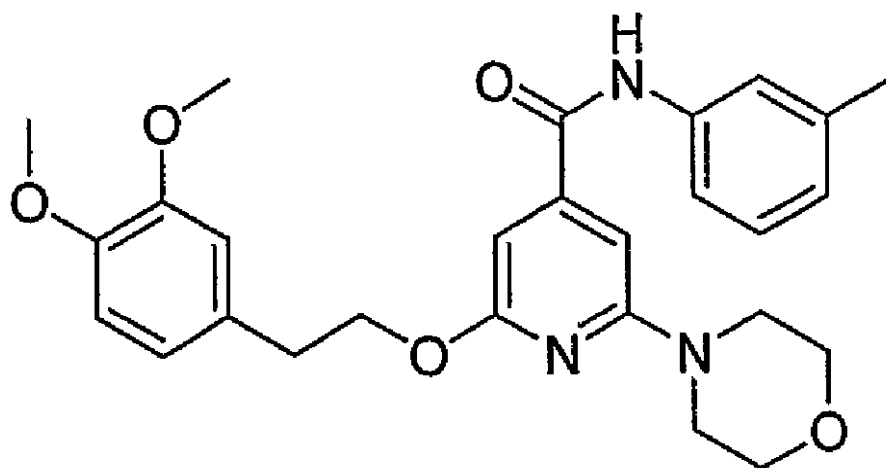
6-モルホリン-4-イル-2-（2-ピリジン-2-イル-エトキシ）-ピリミジン
-4-カルボン酸（6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル）-アミド

20

【0187】

化合物 6 5

【化 8 0】



30

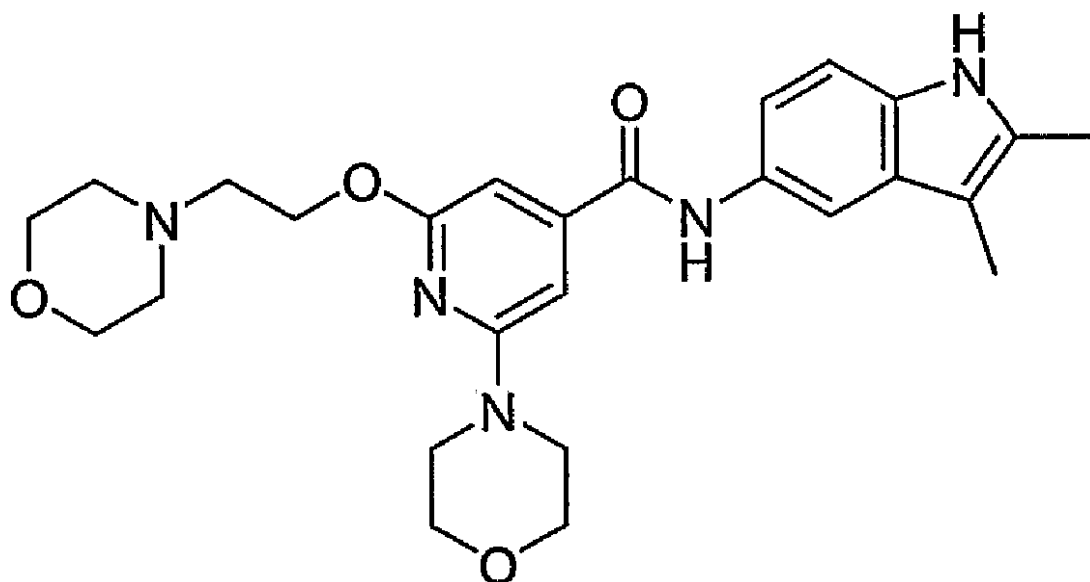
2-〔2-（3，4-ジメトキシフェニル）-エトキシ〕-6-モルホリン-4-イル-
N-m-トリル-イソニコチンアミド

【0188】

化合物 6 6

40

【化 8 1】



10

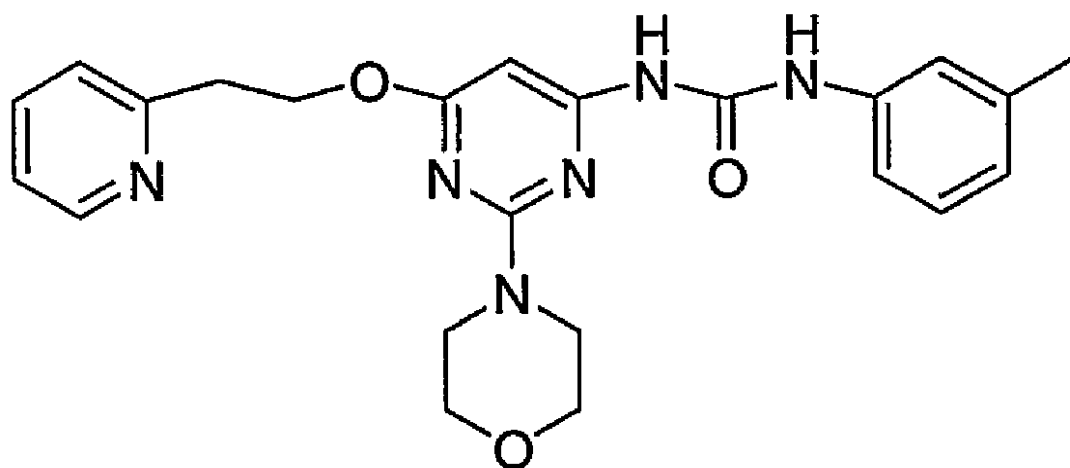
N - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル
- 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - イソニコチンアミド

【 0 1 8 9 】

20

化合物 6 7

【化 8 2】



30

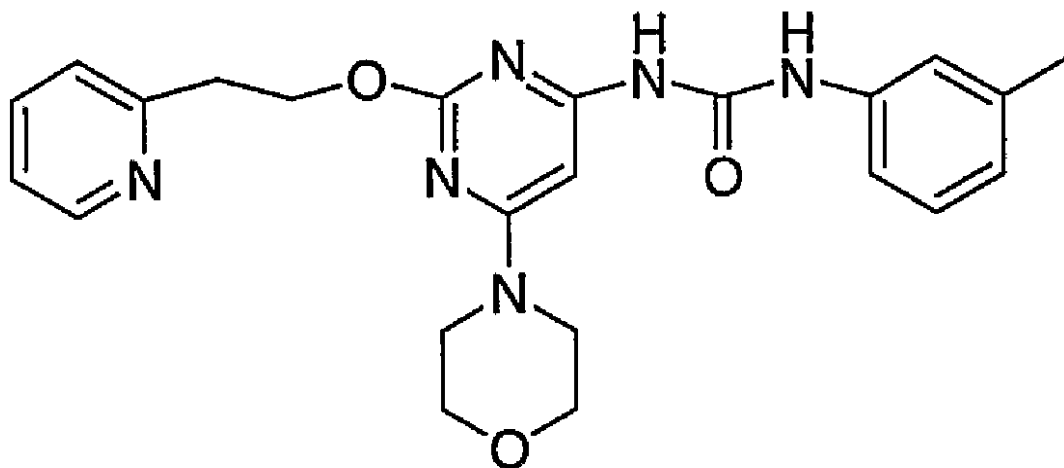
1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エトキシ) - ピリ
ミジン - 4 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素

【 0 1 9 0 】

40

化合物 6 8

【化 8 3】



10

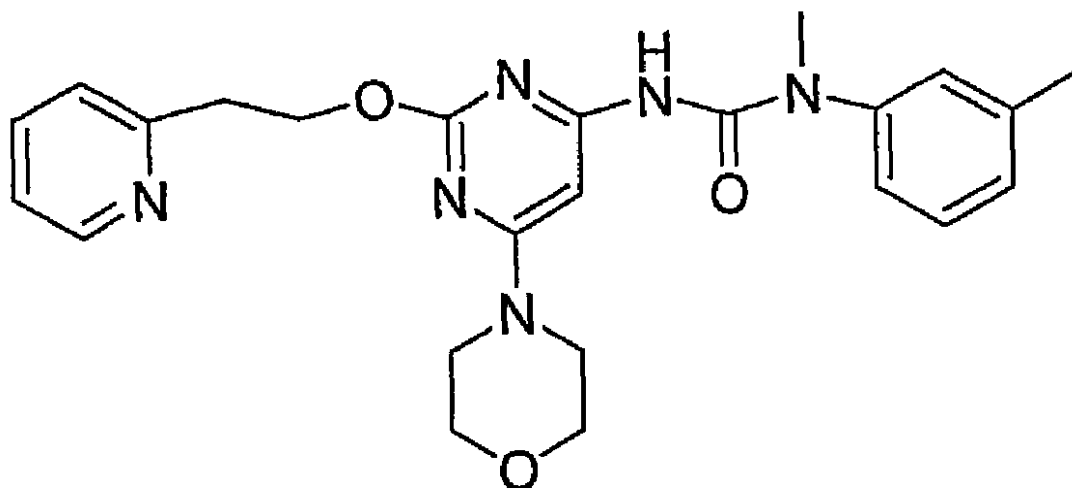
1 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エトキシ) - ピリ
ミジン - 4 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素

【 0 1 9 1 】

化合物 6 9

【化 8 4】

20



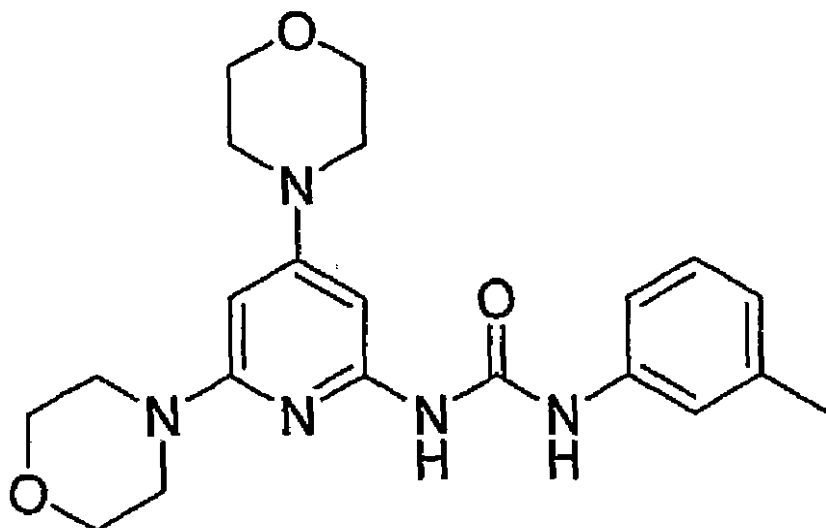
30

1 - メチル - 3 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エト
キシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 - m - トリル - 尿素

【 0 1 9 2 】

化合物 7 0

【化 8 5】



10

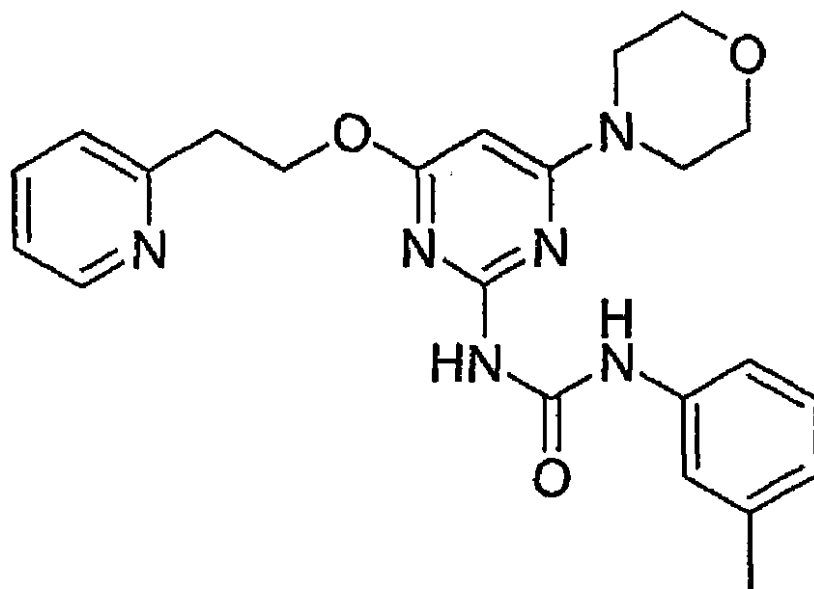
1 - (4 , 6 - ジーモルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - m - トリル - 尿素

【 0 1 9 3 】

化合物 71

20

【化 8 6】



30

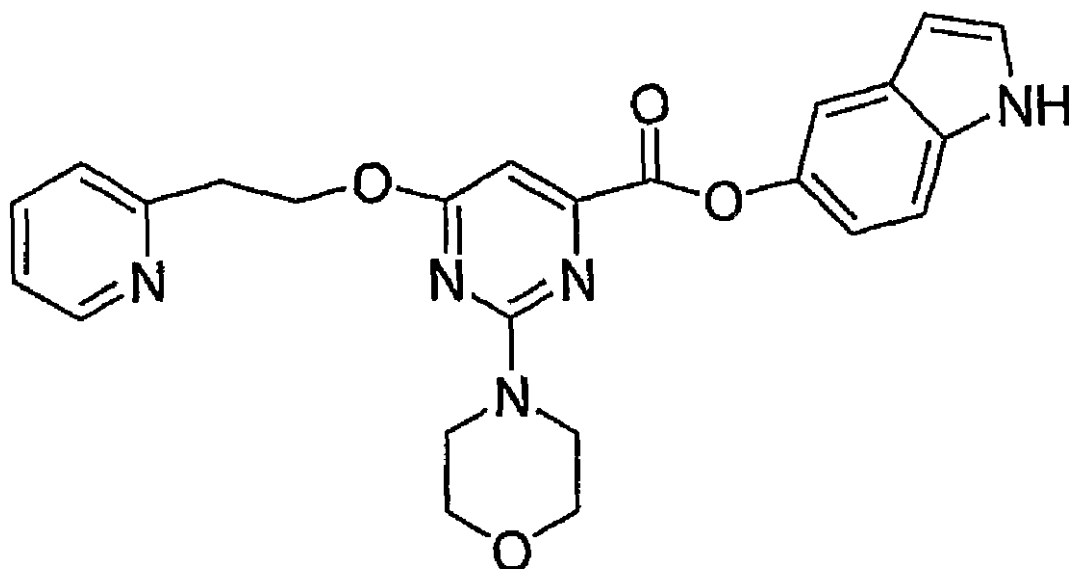
1 - [4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - 3 - m - トリル - 尿素

【 0 1 9 4 】

化合物 7 2

40

【化 8 7】



10

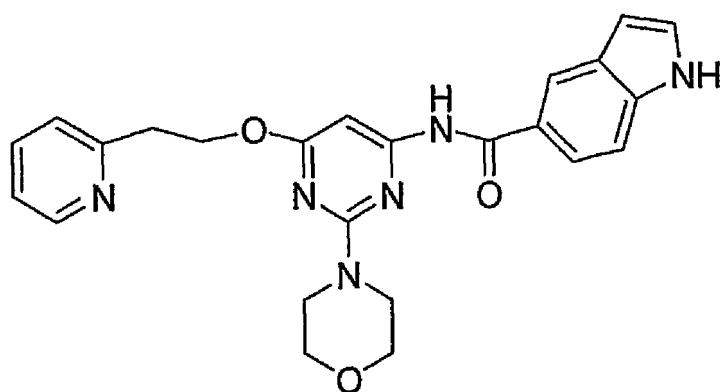
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸 1H-インドール-5-イルエステル

【0195】

20

化合物 7 3

【化 8 8】



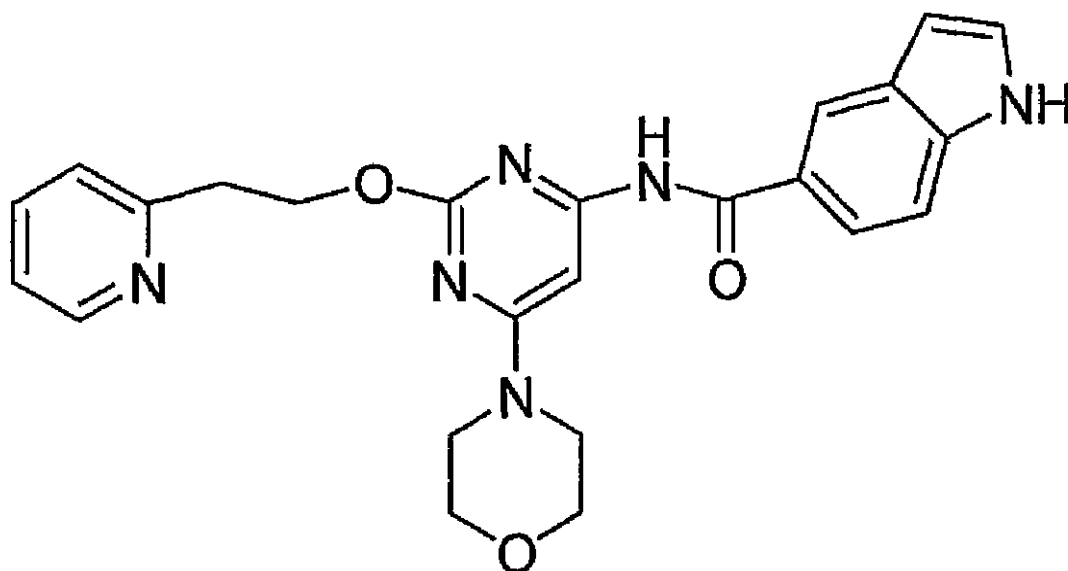
30

1H-インドール-5-カルボン酸 [2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン
-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド

【0196】

化合物 7 4

【化 8 9】



10

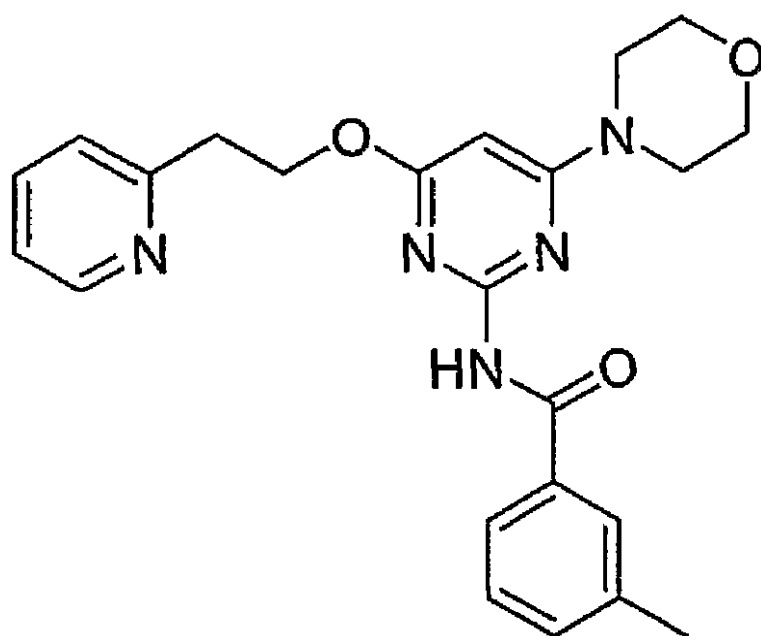
1H-インドール-5-カルボン酸 [6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド

【0197】

化合物 75

20

【化 9 0】



30

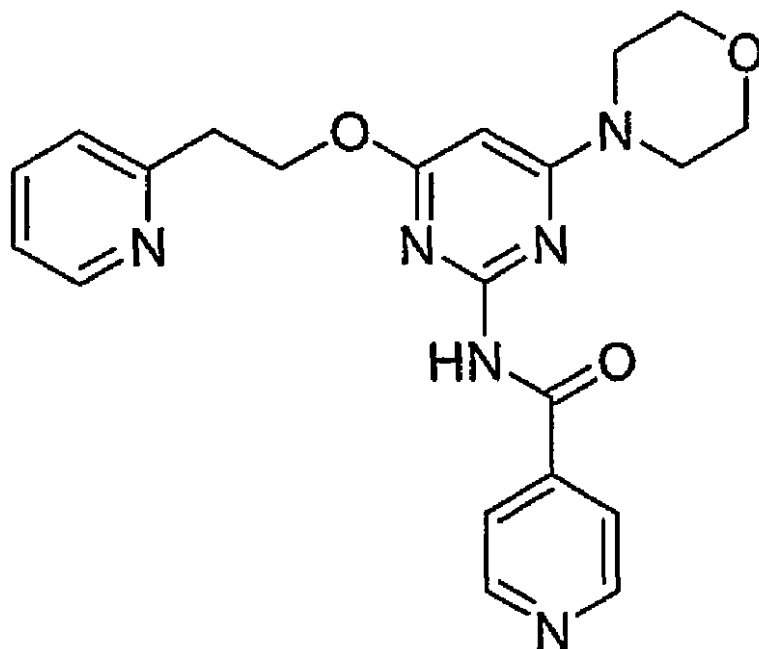
3-メチル-N-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド

40

【0198】

化合物 76

【化 9 1】



10

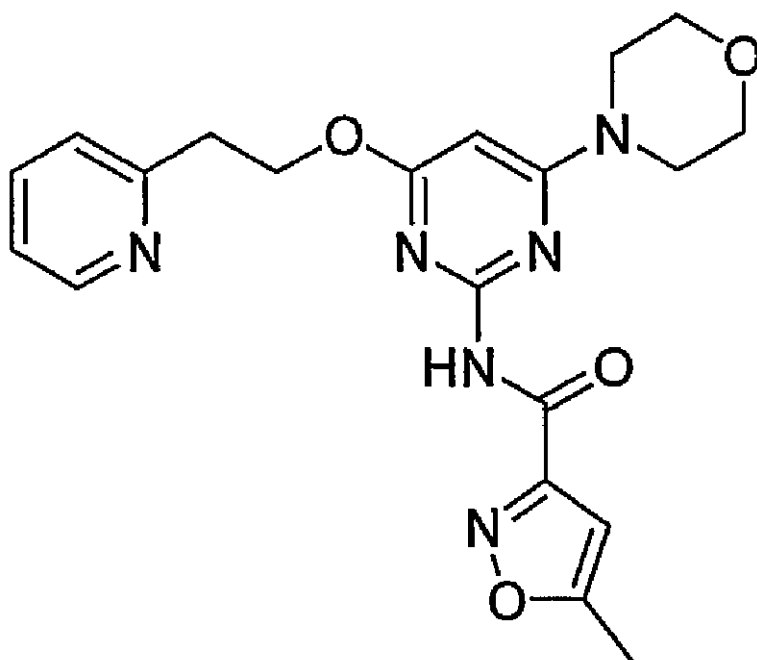
N-〔4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリ
ミジン-2-イル〕-イソニコチンアミド

20

【 0 1 9 9 】

化合物 77

【化 9 2】



30

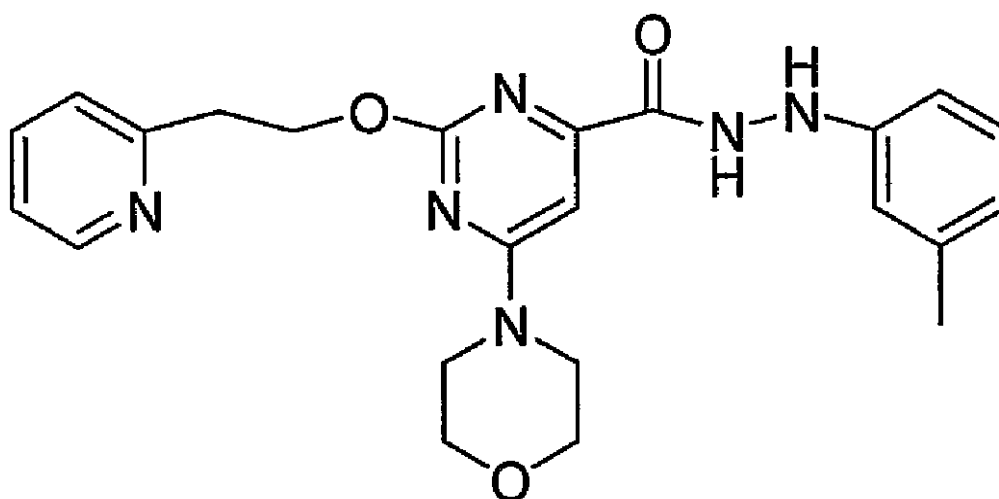
40

5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-アミド

【 0 2 0 0 】

化合物 7 8

【化 9 3】



10

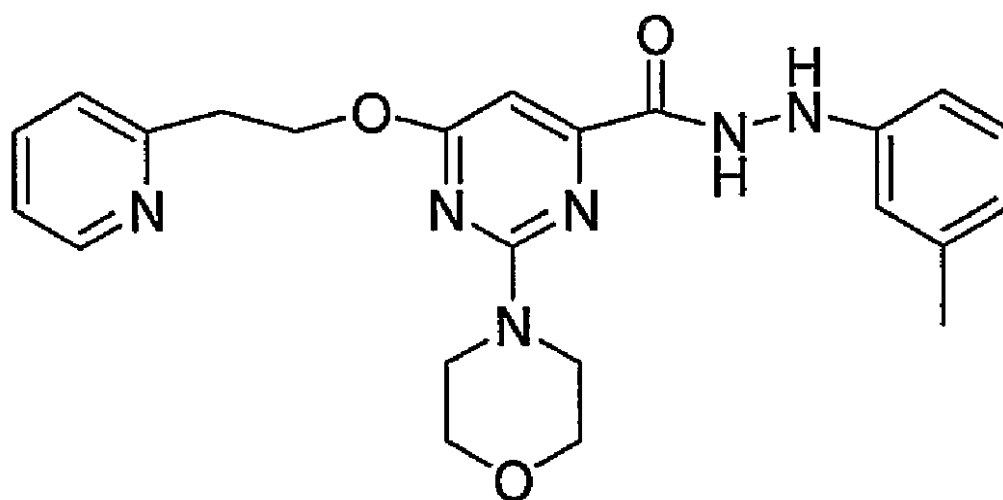
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド

【0201】

化合物 79

【化 9 4】

20



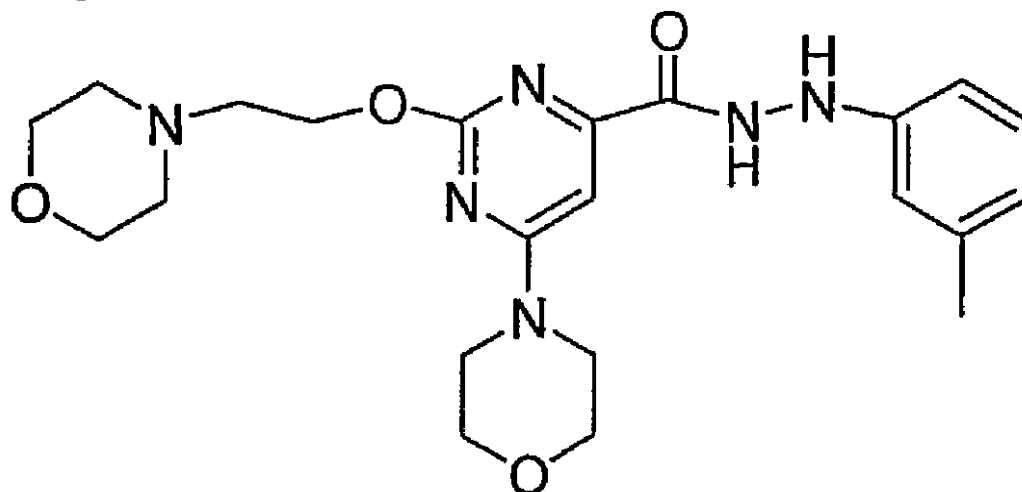
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン
-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド

【0202】

化合物 80

【化 9 5】



10

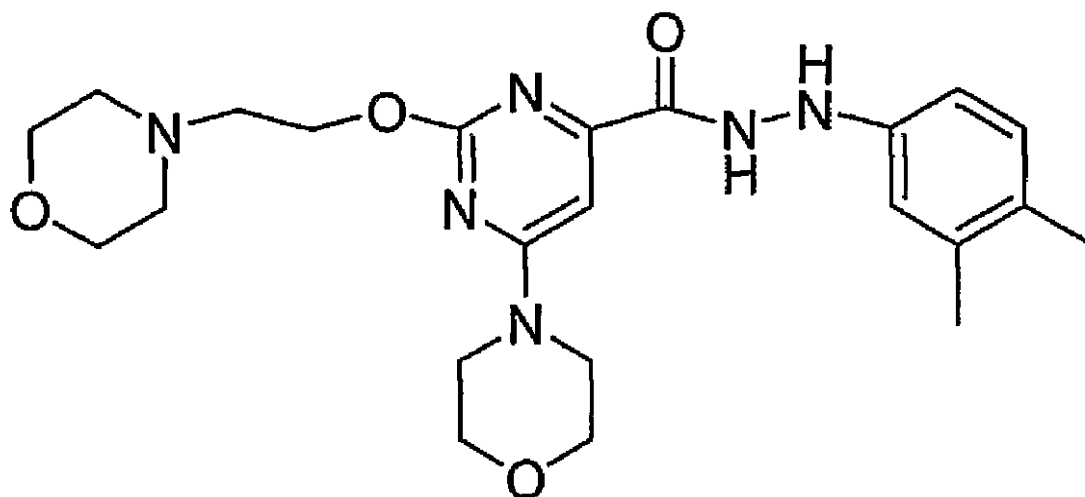
6-モルホリン-4-イル-2-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド

【0203】

化合物 8 1

【化 9 6】

20



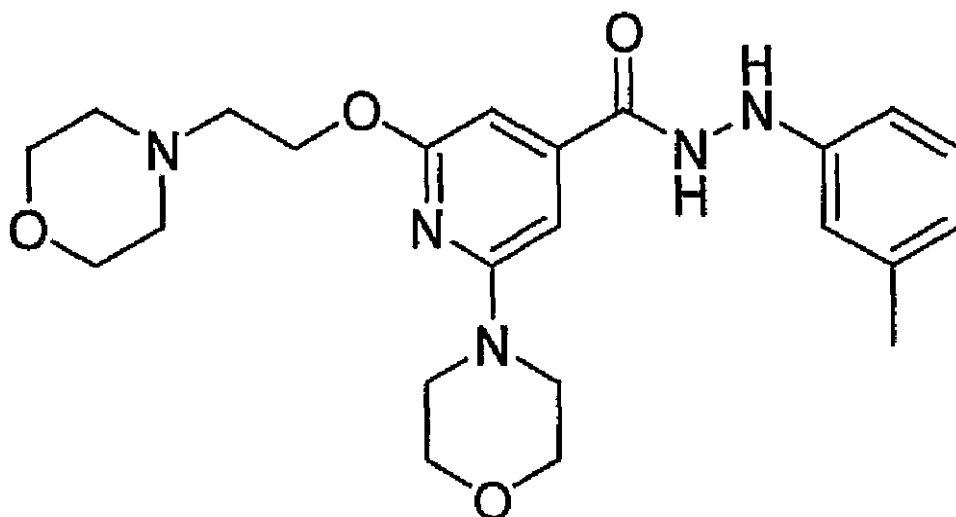
30

6-モルホリン-4-イル-2-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸N'-（3，4-ジメチル-フェニル）-ヒドラジド

【0204】

化合物 8 2

【化 9 7】



10

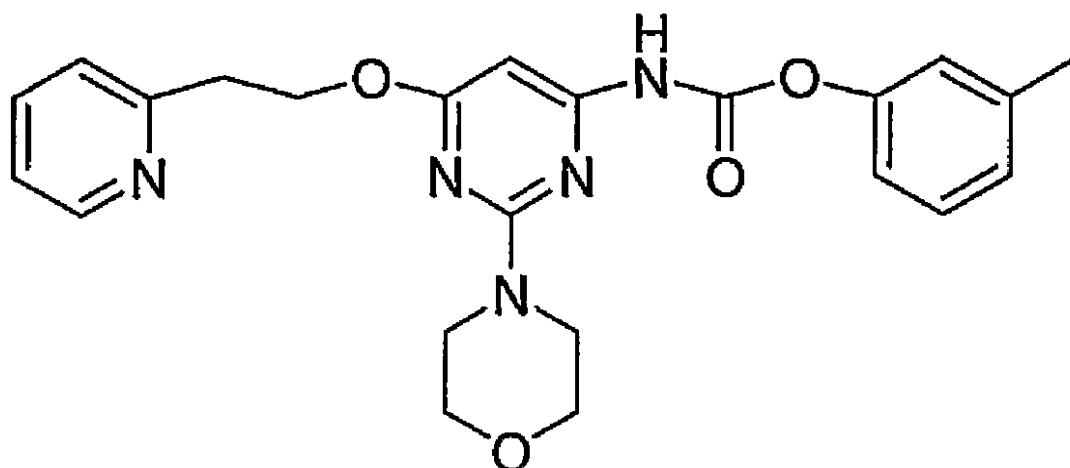
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イソニコ
チン酸N'-m-トリル-ヒドラジド

【0205】

化合物 8 3

20

【化 9 8】



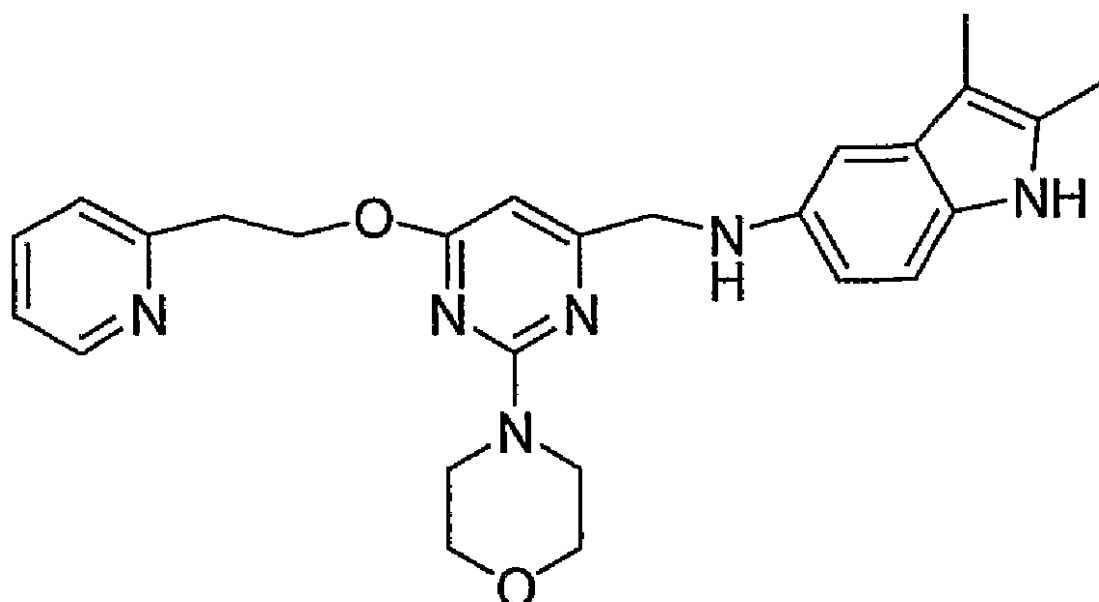
30

[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジ
ン-4-イル]-カルバミン酸m-トリルエステル

【0206】

化合物 8 4

【化 9 9】



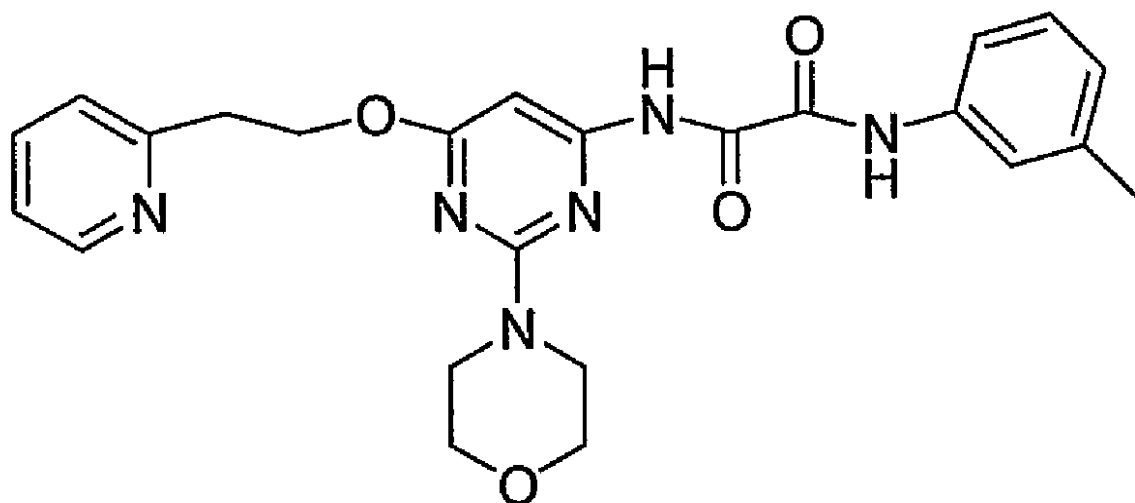
10

(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) - [2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イルメチル] - アミン
【0207】

20

化合物 8 5

【化 1 0 0】



30

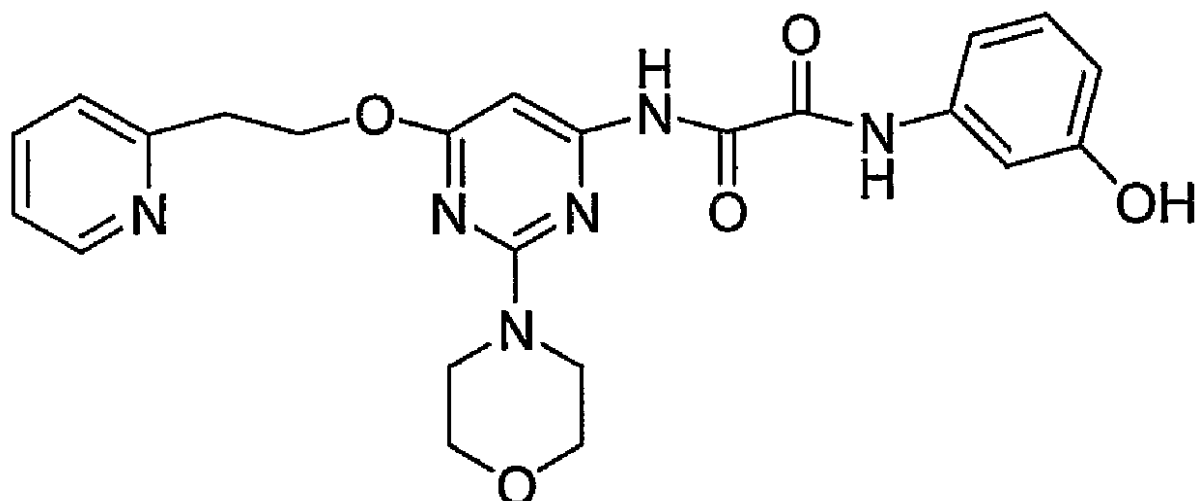
N - [2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-イル] - N' - m-トリル-オキサラアミド

40

【0208】

化合物 8 6

【化 1 0 1】



10

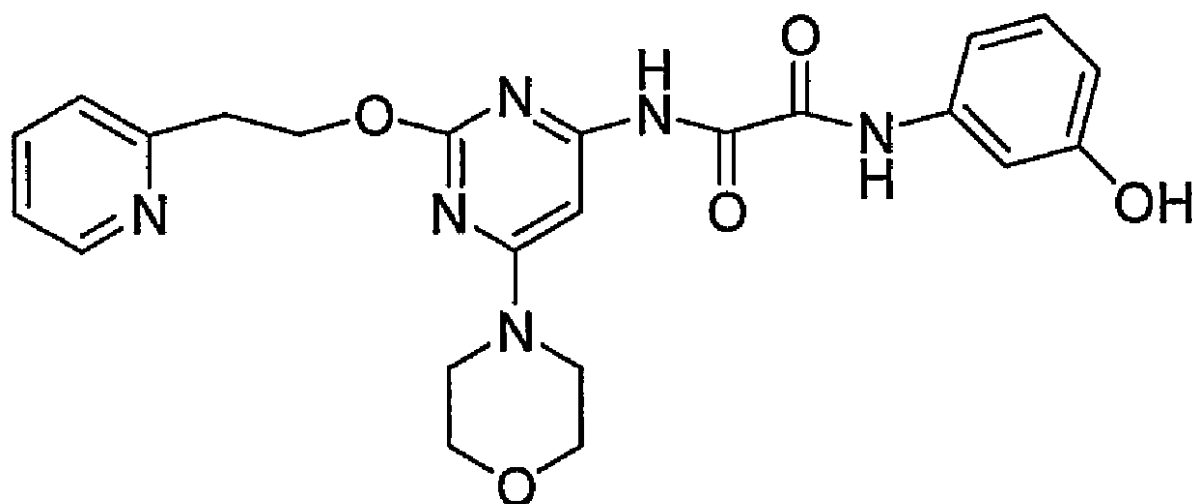
N - (3 - ヒドロキシーフェニル) - N ' - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 -
ピリジン - 2 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - オキササルアミド

【 0 2 0 9 】

化合物 8 7

【化 1 0 2】

20



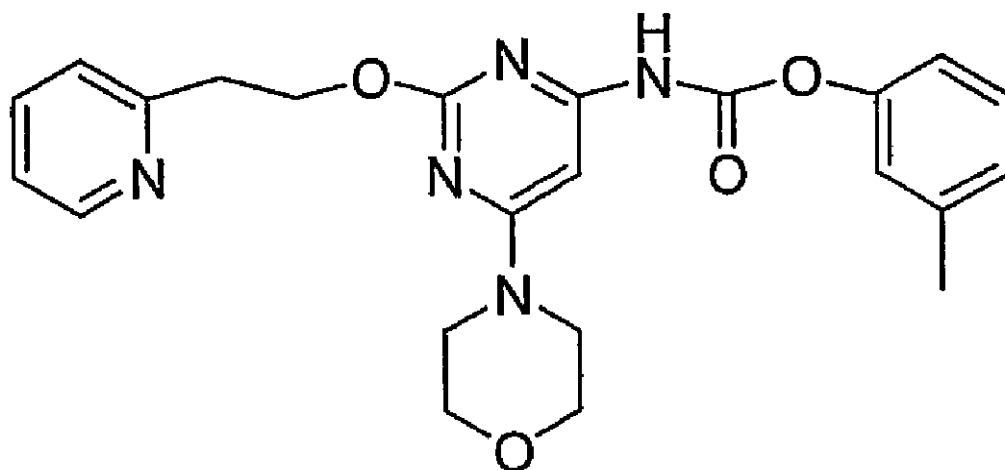
30

N - (3 - ヒドロキシーフェニル) - N ' - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 -
ピリジン - 2 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - オキササルアミド

【 0 2 1 0 】

化合物 8 8

【化 1 0 3】



10

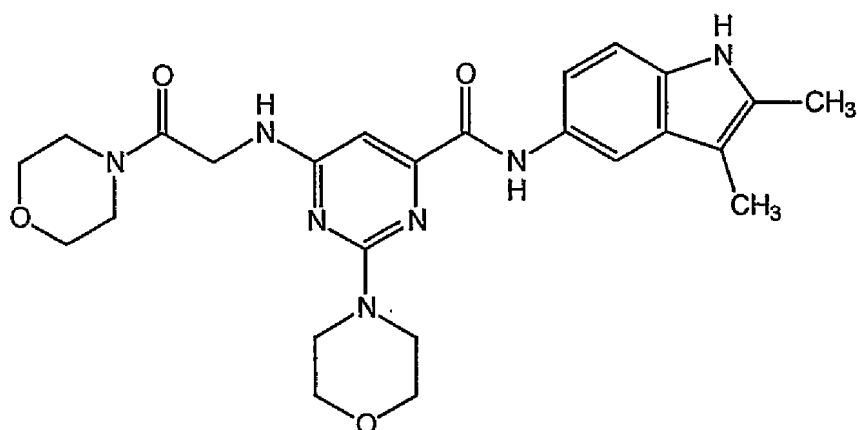
〔6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル〕-カルバミン酸m-トリルエステル

【0211】

化合物 89

【化 1 0 4】

20



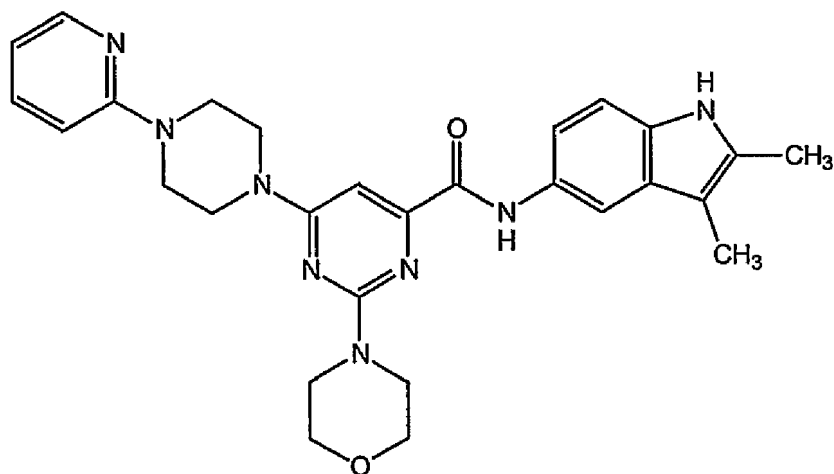
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0212】

化合物 90

【化 1 0 5】



10

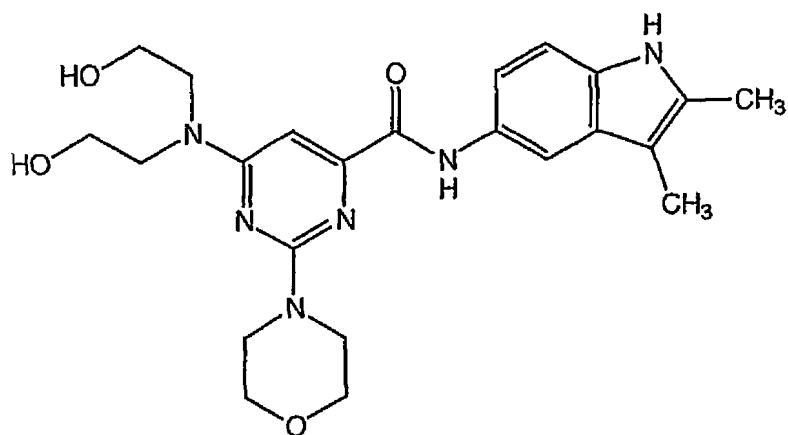
2-モルホリン-4-イル-6-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-
 -ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-ア
 ミド

【0 2 1 3】

化合物 91

20

【化 1 0 6】



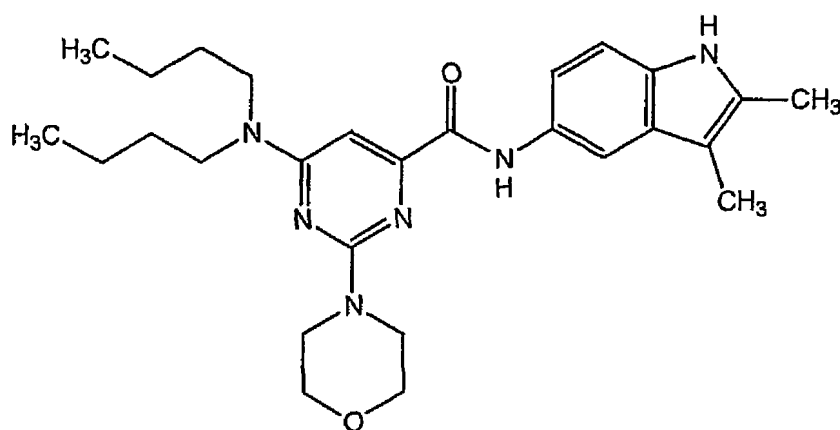
30

6-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
 リミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0 2 1 4】

化合物 92

【化 1 0 7】

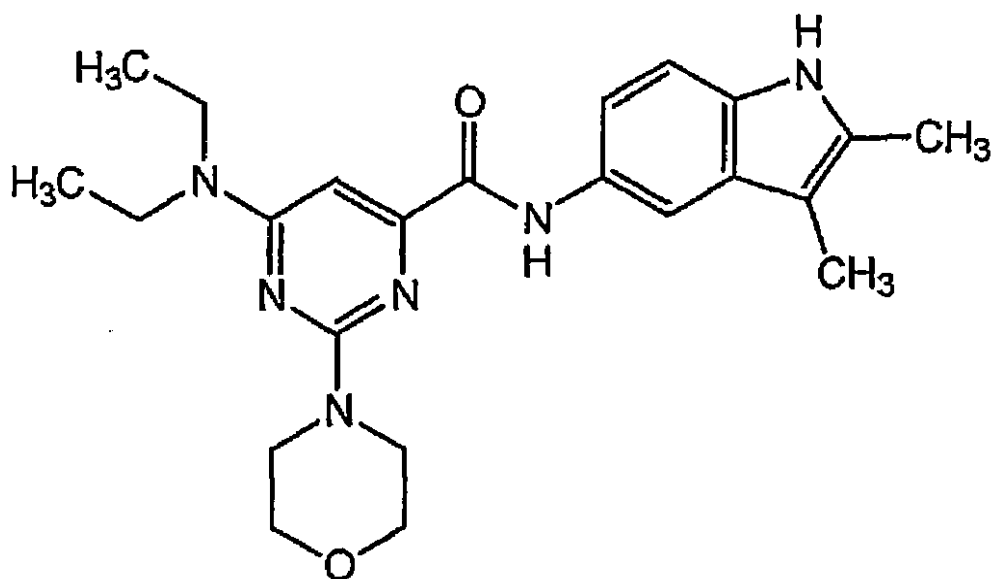


40

50

【 0 2 1 5 】

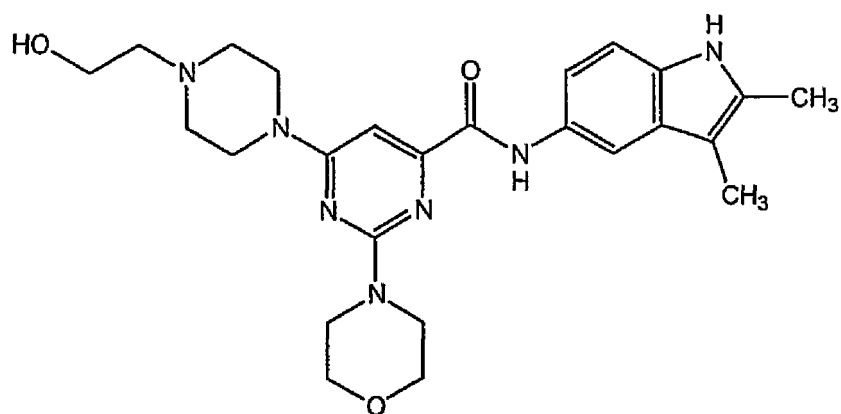
【化 1 0 8】



20

【 0 2 1 6 】

【化 1 0 9】



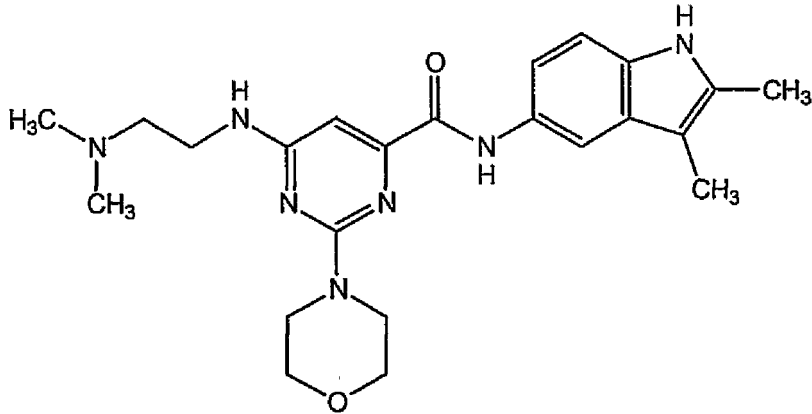
30

【 0 2 1 7 】

化合物 9 5

40

【化 1 1 0】



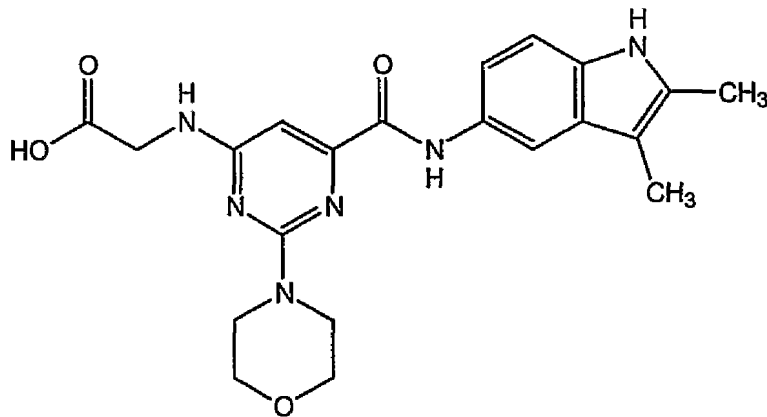
10

6-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0 2 1 8】

化合物 9 6

【化 1 1 1】



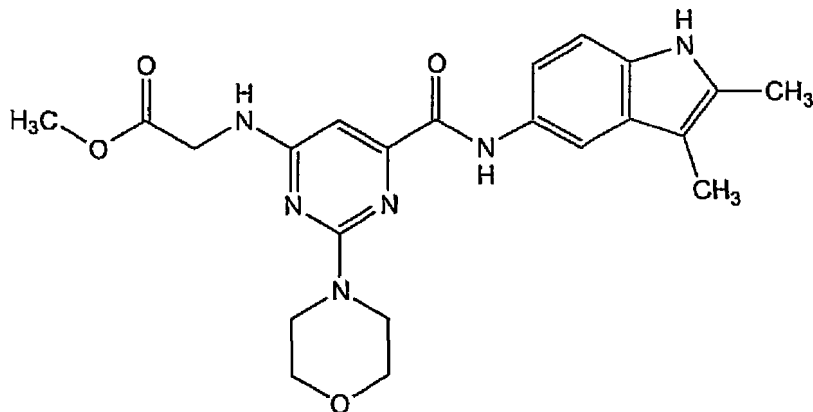
20

[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸

【0 2 1 9】

化合物 9 7

【化 1 1 2】



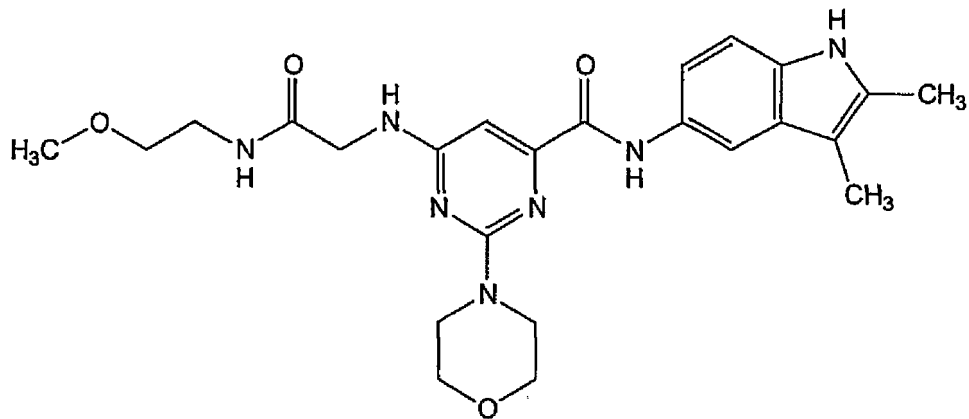
40

[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸メチルエステル

【0 2 2 0】

50

化合物 98
【化 1 1 3】

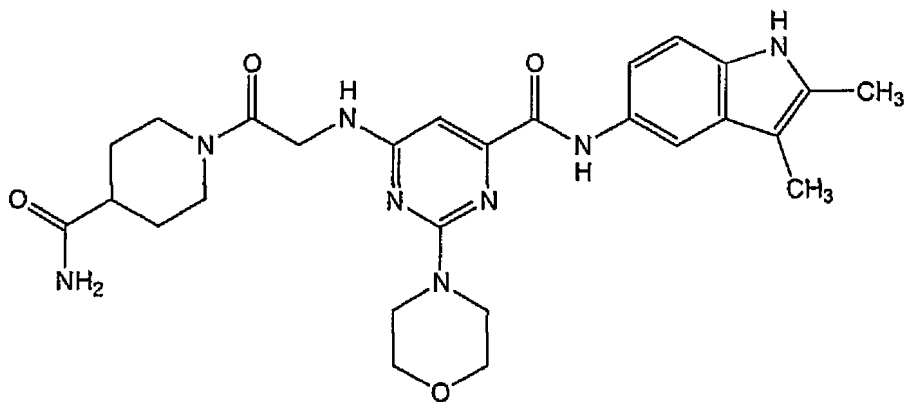


10

6- { [(2-メトキシ-エチルカルバモイル) -メチル] -アミノ } -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド

【0 2 2 1】

化合物 99
【化 1 1 4】



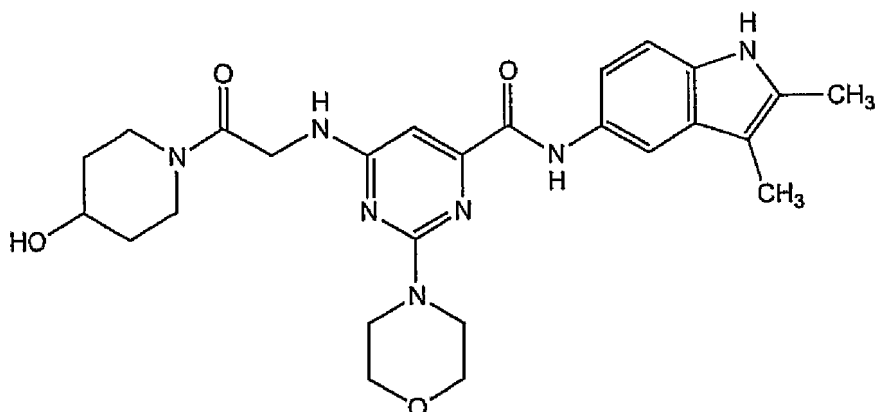
20

30

6- [2- (4-カルバモイル-ピペリジン-1-イル) -2-オキソ-エチルアミノ] -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -アミド

【0 2 2 2】

化合物 100
【化 1 1 5】



40

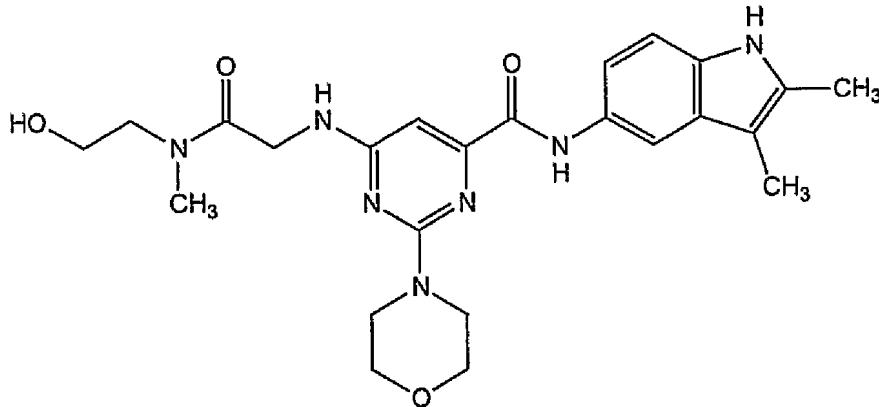
50

6-〔2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ〕
-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-
インドール-5-イル)-アミド

【0223】

化合物101

【化116】



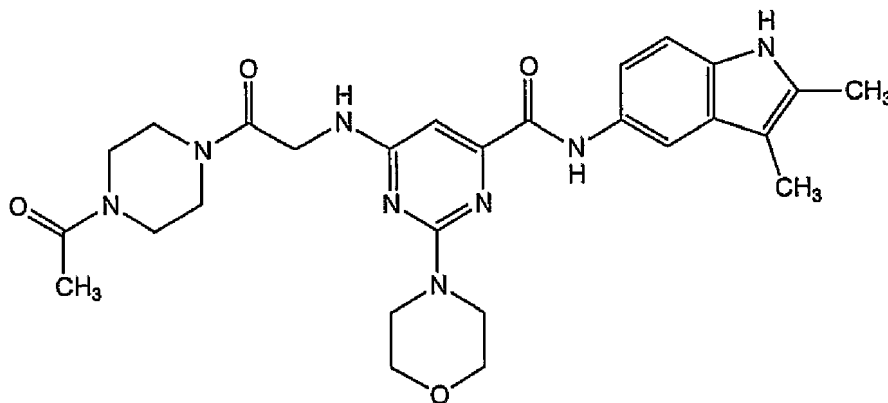
10

6-(〔(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-カルバモイル]-メチル)-アミノ
) -2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-
インドール-5-イル)-アミド

【0224】

化合物102

【化117】



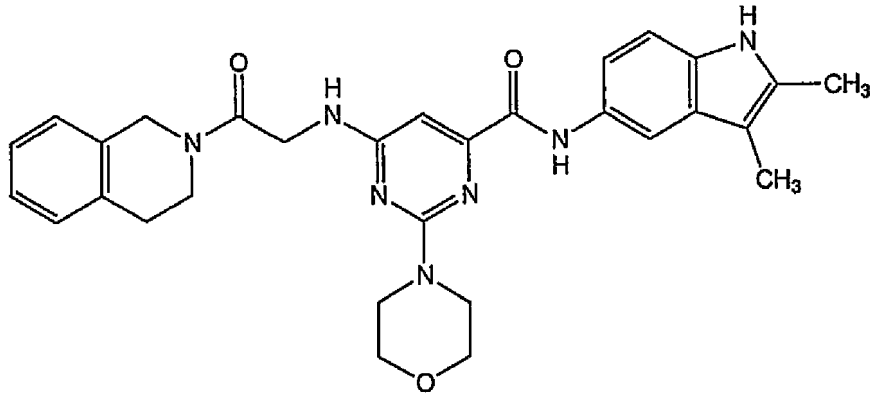
30

6-〔2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ〕-
2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-イ
ンドール-5-イル)-アミド

【0225】

化合物103

【化 1 1 8】



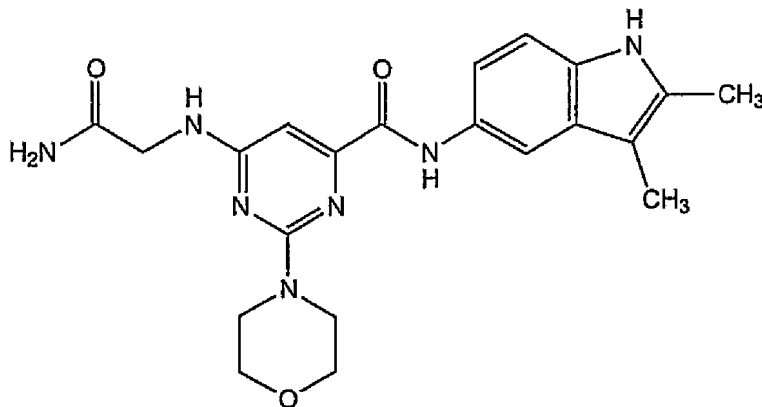
10

6-〔2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-オキソ-エチルアミノ〕-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0226】

化合物 104

【化 1 1 9】



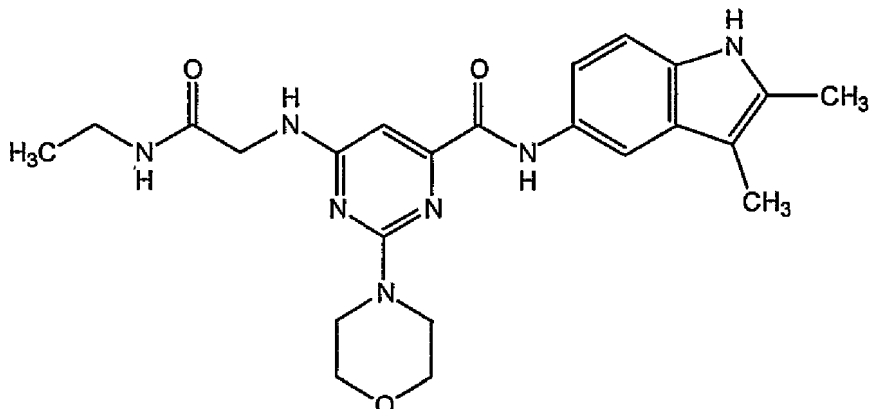
20

6-(カルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0227】

化合物 105

【化 1 2 0】



40

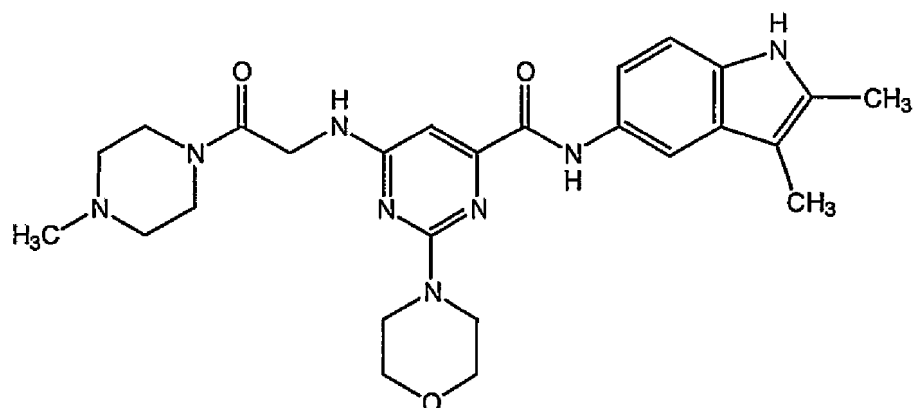
6-(エチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0228】

化合物 106

50

【化 1 2 1】



10

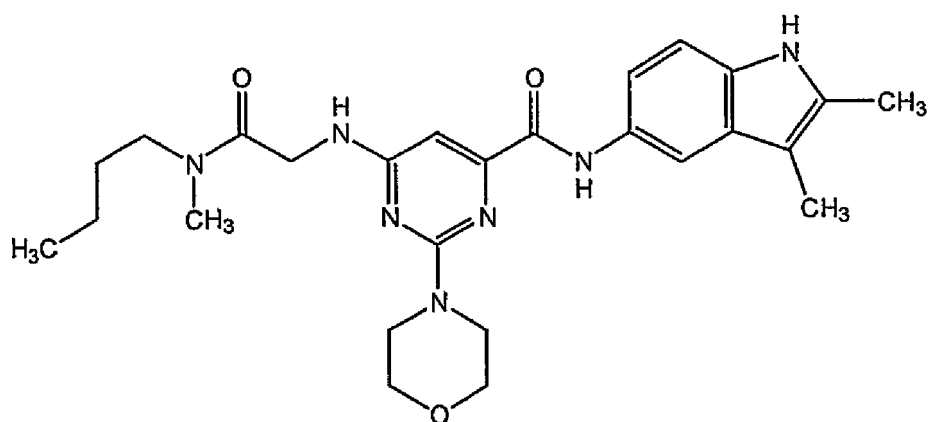
6-〔2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ〕-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0229】

化合物 107

【化 1 2 2】

20



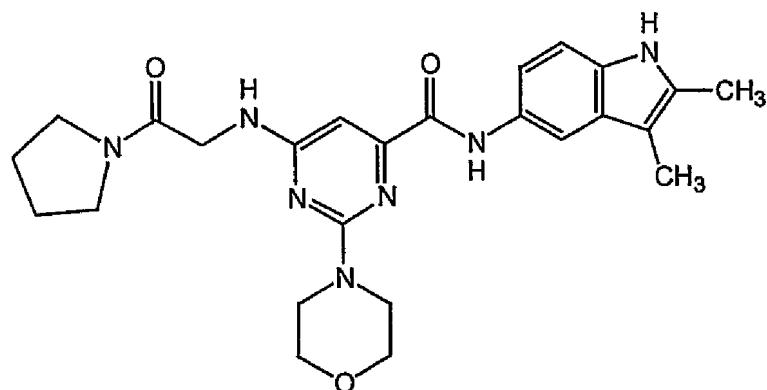
30

6-〔〔(ブチル-メチル-カルバモイル)-メチル〕-アミノ〕-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0230】

化合物 108

【化 1 2 3】



40

2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル-ピリミジン-4-カルボン酸

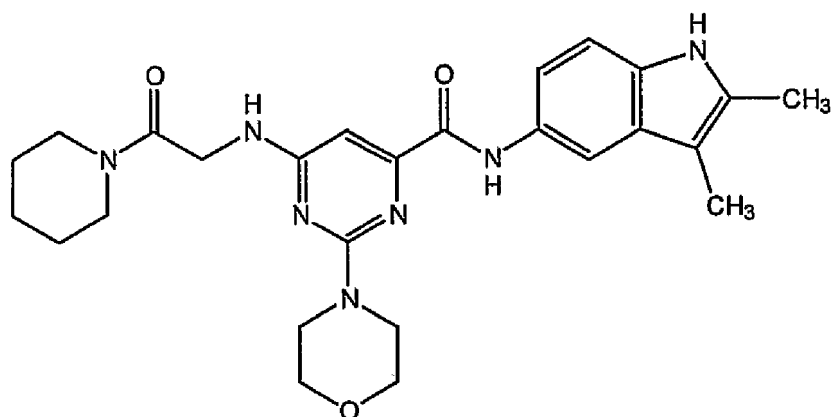
50

) - アミド

【0231】

化合物 109

【化124】



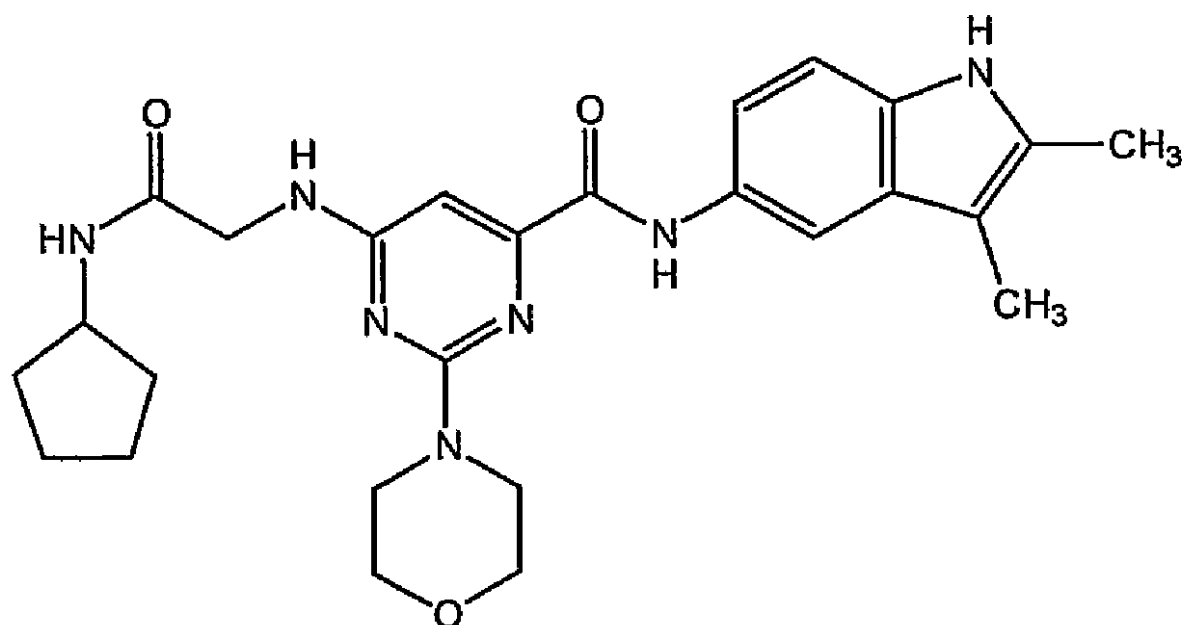
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0232】

化合物 110

【化125】



30

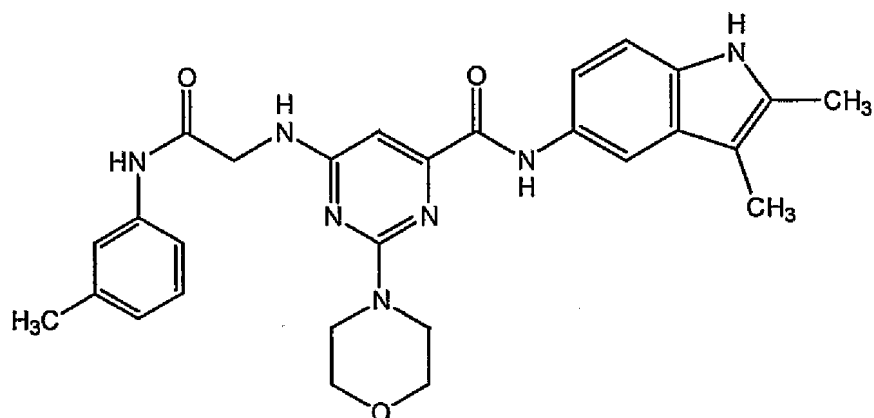
40

6-(シクロペンチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0233】

化合物 111

【化 1 2 6】



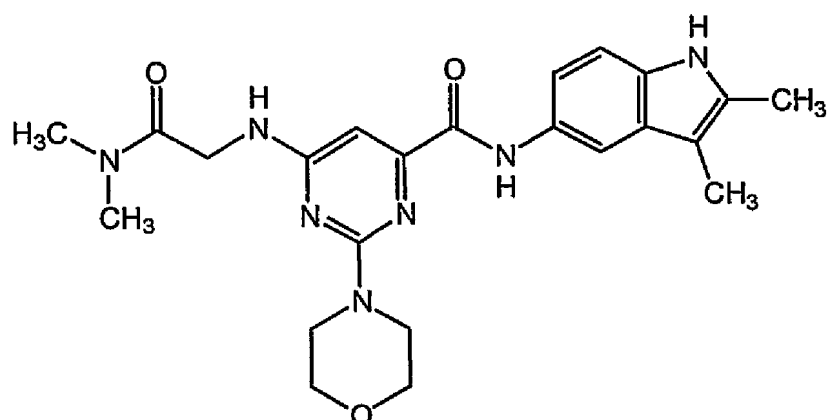
10

2-モルホリン-4-イル-6-[(m-トリルカルバモイル-メチル)-アミノ]-
ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミ
ド

【0 2 3 4】

化合物 1 1 2

【化 1 2 7】



20

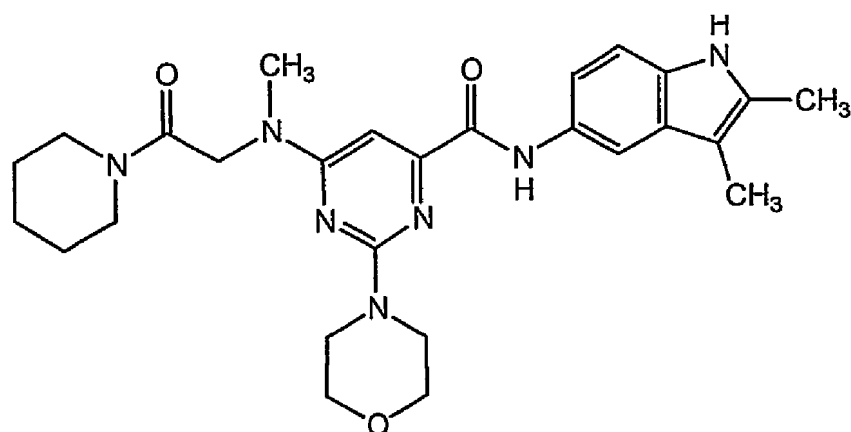
30

6-(ジメチルカルバモイル-メチル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミ
ジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミ
ド

【0 2 3 5】

化合物 1 1 3

【化 1 2 8】



40

6-[メチル-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-

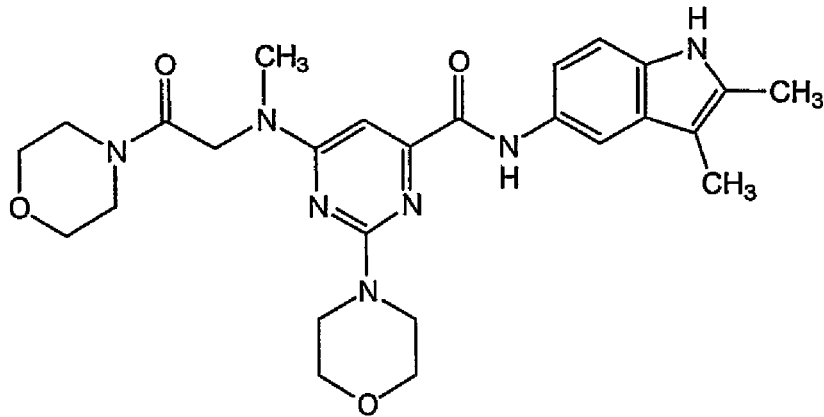
50

モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0236】

化合物114

【化129】



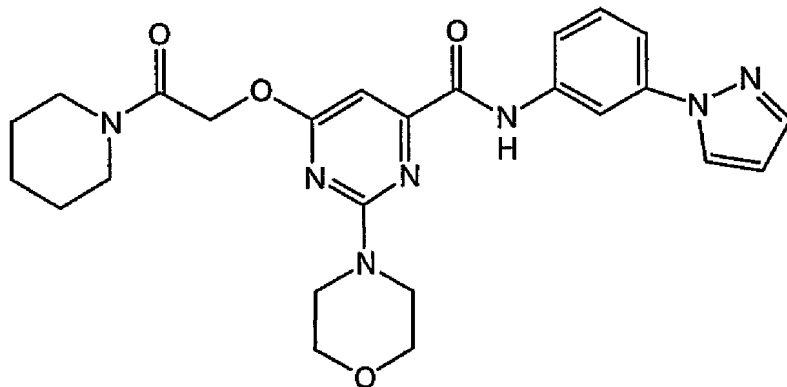
10

6-[メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0237】

化合物115

【化130】



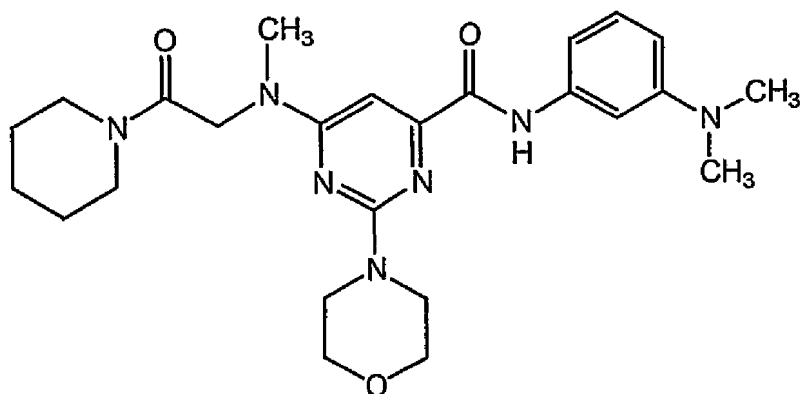
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド

【0238】

化合物116

【化 1 3 1】



10

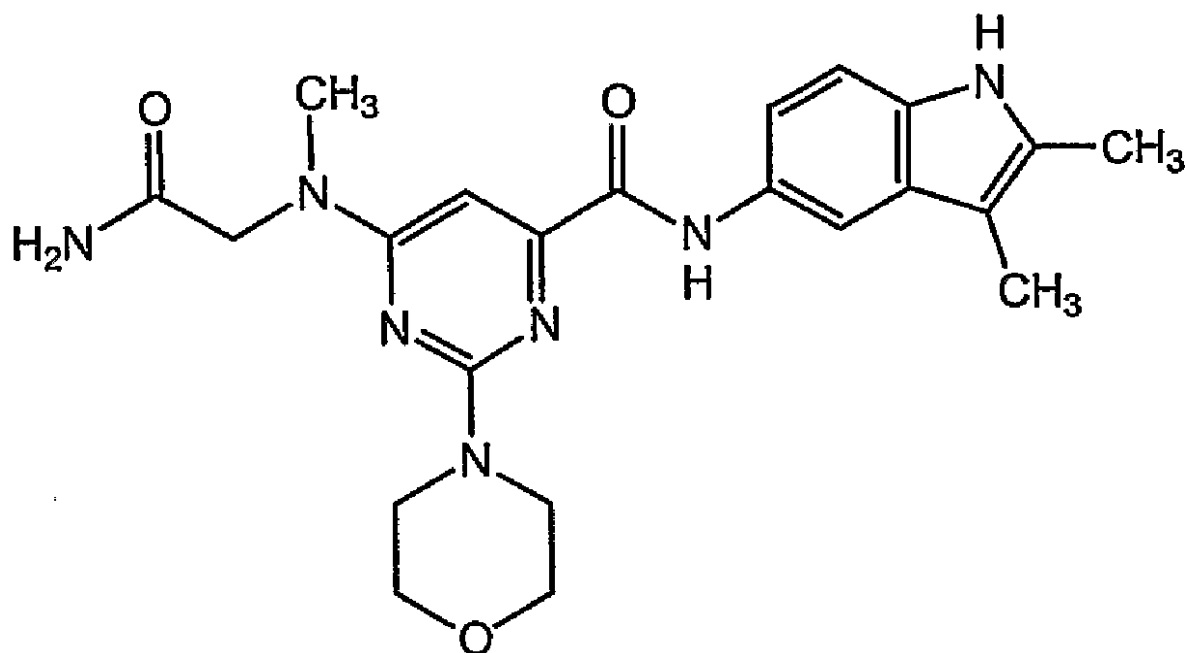
6-〔メチル-（2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル）-アミノ〕-2-
モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸（3-ジメチルアミノ-フェニル）
-アミド

【0 2 3 9】

化合物 1 1 7

【化 1 3 2】

20



30

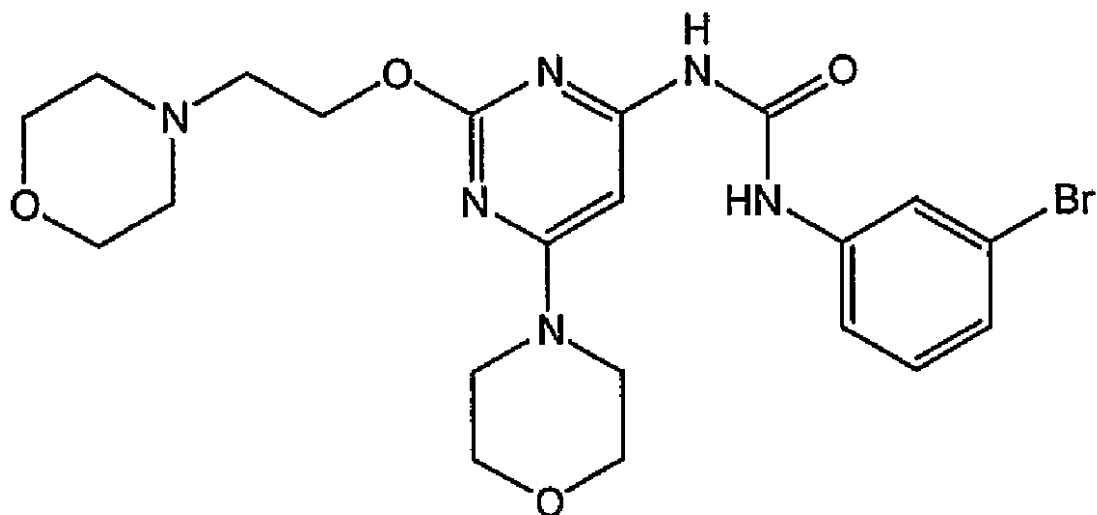
6-（カルバモイルメチル-メチル-アミノ）-2-モルホリン-4-イル-ピリミジ
ン-4-カルボン酸（2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-アミド

【0 2 4 0】

化合物 1 1 8

40

【化 1 3 3】



10

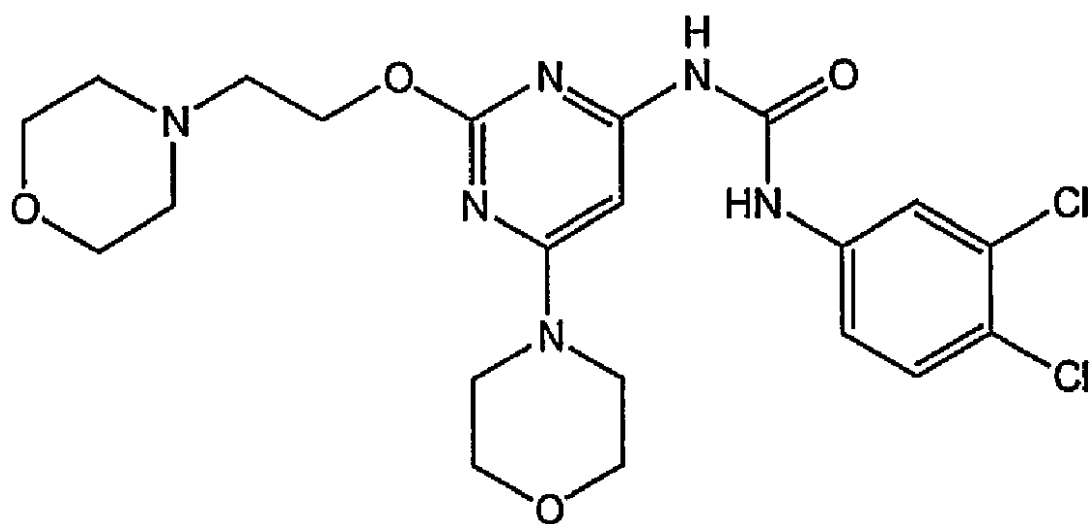
1-(3-ブロモフェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホ
リン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 4 1】

化合物 119

20

【化 1 3 4】



30

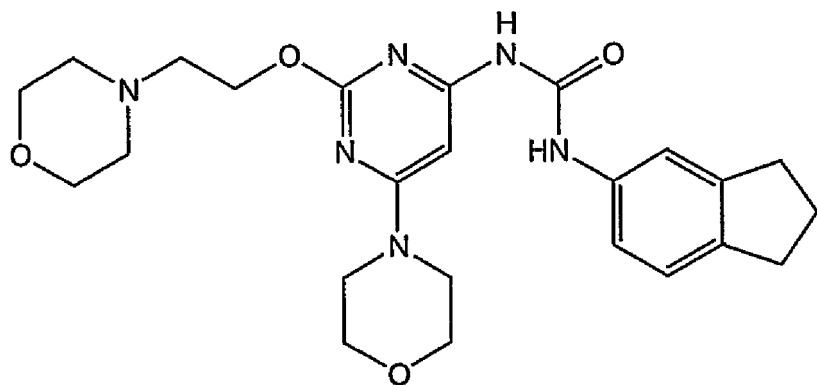
1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-
モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 4 2】

化合物 120

40

【化 1 3 5】



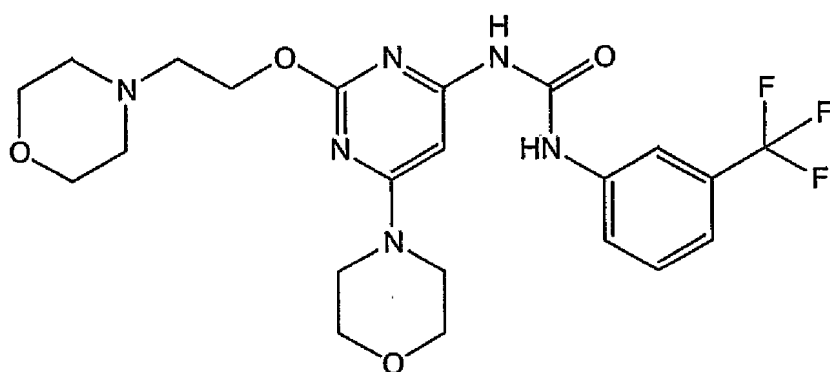
10

1-インダン-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 4 3】

化合物 1 2 1

【化 1 3 6】



20

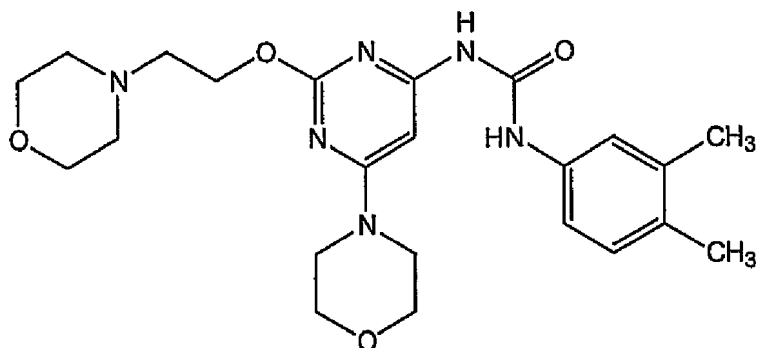
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素

30

【0 2 4 4】

化合物 1 2 2

【化 1 3 7】



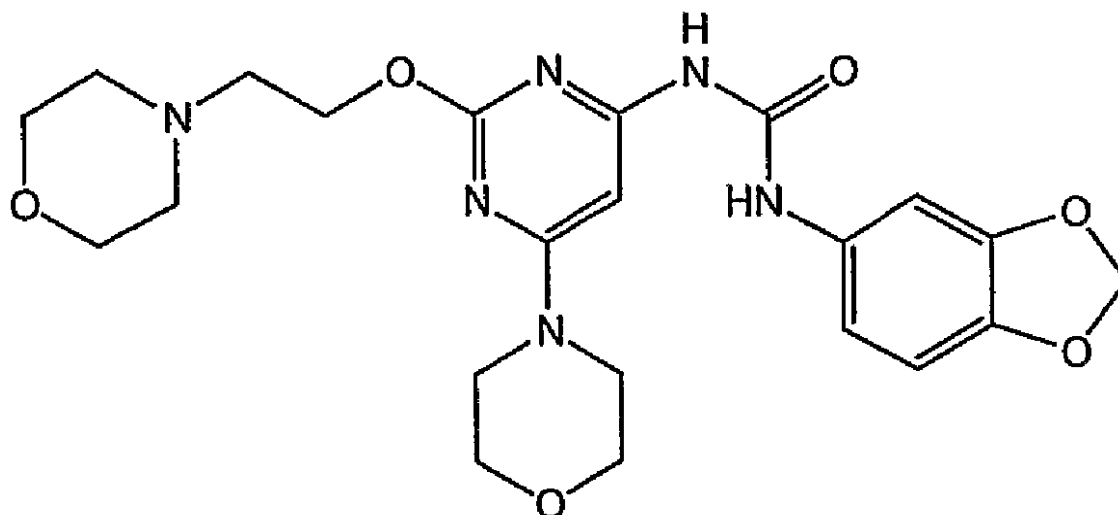
40

1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 4 5】

化合物 1 2 3

【化 1 3 8】



10

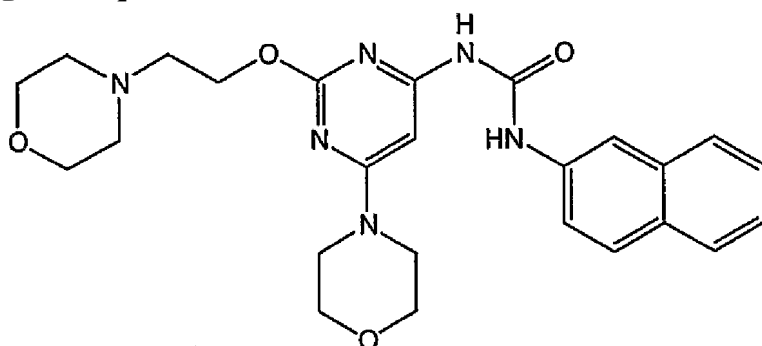
1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-
-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 4 6】

化合物 1 2 4

【化 1 3 9】

20



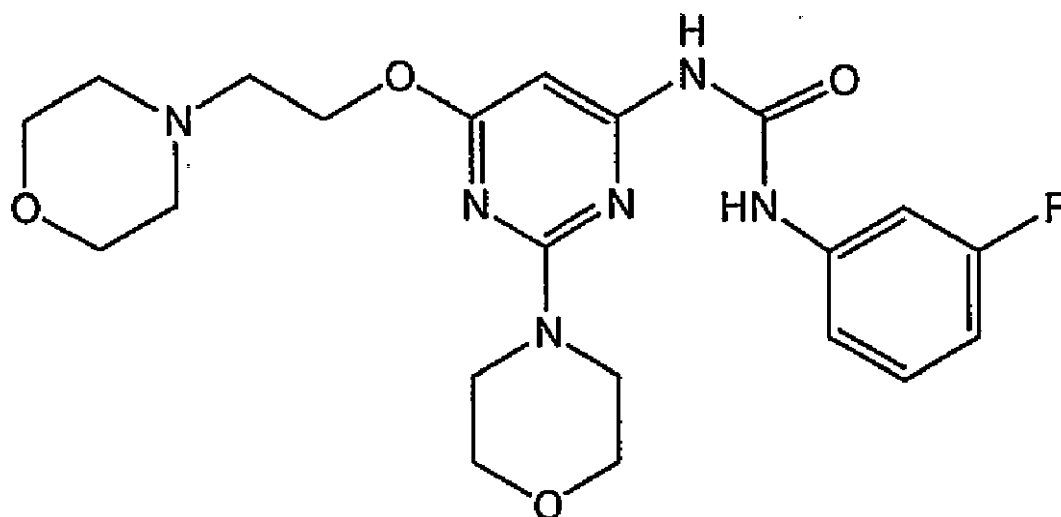
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピ
リミジン-4-イル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素

30

【0 2 4 7】

化合物 1 2 5

【化 1 4 0】



40

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モル

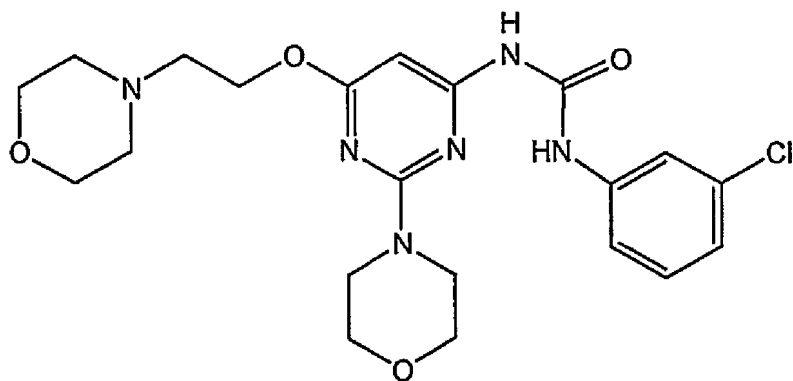
50

ホリンー４－イルーエトキシ)－ピリミジン－４－イル]－尿素

【０２４８】

化合物１２６

【化１４１】



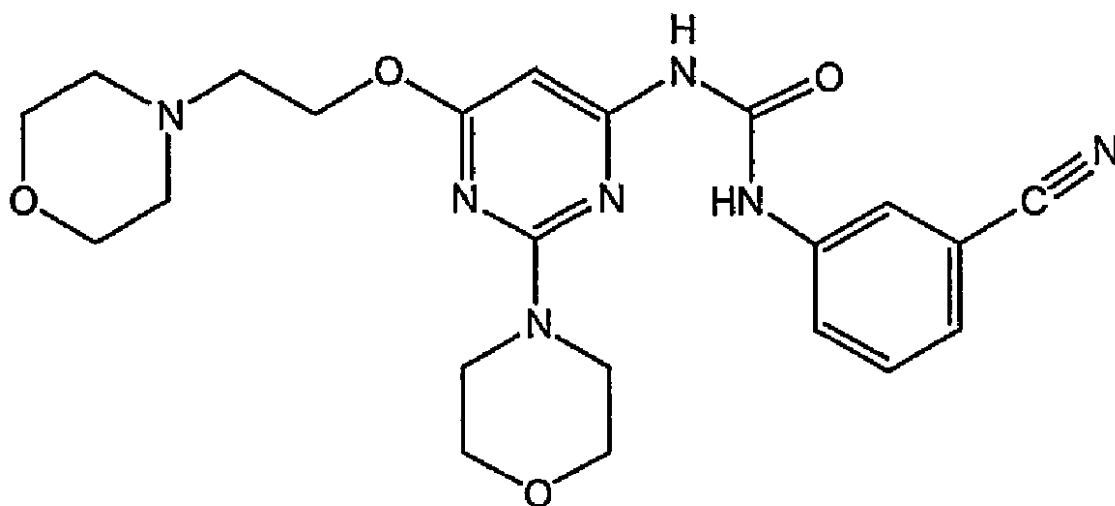
10

１－（３－クロロフェニル）－３－[２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ)－ピリミジン－４－イル]－尿素

【０２４９】

化合物１２７

【化１４２】



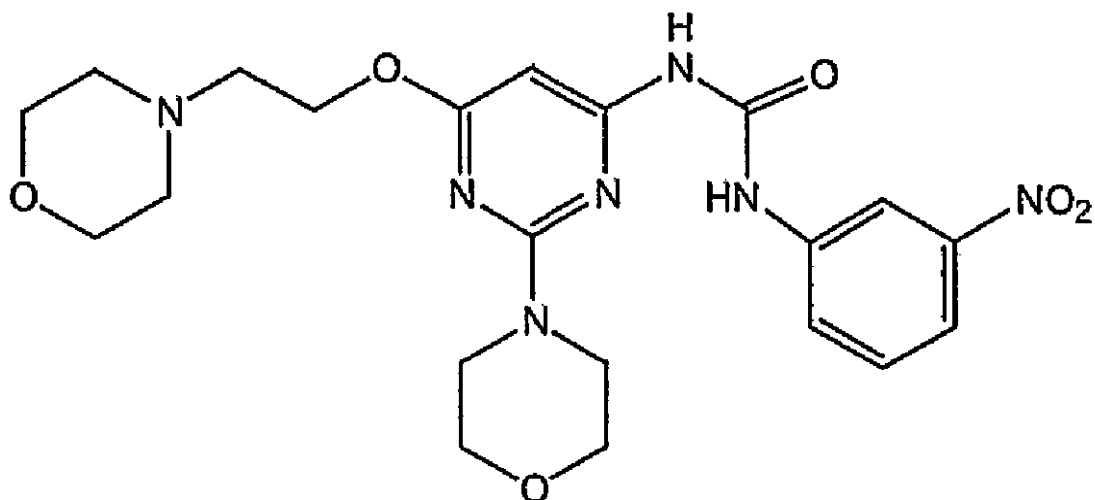
30

１－（３－シアノフェニル）－３－[２－モルホリンー４－イルー６－（２－モルホリンー４－イルーエトキシ)－ピリミジン－４－イル]－尿素

【０２５０】

化合物１２８

【化 1 4 3】



10

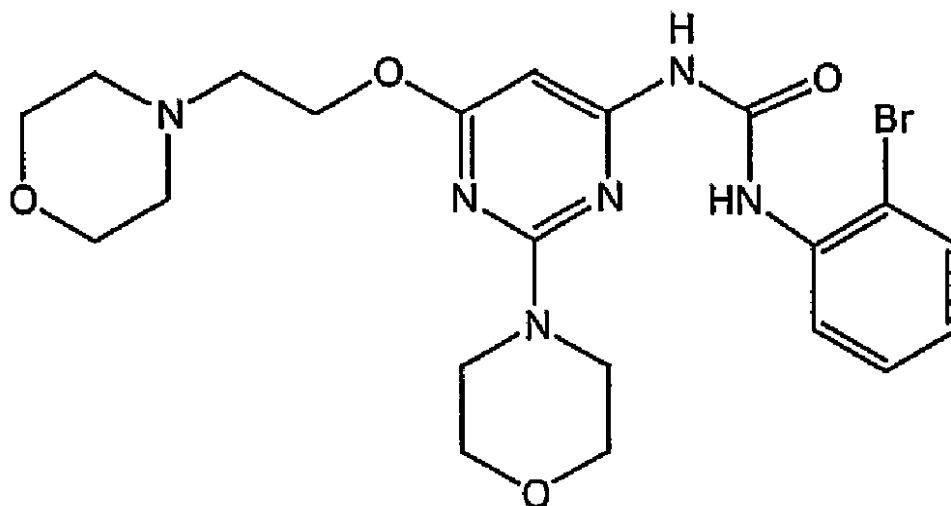
1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピ
リミジン - 4 - イル] - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - 尿素

【 0 2 5 1 】

化合物 1 2 9

【化 1 4 4】

20



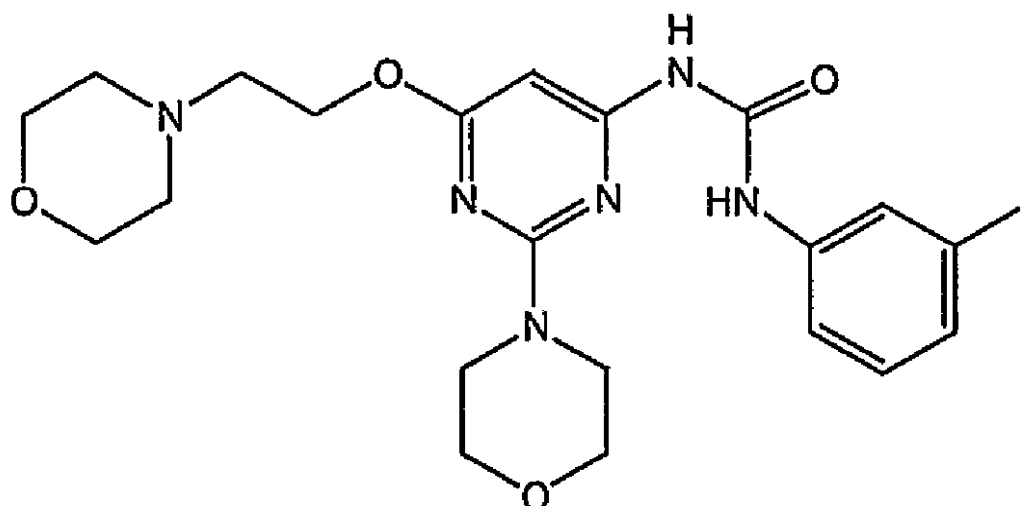
30

1 - (2 - ブロモ - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホ
リン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 2 5 2 】

化合物 1 3 0

【化 1 4 5】



10

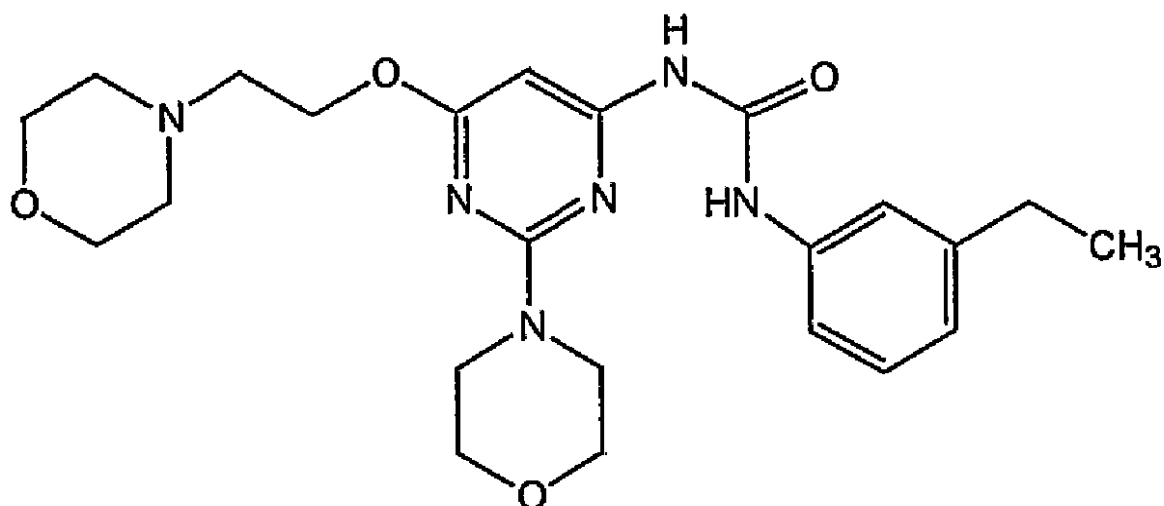
1 - (3 - ヨード - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 2 5 3 】

化合物 1 3 1

【化 1 4 6】

20



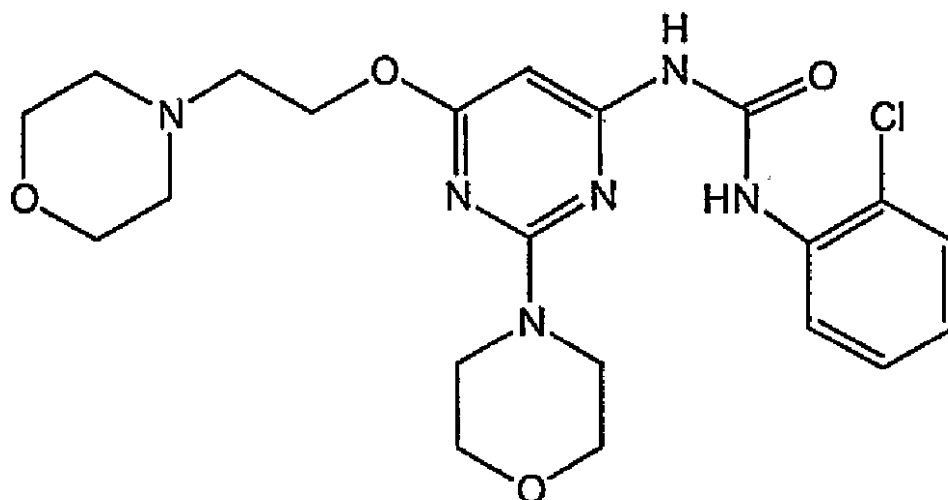
30

1 - (3 - エチル - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 2 5 4 】

化合物 1 3 2

【化 1 4 7】



10

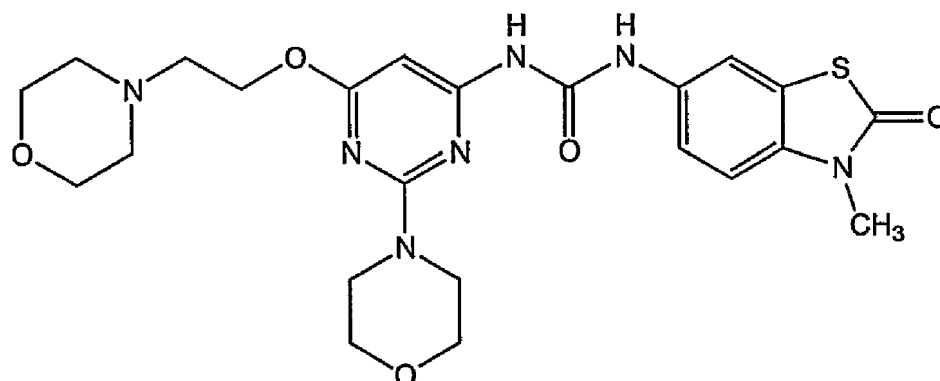
1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【0 2 5 5】

化合物 1 3 3

【化 1 4 8】

20



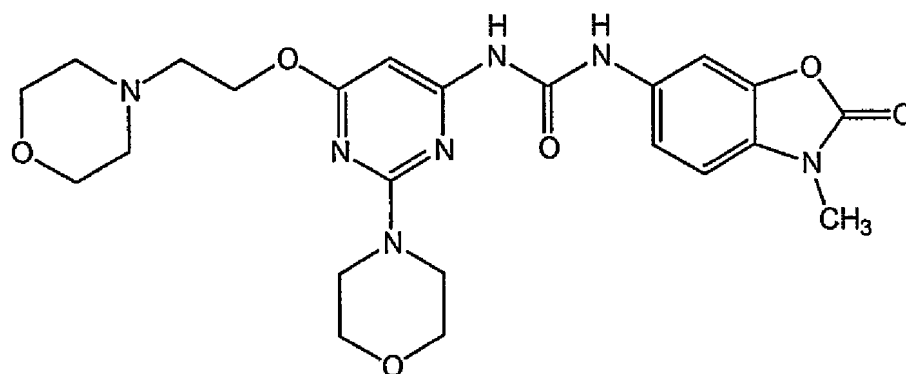
30

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【0 2 5 6】

化合物 1 3 4

【化 1 4 9】



40

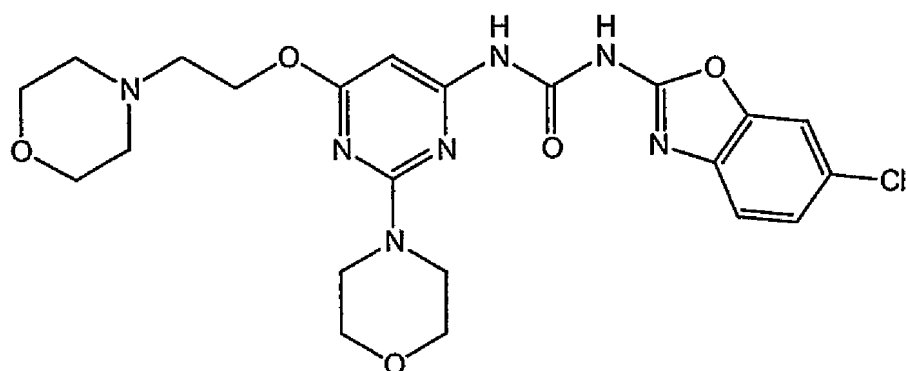
1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

50

【0257】

化合物135

【化150】



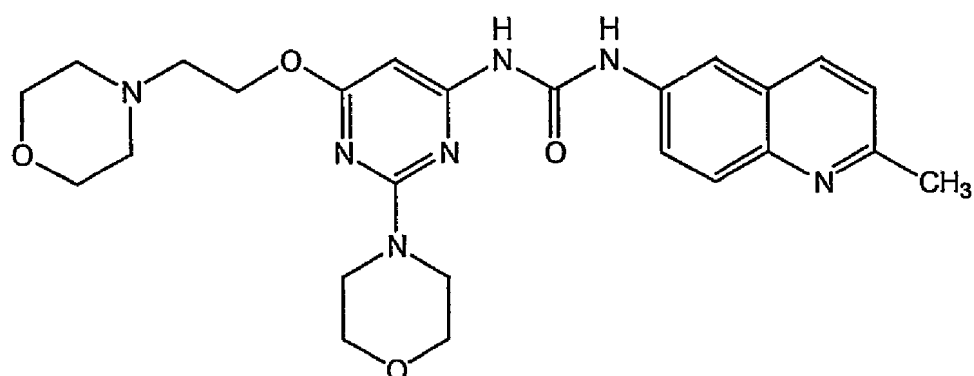
10

1-((6-chloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)amino)-3-((2-morpholino-4-ethoxy-6-(2-morpholino-4-ethylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)urea

【0258】

化合物136

【化151】



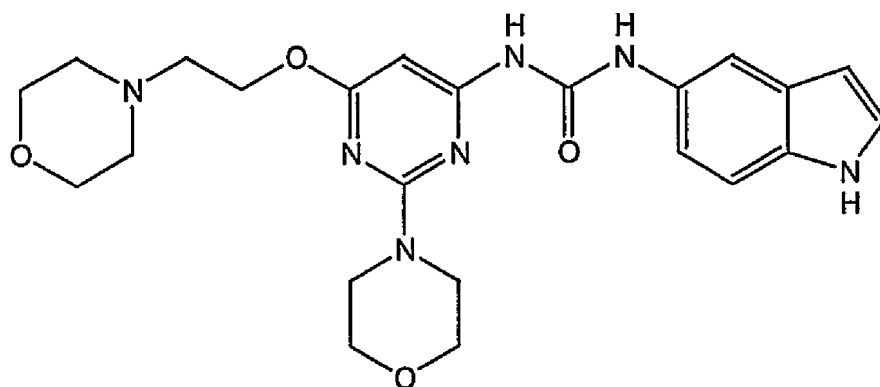
20

1-((2-methyl-6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)amino)-3-((2-morpholino-4-ethoxy-6-(2-morpholino-4-ethylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)urea

【0259】

化合物137

【化152】



40

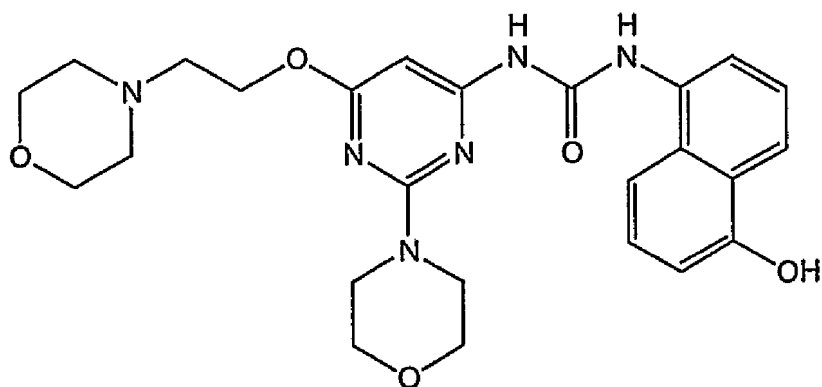
1-((1H-indol-5-yl)amino)-3-((2-morpholino-4-ethoxy-6-(2-morpholino-4-ethylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-yl)oxy)urea

【0260】

化合物138

50

【化 1 5 3】



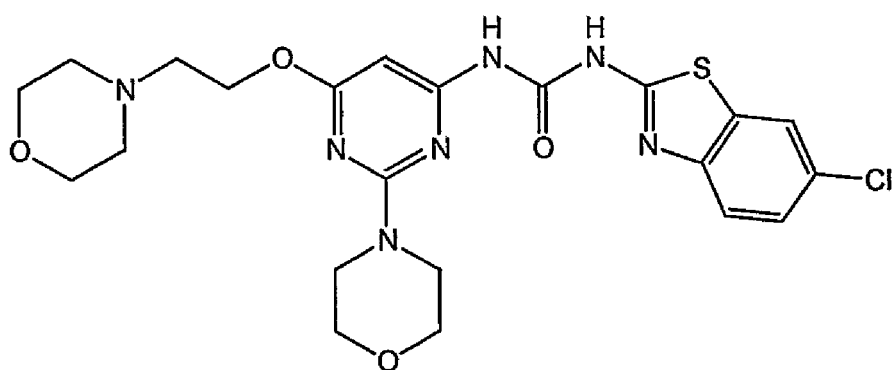
10

1-((5-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 2 6 1】

化合物 1 3 9

【化 1 5 4】



20

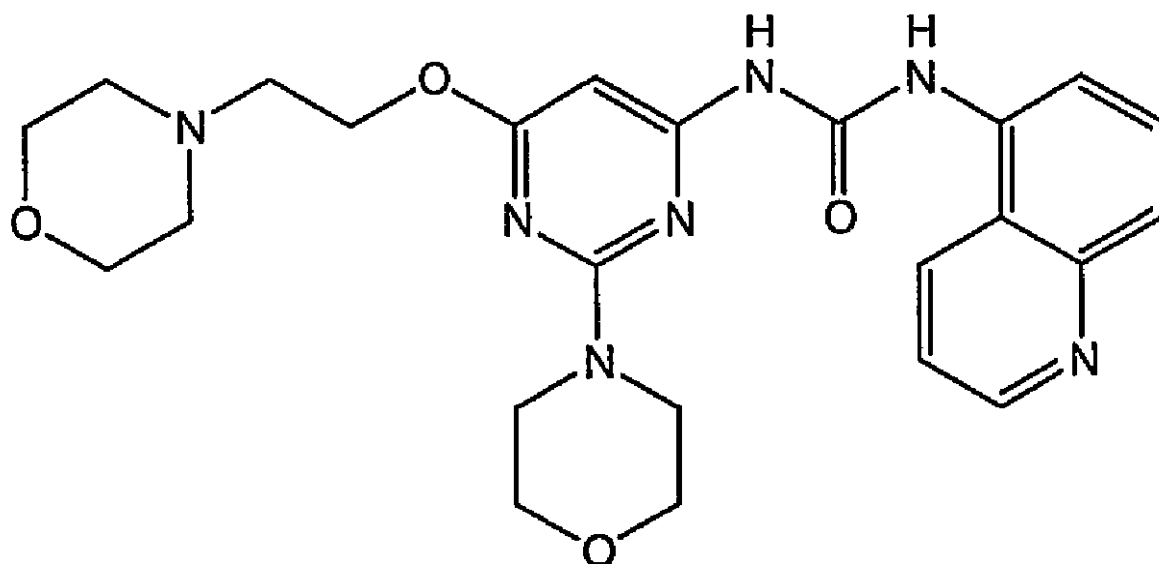
1-((6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

30

【0 2 6 2】

化合物 1 4 0

【化 1 5 5】



40

1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピ

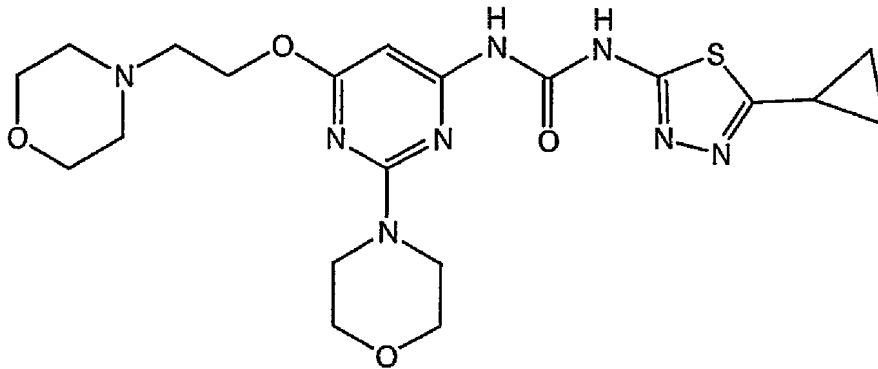
50

リミジン-4-イル]-3-キノリン-5-イル-尿素

【0263】

化合物141

【化156】



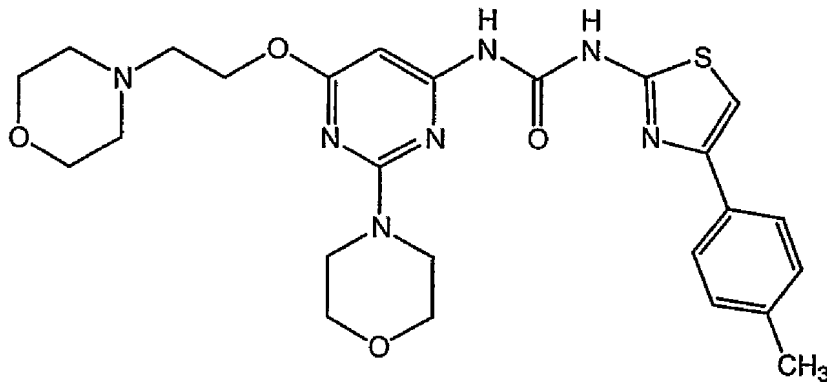
10

1-((5-cyclopropyl-[1,3,4]thiazazol-2-yl)-3-((2-morpholin-4-yl)-6-((2-morpholin-4-yl)-ethyl)-pyrimidin-4-yl)-urea

【0264】

化合物142

【化157】



20

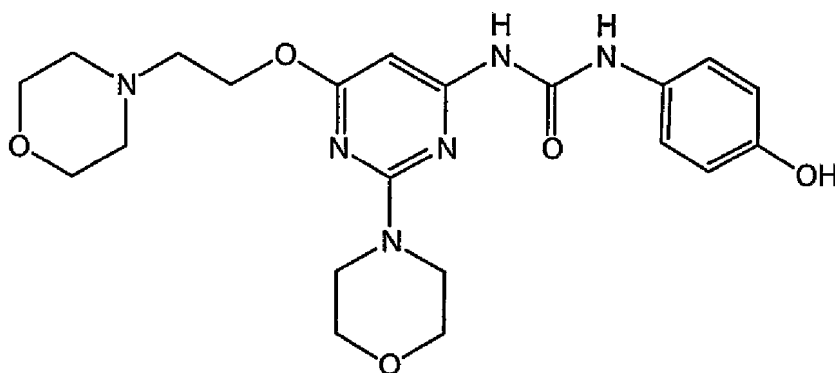
30

1-((5-(4-hydroxyphenyl)-[1,3,4]thiazazol-2-yl)-3-((2-morpholin-4-yl)-6-((2-morpholin-4-yl)-ethyl)-pyrimidin-4-yl)-urea

【0265】

化合物143

【化158】



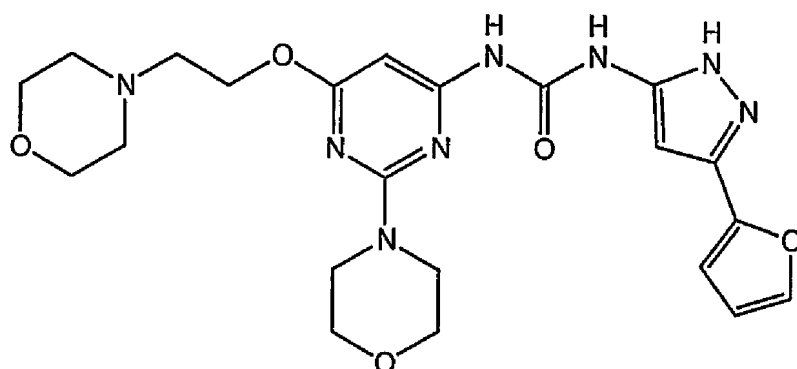
40

1-((5-(4-hydroxyphenyl)-[1,3,4]thiazazol-2-yl)-3-((2-morpholin-4-yl)-6-((2-morpholin-4-yl)-ethyl)-pyrimidin-4-yl)-urea

【0266】

50

化合物 144
【化 159】



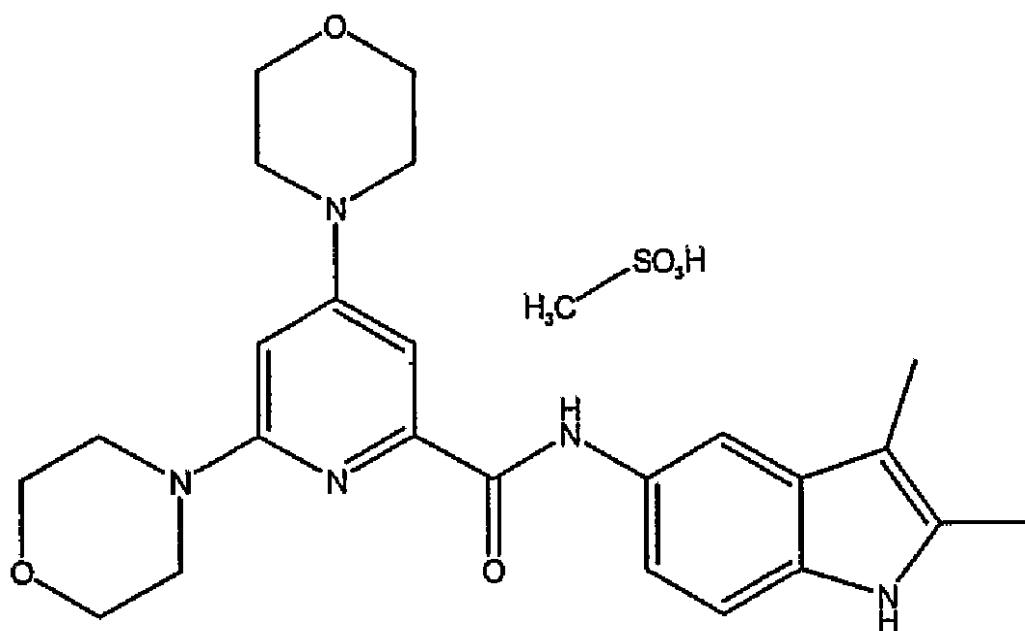
10

1-((5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0267】

化合物 145
【化 160】

20



30

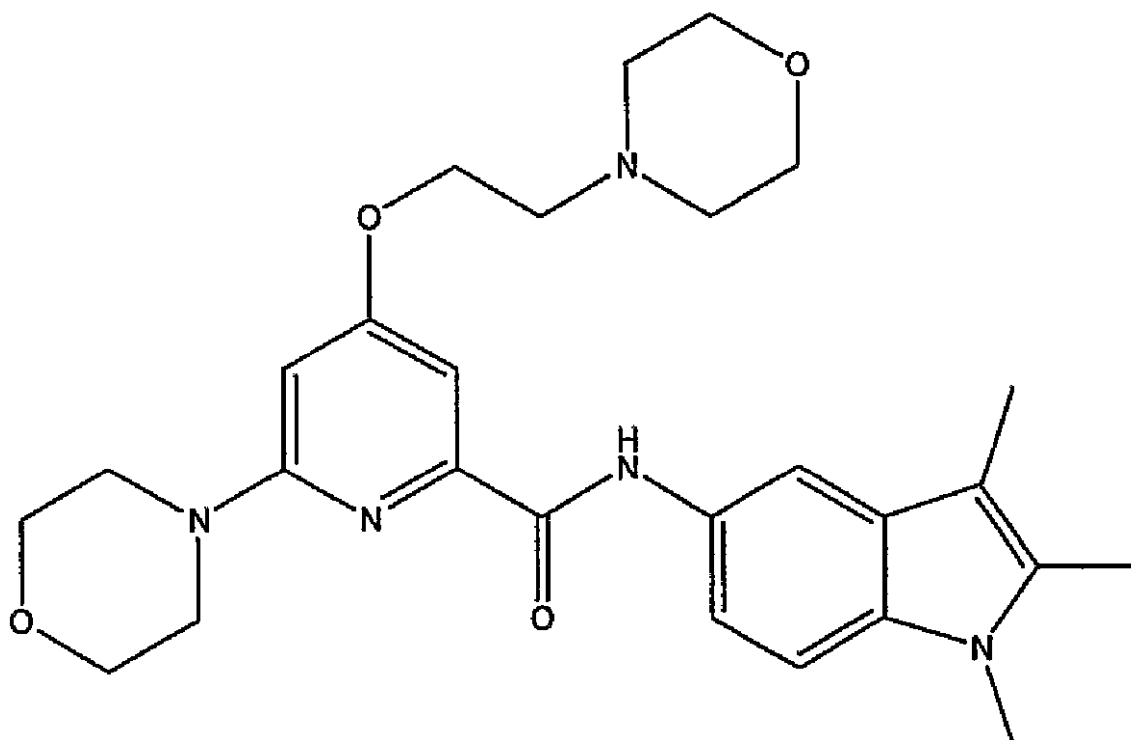
40

4,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド;メタンスルホン酸との複合体

【0268】

化合物 146

【化 1 6 1】



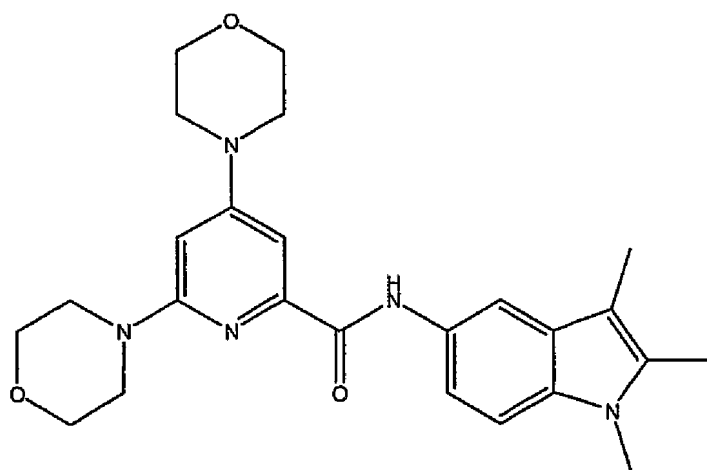
10

20

6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン
-2-カルボン酸(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド
【0269】

化合物 147

【化 1 6 2】



30

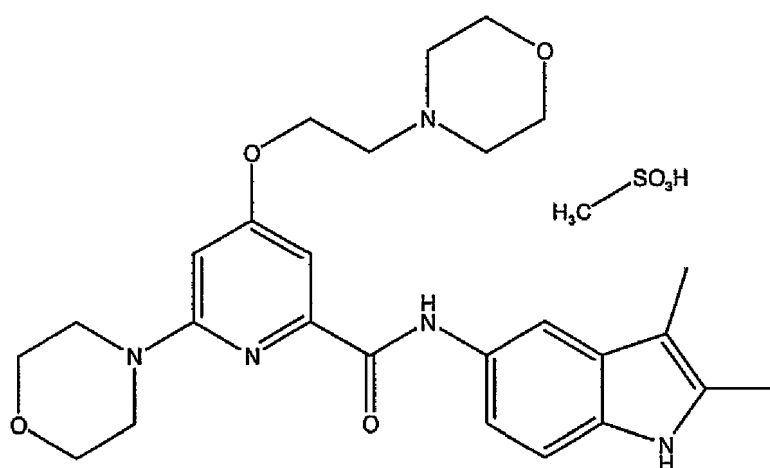
40

4, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(1, 2, 3-トリメ
チル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0270】

化合物 148

【化 1 6 3】



10

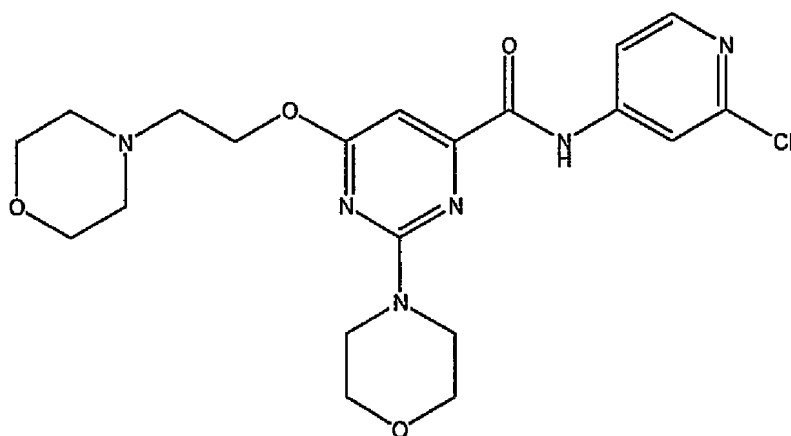
6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド;メタンスルホン酸との複合体

【0271】

20

化合物 1 4 9

【化 1 6 4】



30

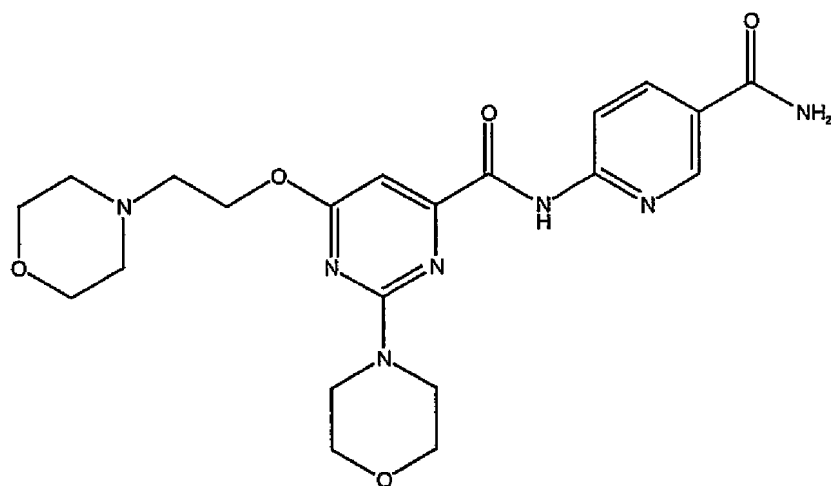
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-クロロピリジン-4-イル)-アミド

【0272】

40

化合物 1 5 0

【化 1 6 5】



10

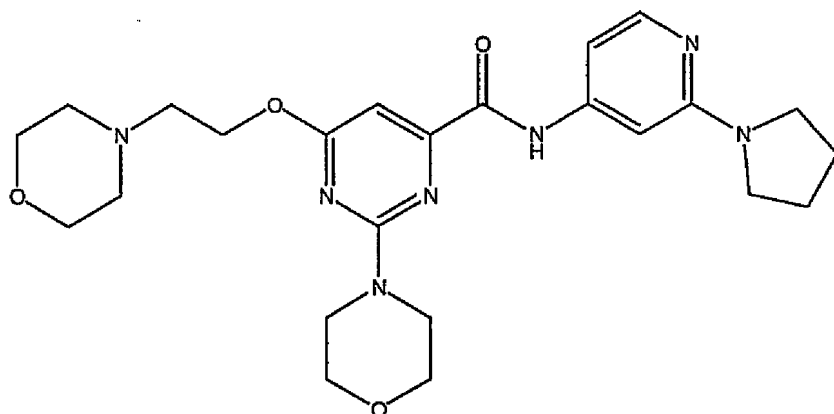
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-カルバモイル-ピリジン-2-イル)-アミド

【0273】

化合物 1 5 1

【化 1 6 6】

20



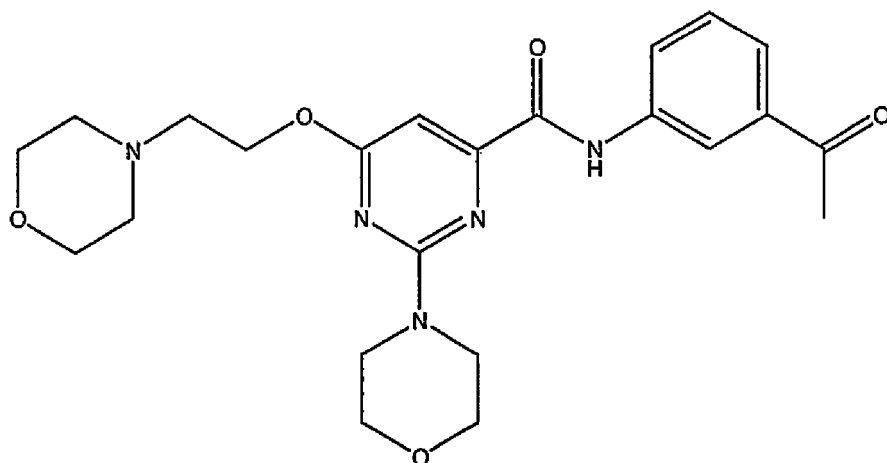
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-イル)-アミド

【0274】

化合物 1 5 2

【化 1 6 7】



10

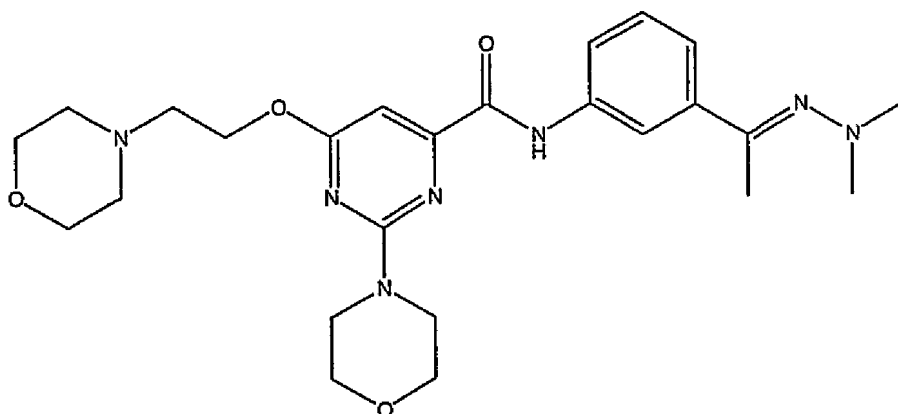
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-アセチル-フェニル)-アミド

【0275】

化合物 153

【化 1 6 8】

20



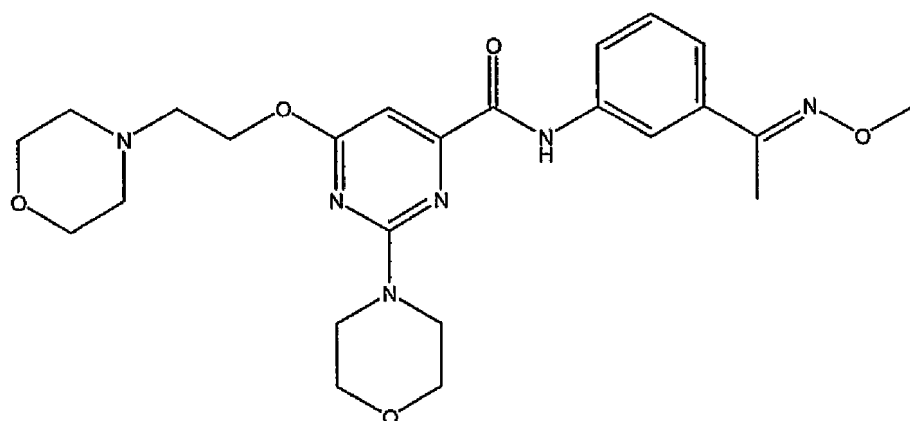
30

(E)-N-(3-(1-(2,2-ジメチルヒドラゾノ)エチル)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0276】

化合物 154

【化 1 6 9】



40

(E)-N-(3-(1-(メトキシイミノ)エチル)フェニル)-2-モルホリノ-

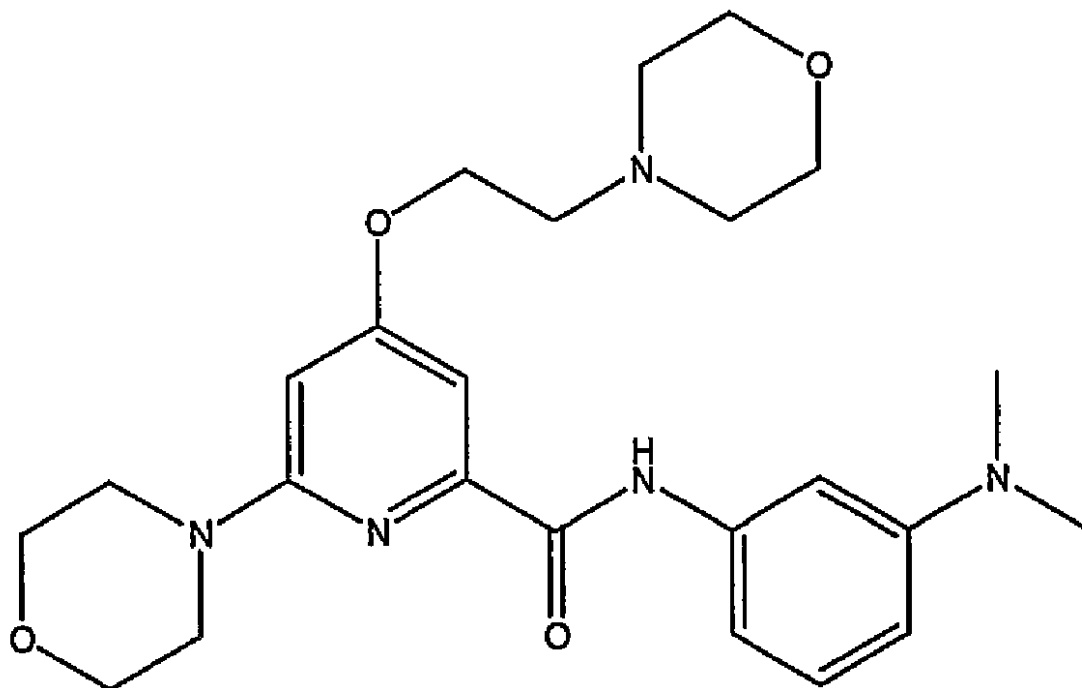
50

6-((2-モルホリノエトキシ)ピリジン-4-カルボキサミド

【0277】

化合物155

【化170】



10

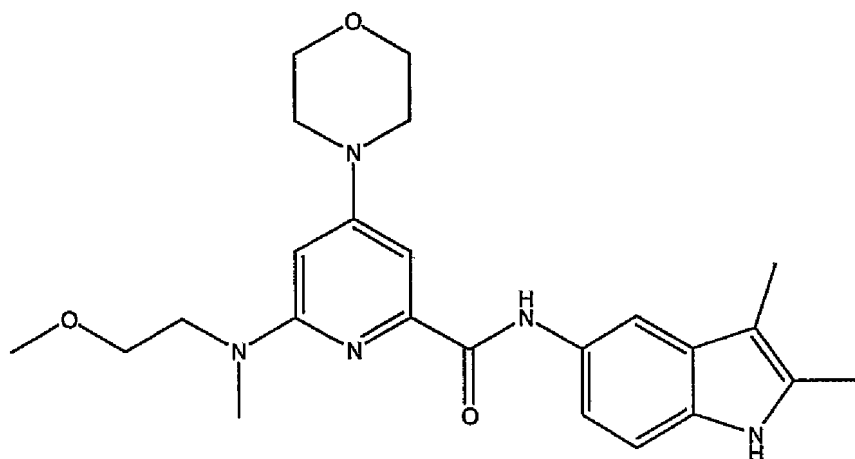
20

6-モルホリン-4-イル-4-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド

【0278】

化合物156

【化171】



30

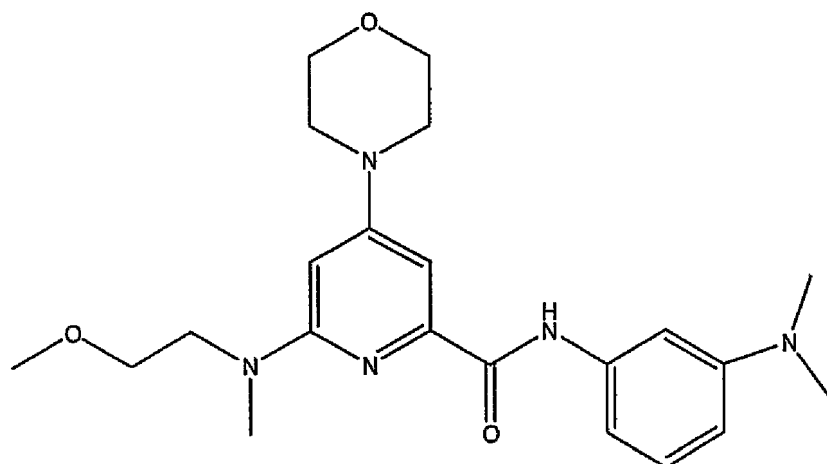
40

6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0279】

化合物157

【化 1 7 2】



10

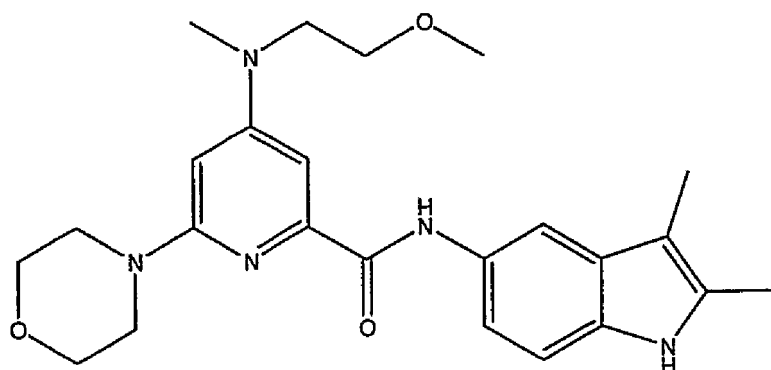
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-4-モルホリン-4-イルピ
リジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノフェニル)-アミド

【0280】

化合物 158

20

【化 1 7 3】



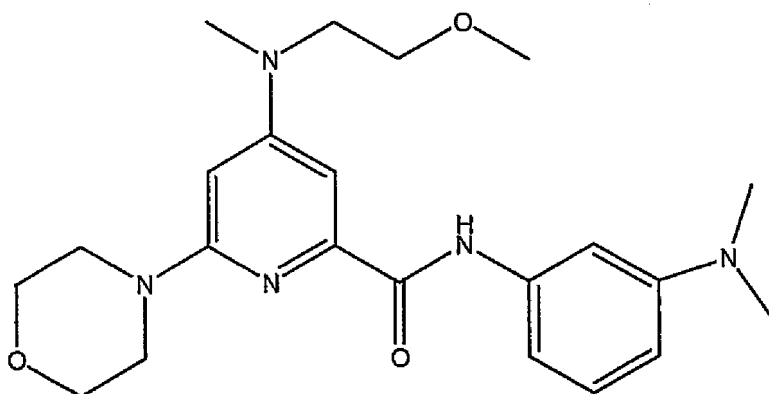
30

4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-6-モルホリン-4-イルピ
リジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0281】

化合物 159

【化 1 7 4】



40

4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-6-モルホリン-4-イルピ

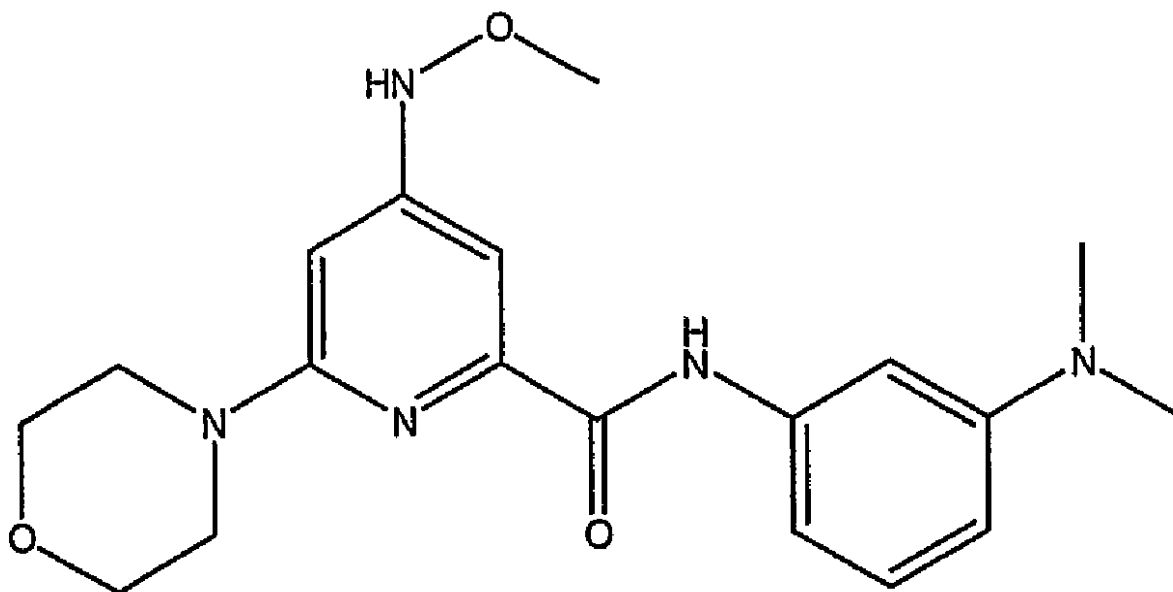
50

リジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノフェニル)-アミド

【0282】

化合物160

【化175】



10

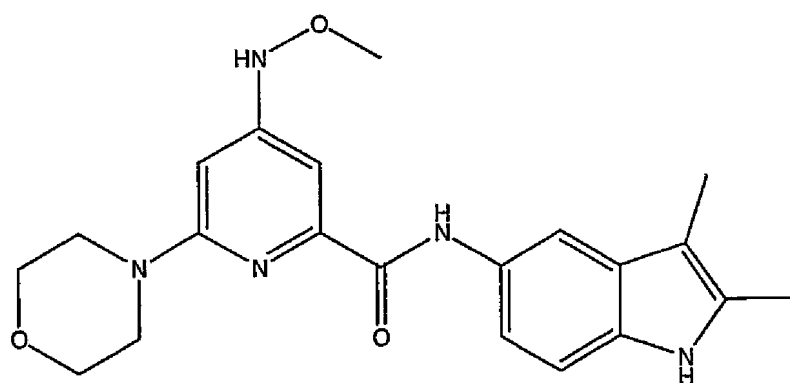
20

4-メトキシアミノ-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノフェニル)-アミド

【0283】

化合物161

【化176】



30

4-メトキシアミノ-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0284】

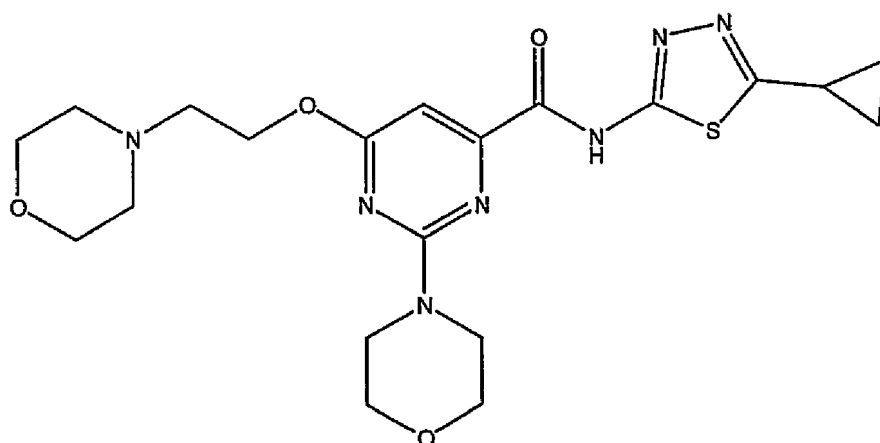
化合物162

40

CN(C)CCNC(=O)c1cc(CN(C)CCOC)nc(N2CCOCC2)c1

20

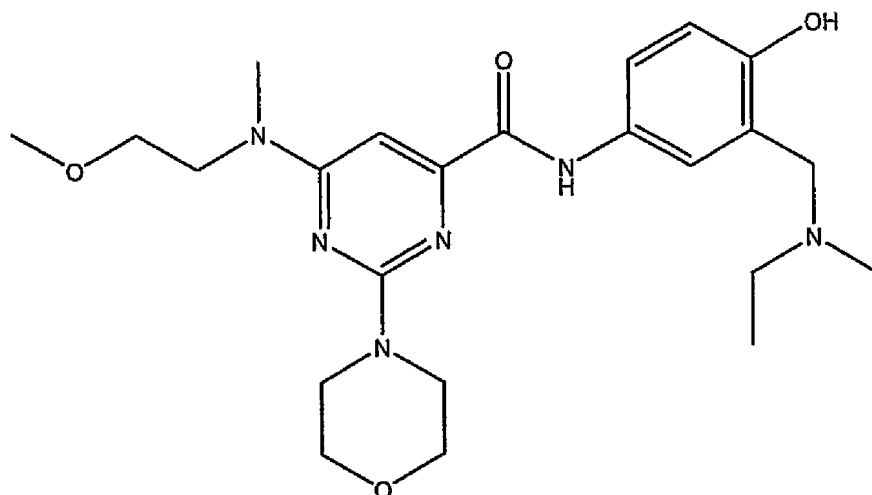
【化 1 7 8】



30

化合物 164

【化 1 7 9】



10

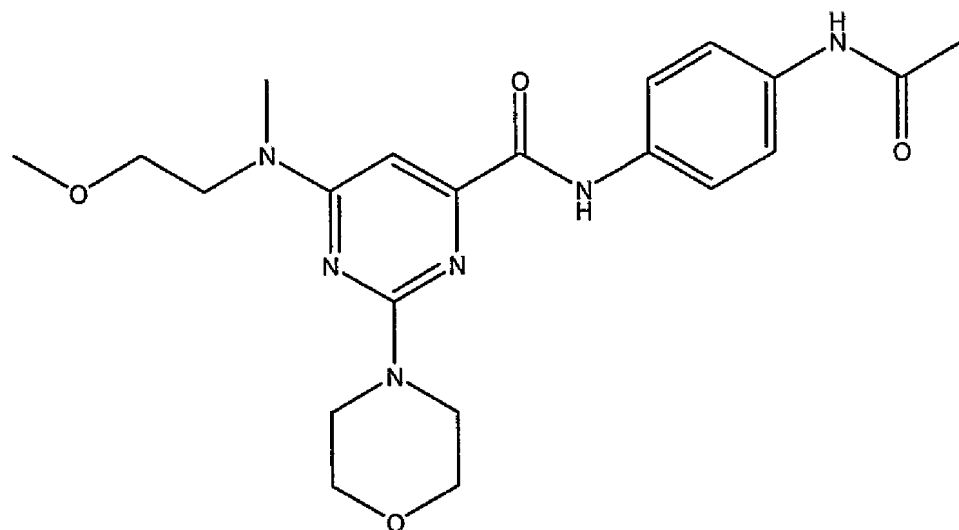
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-
アミド

【0 2 8 7】

化合物 1 6 5

20

【化 1 8 0】



30

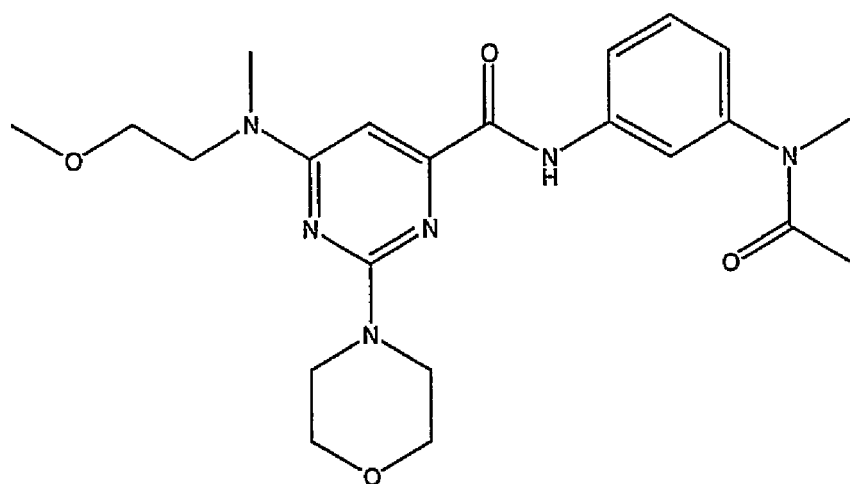
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド

【0 2 8 8】

化合物 1 6 6

40

【化 1 8 1】



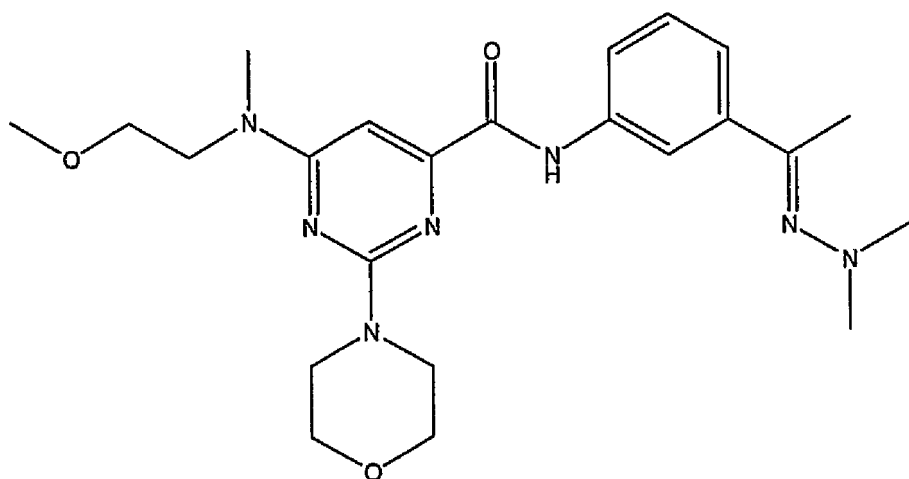
10

6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸[3-(アセチル-メチル-アミノ)-フェニル]-アミド

【0 2 8 9】

化合物 1 6 7

【化 1 8 2】



20

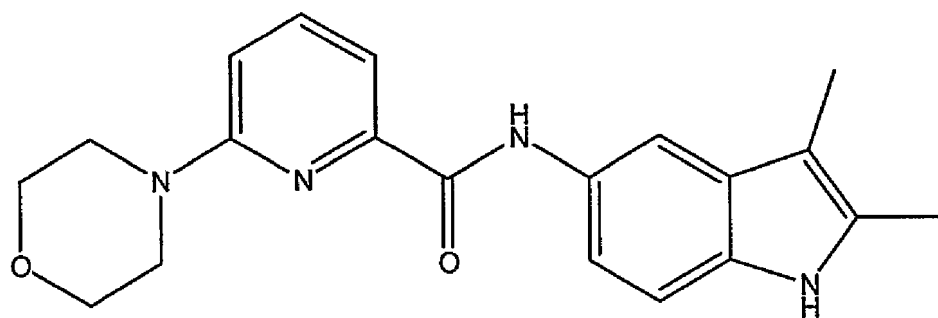
30

(E)-N-(3-(1-(2,2-ジメチルヒドラゾノ)エチル)フェニル)-6-
(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ-2-モルホリノピリミジン-4-カルボ
キサミド

【0 2 9 0】

化合物 1 6 8

【化 1 8 3】



40

6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-イ

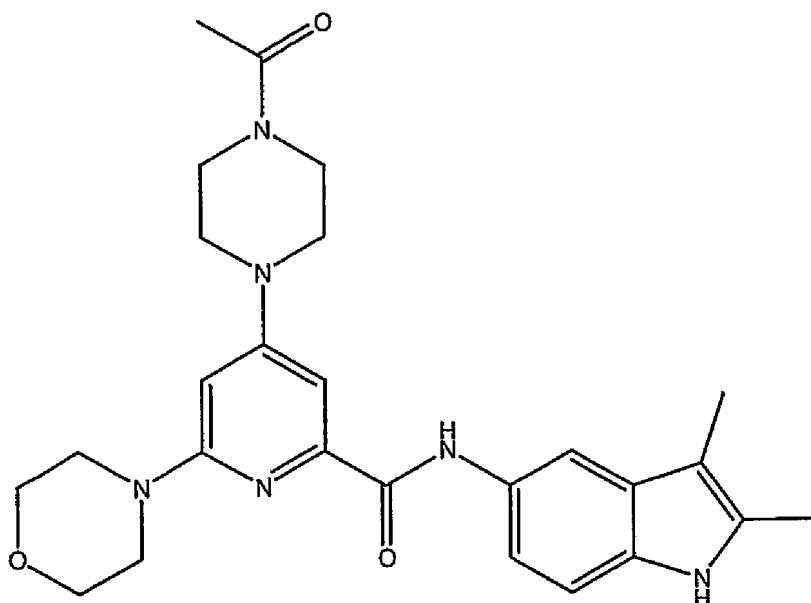
50

ンドール-5-イル)-アミド

【0291】

化合物169

【化184】



10

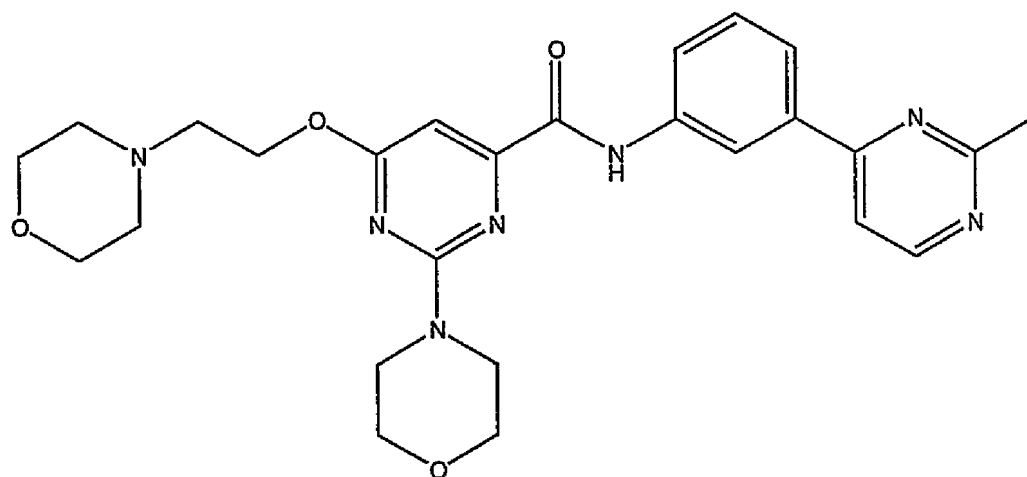
20

4-(4-(4-acetyl-1-piperidinyl)-6-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)-N-(2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)carbamate

【0292】

化合物170

【化185】



30

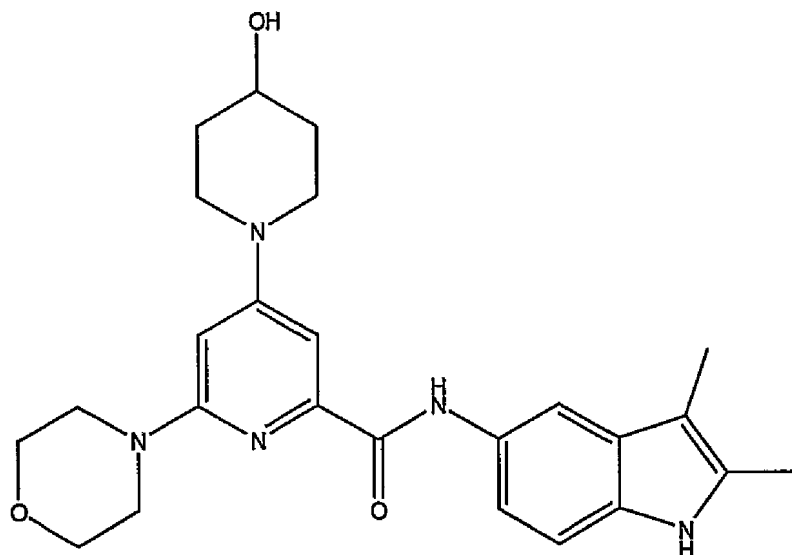
40

2-(4-(4-(2-(4-(4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-6-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)-N-(4-(2-methylpyrimidin-4-yl)phenyl)carbamate

【0293】

化合物171

【化 1 8 6】



10

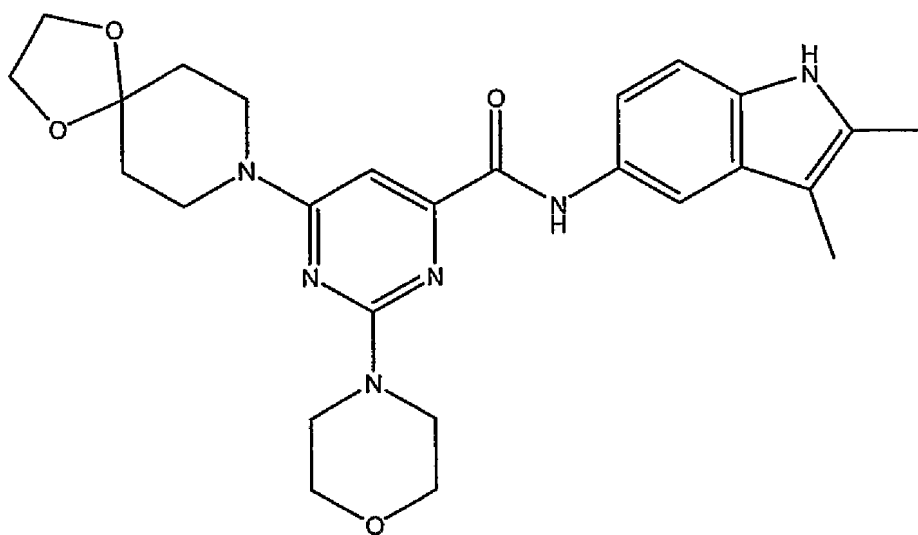
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-
 -[1, 4']ピリジニル-2'-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール
 -5-イル)-アミド

20

【0 2 9 4】

化合物 1 7 2

【化 1 8 7】



30

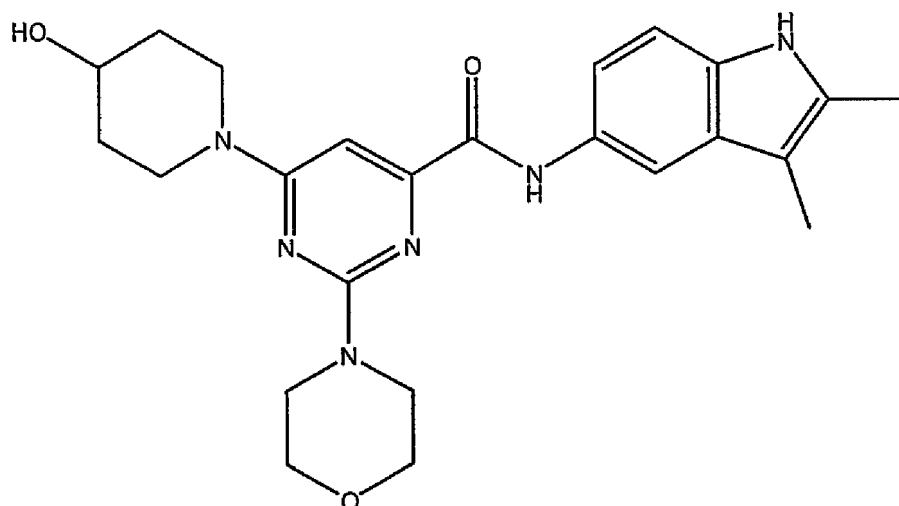
6-(1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ[4. 5]デカ-8-イル)-2-モルホ
 リン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2, 3-ジメチル-1H-インドール-
 5-イル)-アミド

40

【0 2 9 5】

化合物 1 7 3

【化 1 8 8】



10

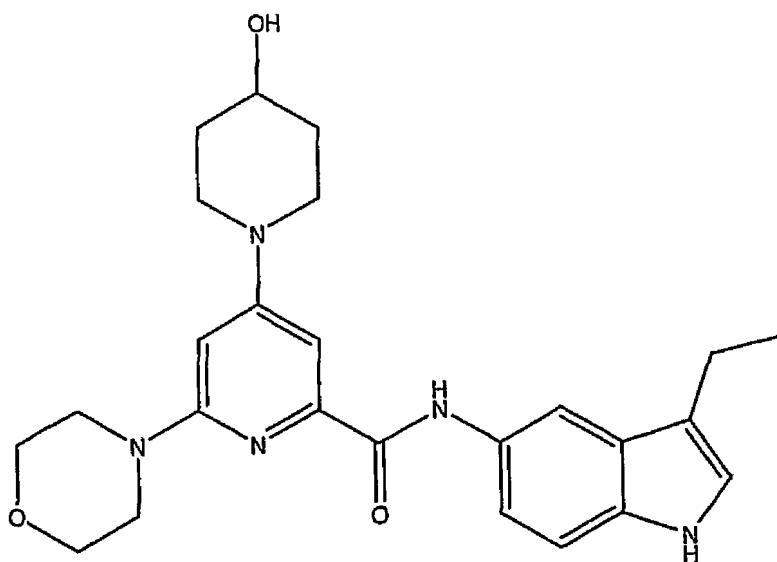
6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 2 9 6】

化合物 1 7 4

【化 1 8 9】

20



30

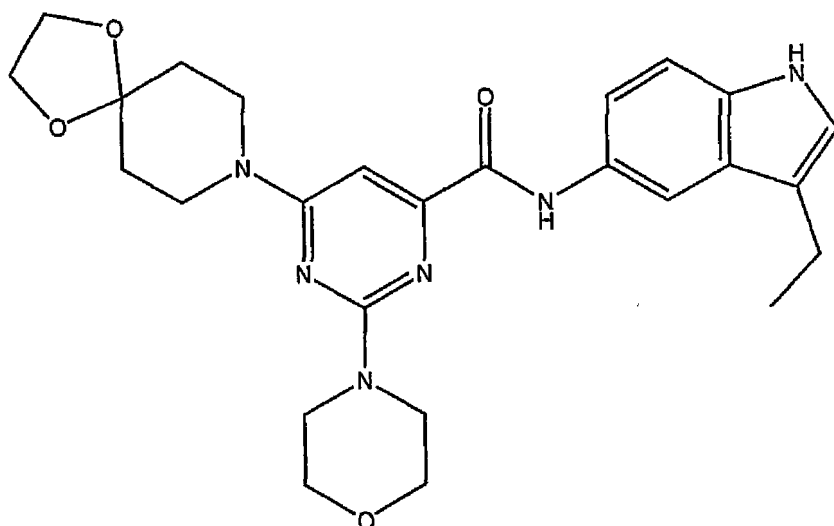
4 - ヒドロキシ - 6 ' - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ビピリジニル - 2 ' - カルボン酸 (3 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 2 9 7】

化合物 1 7 5

40

【化 1 9 0】



10

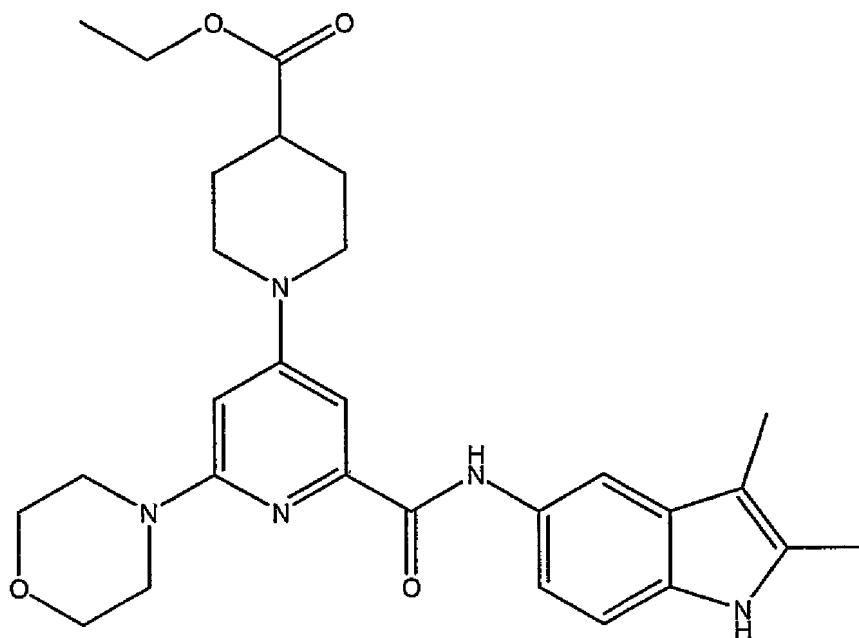
6 - (1 , 4 - ジオキサー 8 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 2 9 8 】

20

化合物 1 7 6

【化 1 9 1】



30

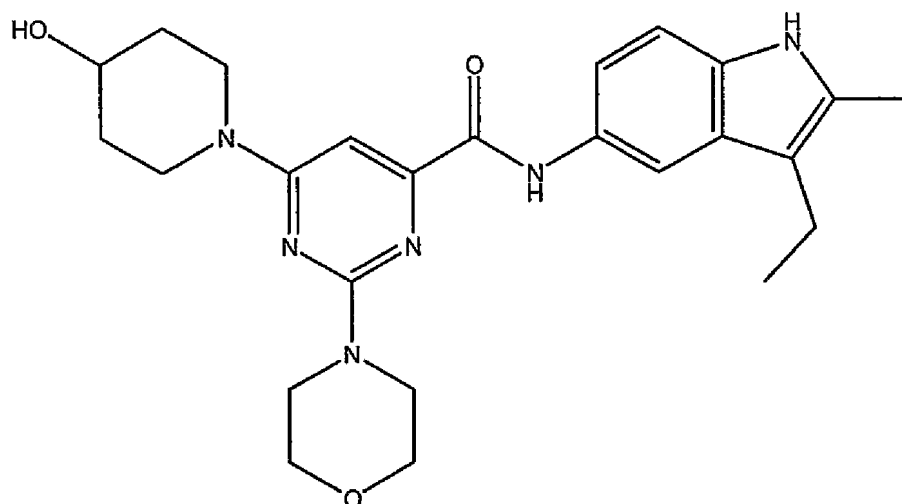
2 ' - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルカルバモイル) - 6 ' - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル

【 0 2 9 9 】

40

化合物 1 7 7

【化 1 9 2】



10

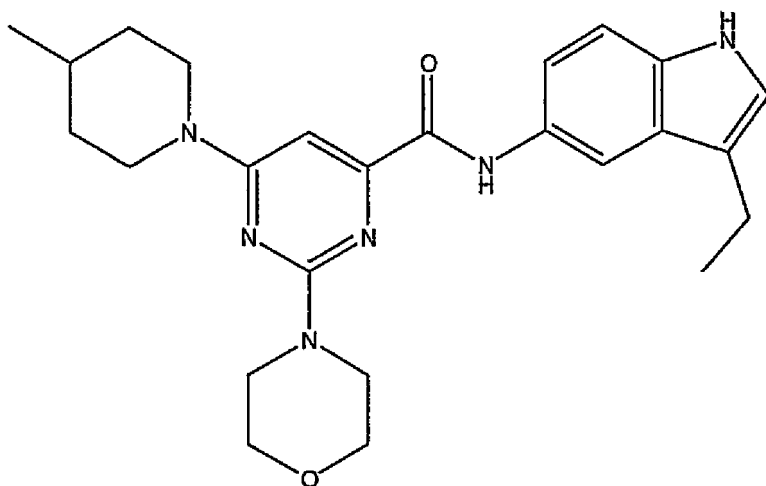
6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 3 0 0 】

化合物 1 7 8

20

【化 1 9 3】



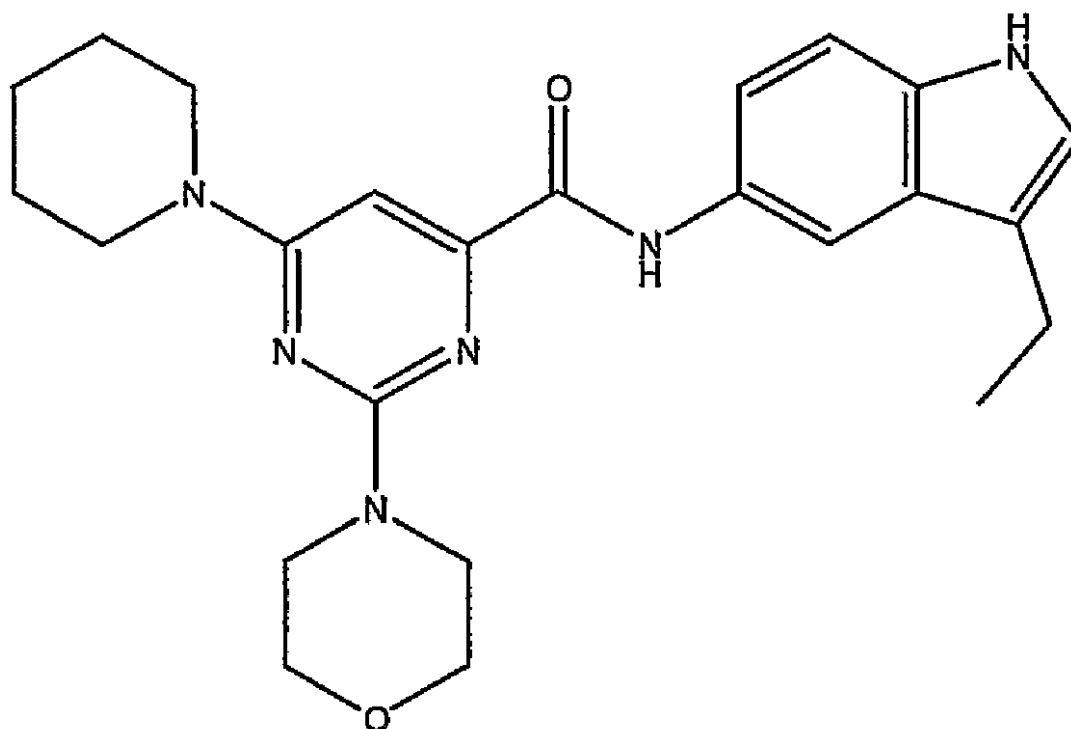
30

6 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 3 0 1 】

化合物 1 7 9

【化 1 9 4】



10

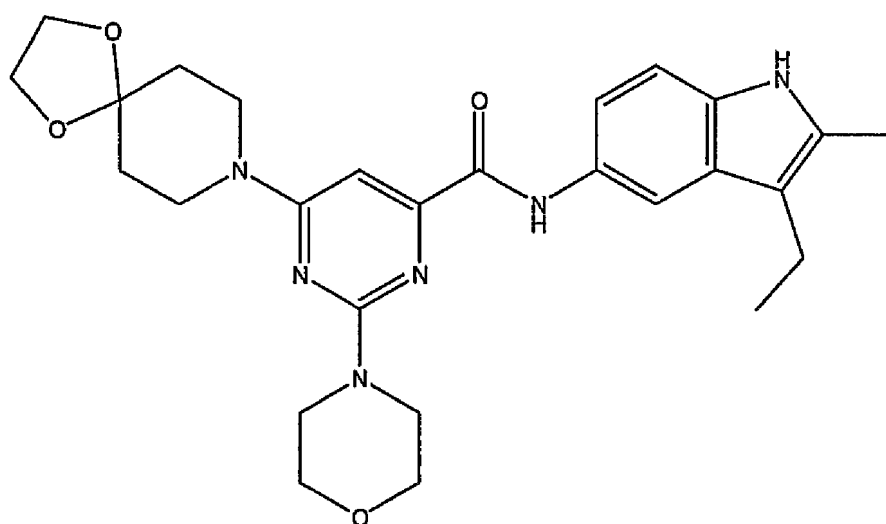
20

2-モルホリン-4-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-カルボン酸
(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0302】

化合物 180

【化 1 9 5】



30

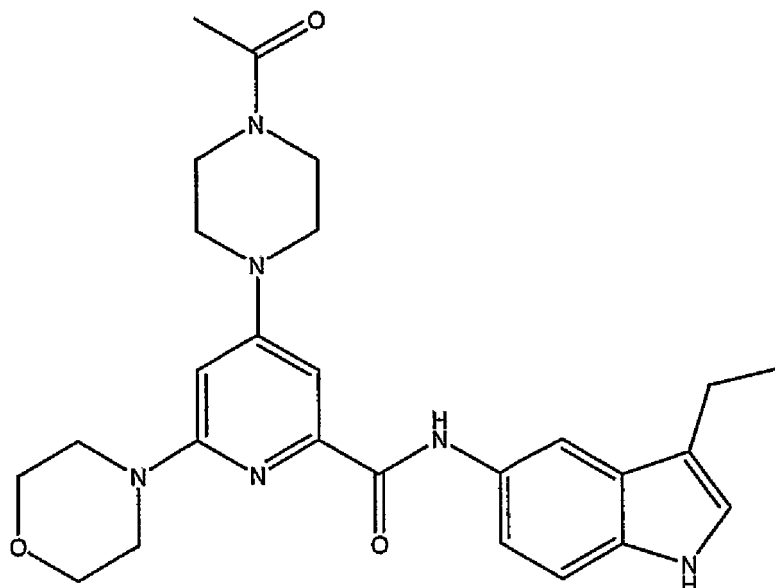
40

6-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-モルホ
リン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-イン
ドール-5-イル)-アミド

【0303】

化合物 181

【化 1 9 6】



10

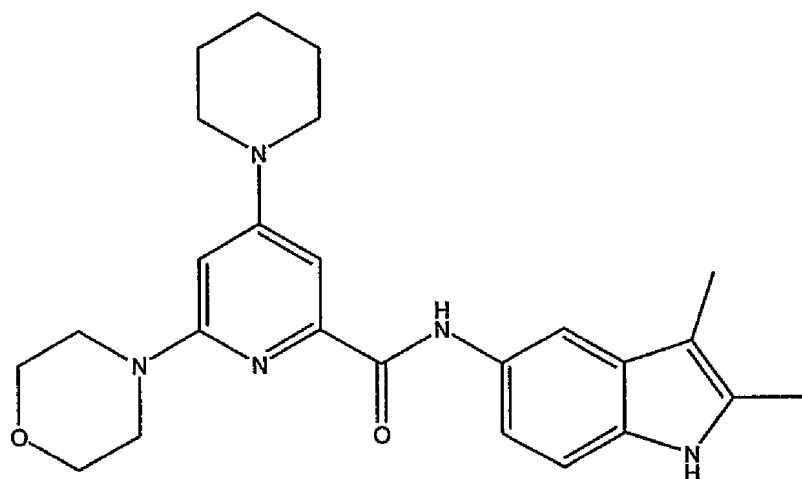
4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0304】

20

化合物 1 8 2

【化 1 9 7】



30

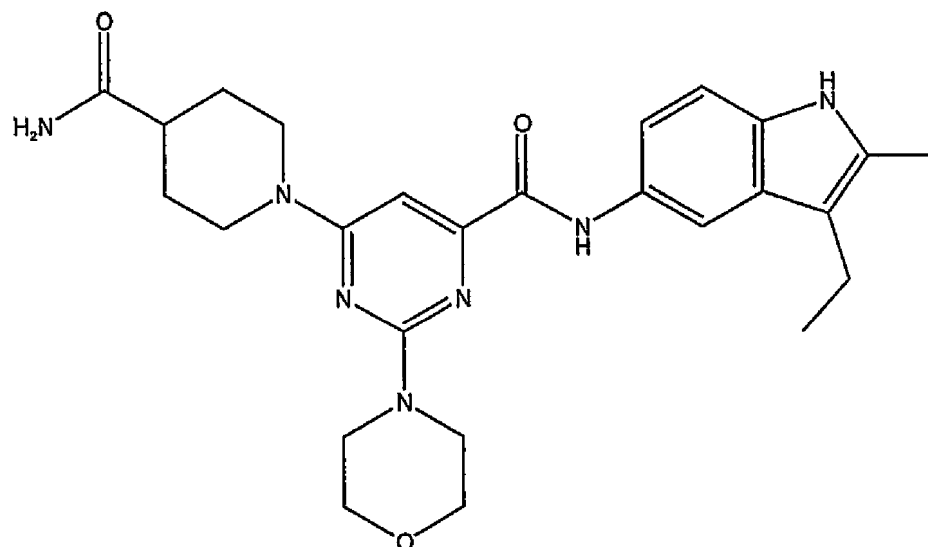
6'-メチル-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビ
ピリジニル-2'-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-ア
ミド

【0305】

化合物 1 8 3

40

【化 1 9 8】



10

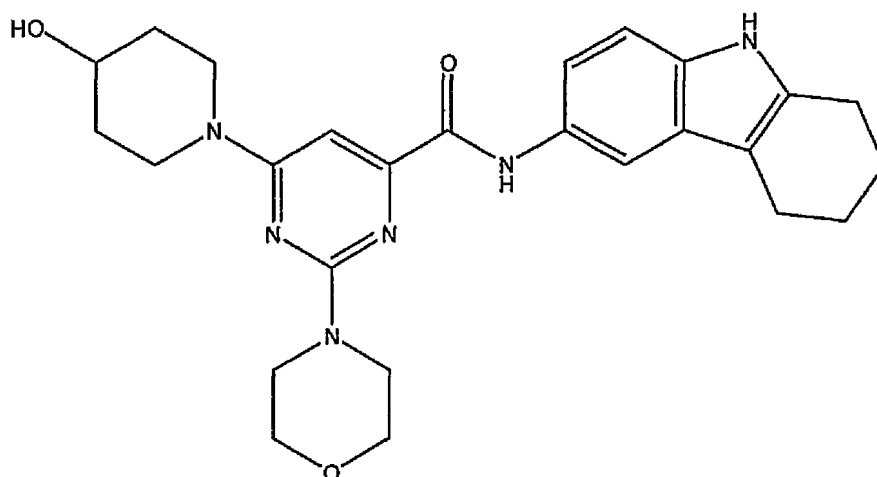
6 - (4 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 3 0 6 】

20

化合物 1 8 4

【化 1 9 9】



30

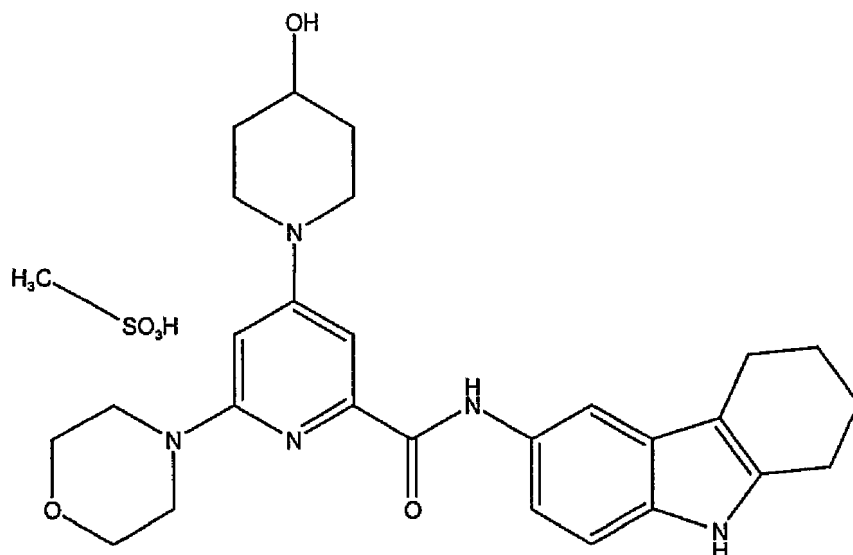
6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - アミド

【 0 3 0 7 】

40

化合物 1 8 5

【化 2 0 0】



10

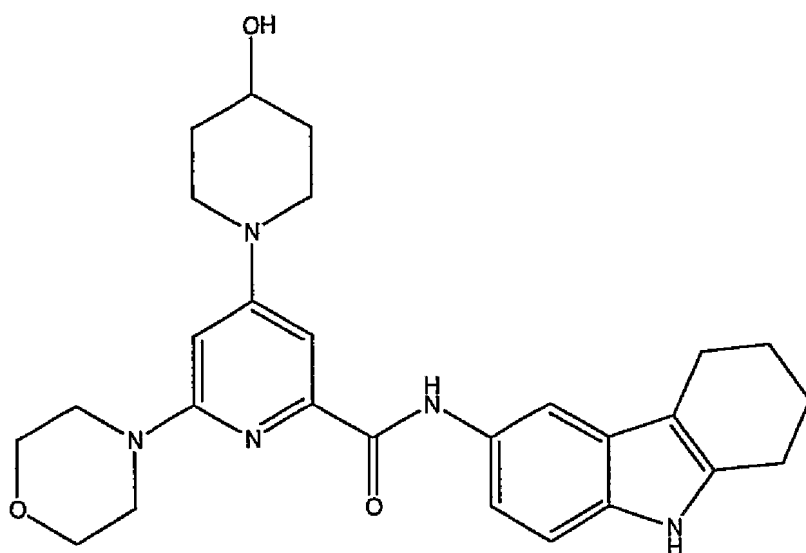
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド;メタンスルホン酸との複合体

20

【0308】

化合物 186

【化 2 0 1】



30

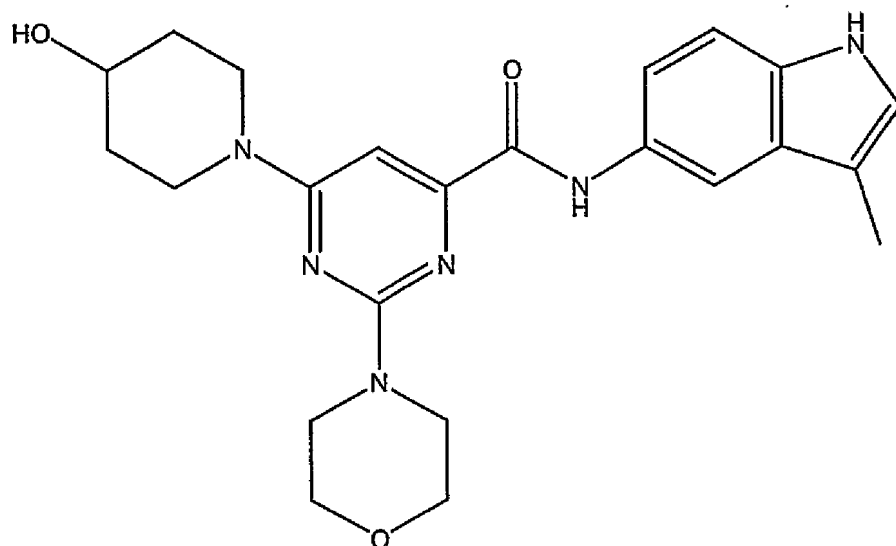
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド

40

【0309】

化合物 187

【化 2 0 2】



10

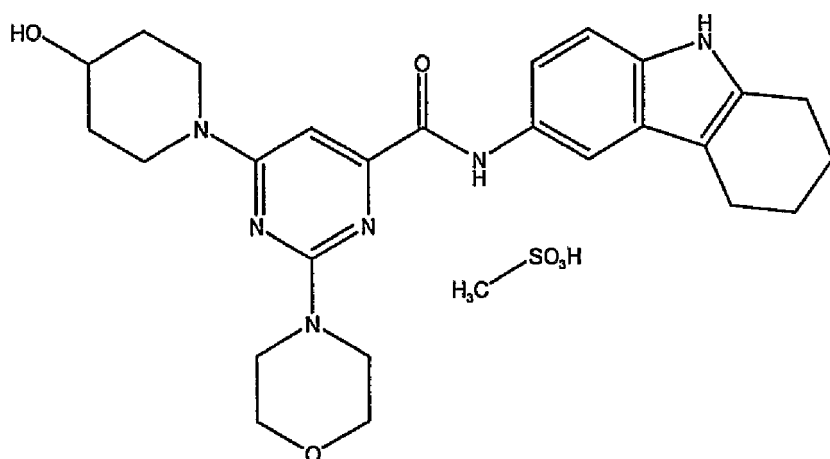
6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (3 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 3 1 0 】

化合物 1 8 8

20

【化 2 0 3】



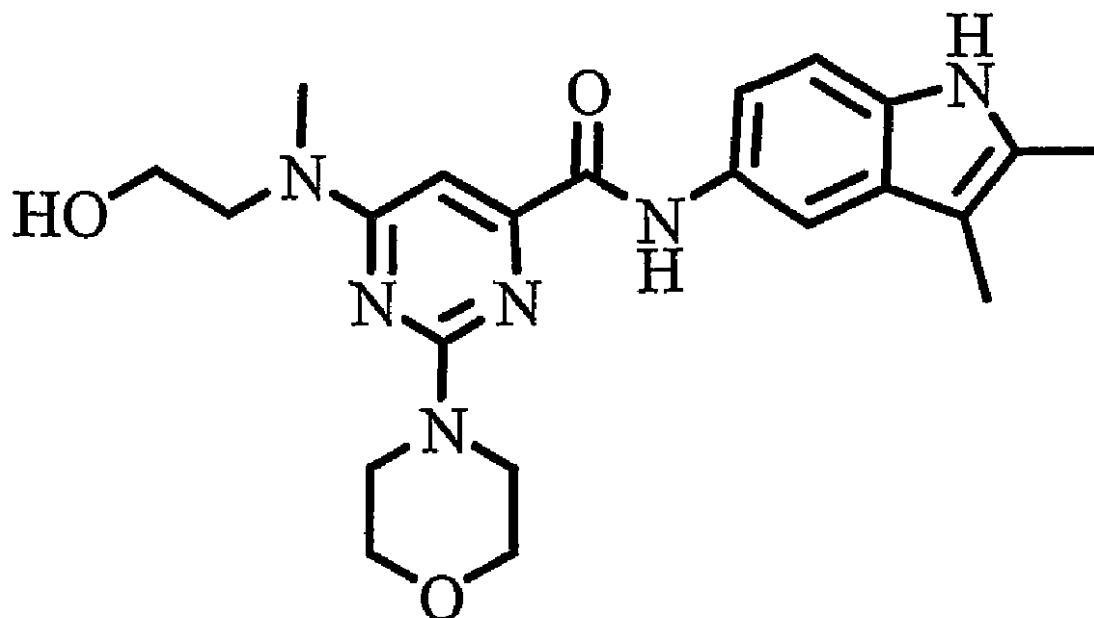
30

6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - アミド ; メタンスルホン酸との複合体

【 0 3 1 1 】

化合物 1 8 9

【化 2 0 4】



10

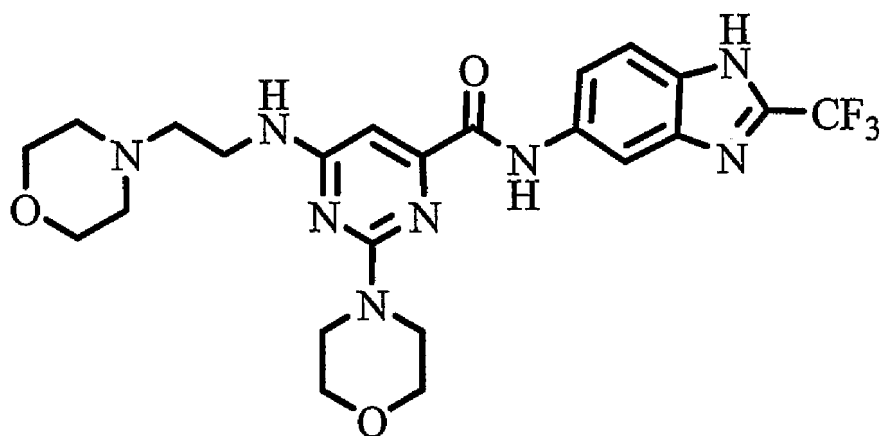
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-((2-ヒドロキエ
チル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

20

【0312】

化合物 190

【化 2 0 5】



30

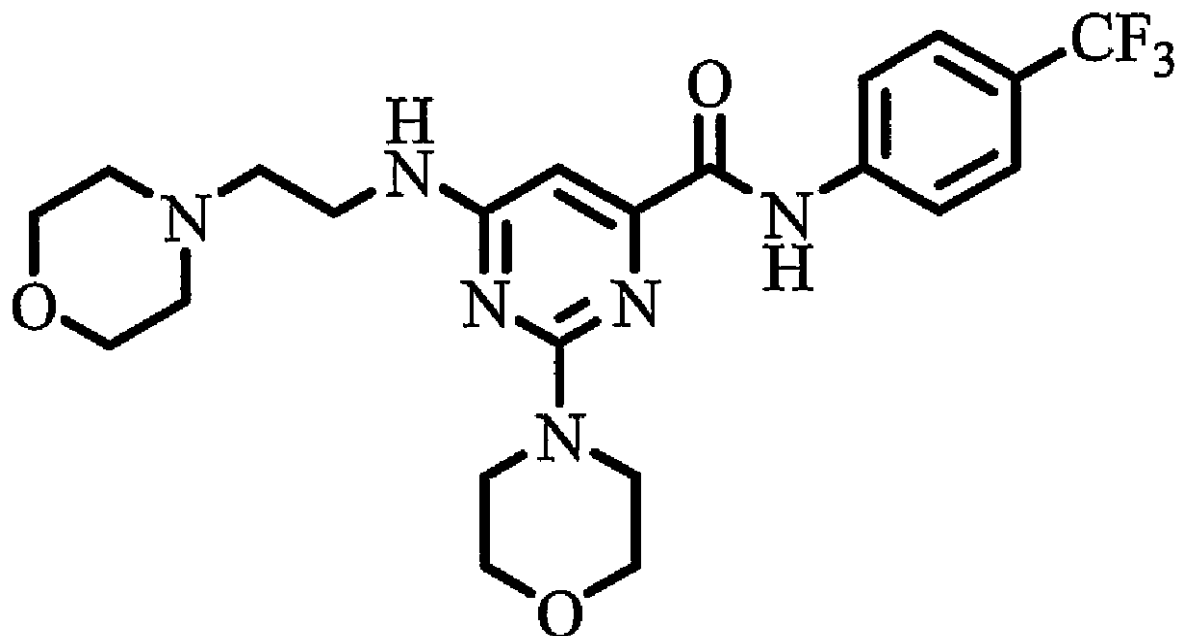
2-モルホリノ-6-((2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメ
チル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0313】

化合物 191

40

【化 2 0 6】



10

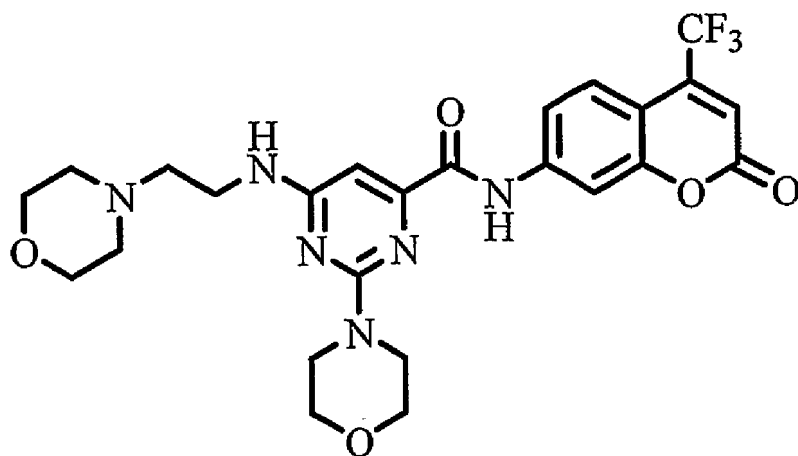
2-モルホリノ-6-((2-モルホリノエチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメ
チル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【0 3 1 4】

化合物 1 9 2

【化 2 0 7】



30

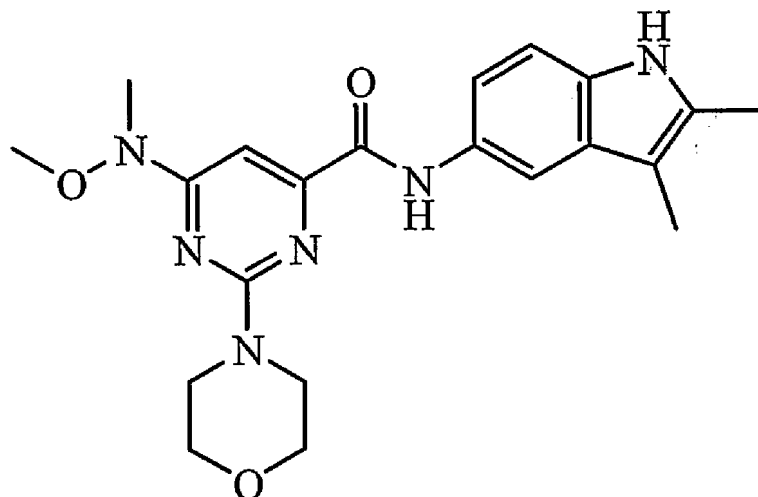
2-モルホリノ-6-((2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-オキソ-4-(ト
リフルオロメチル)-2H-クロメン-7-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

40

【0 3 1 5】

化合物 1 9 3

【化 2 0 8】



10

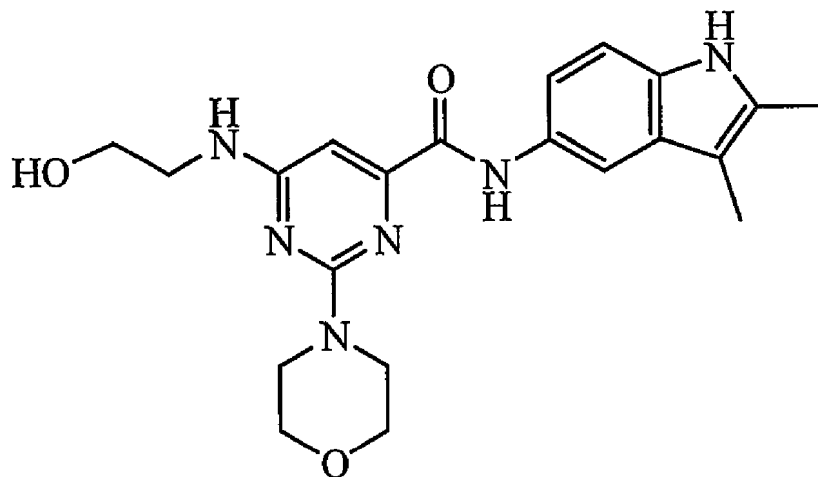
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0316】

化合物 194

【化 2 0 9】

20



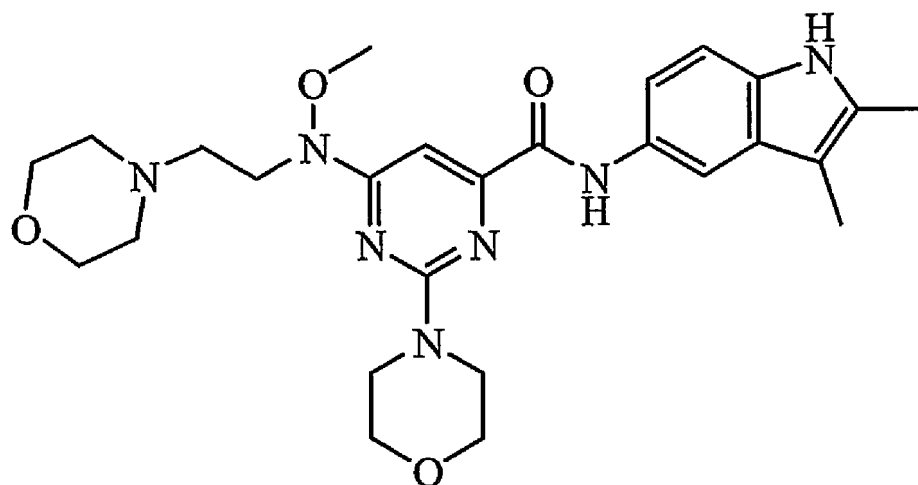
30

N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0317】

化合物 195

【化 2 1 0】



10

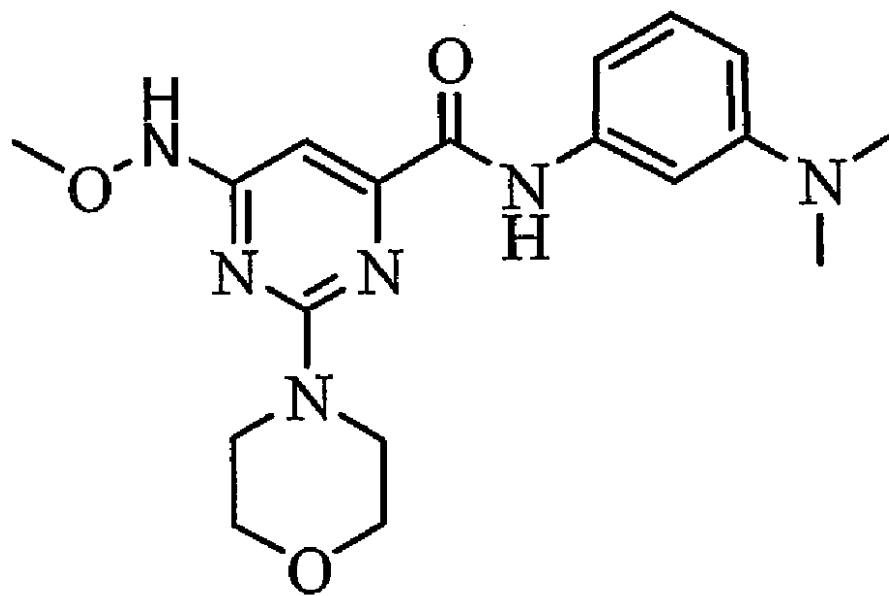
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(2-モル
ホリノエチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0318】

化合物 196

【化 2 1 1】

20



30

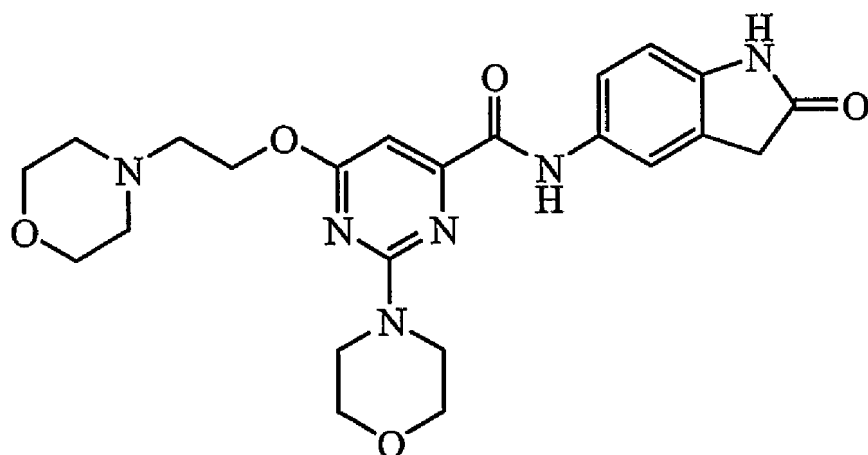
N-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-6-(メトキシアミノ)-2-モルホリノ
ピリミジン-4-カルボキサミド

【0319】

化合物 197

40

【化 2 1 2】



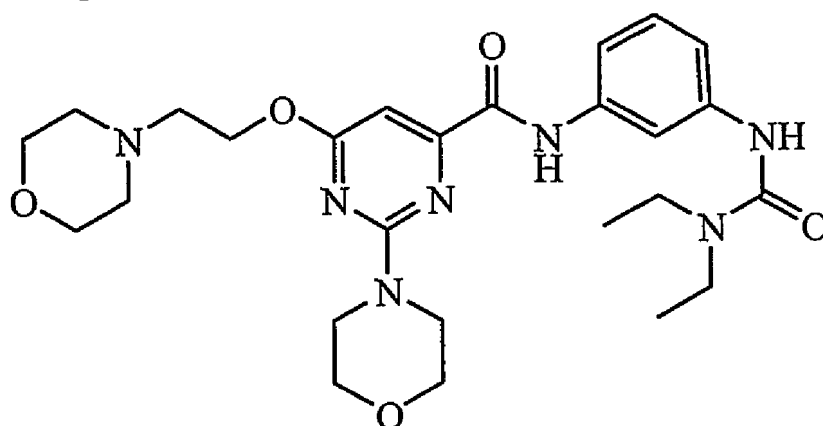
10

2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-オキソインドリン-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 2 0】

化合物 1 9 8

【化 2 1 3】



20

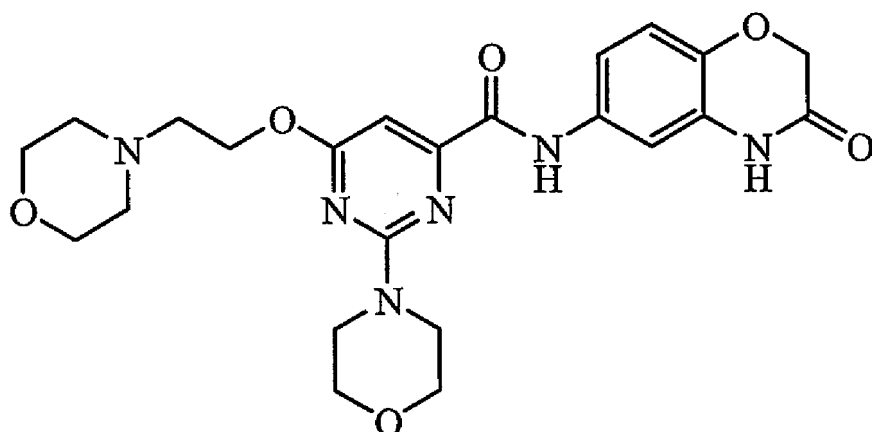
30

N-(3-(3,3-ジエチルウレイド)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 2 1】

化合物 1 9 9

【化 2 1 4】



40

2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(3-オキソ-3,4-ジヒ

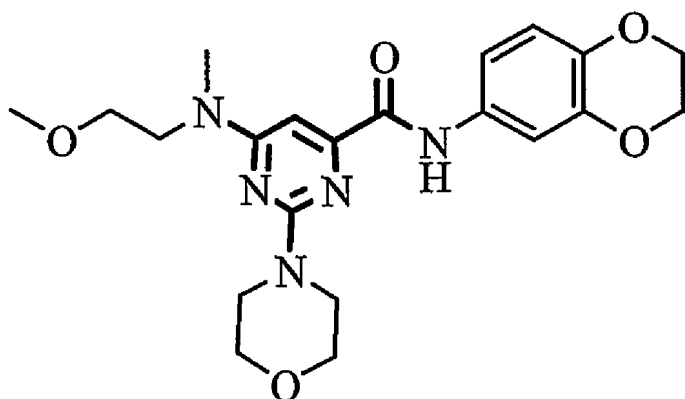
50

ドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0322】

化合物200

【化215】



10

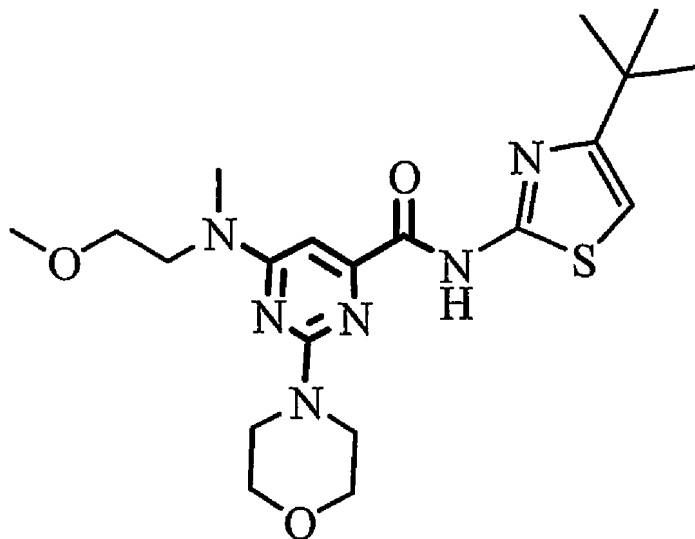
N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシシン-6-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

20

【0323】

化合物201

【化216】



30

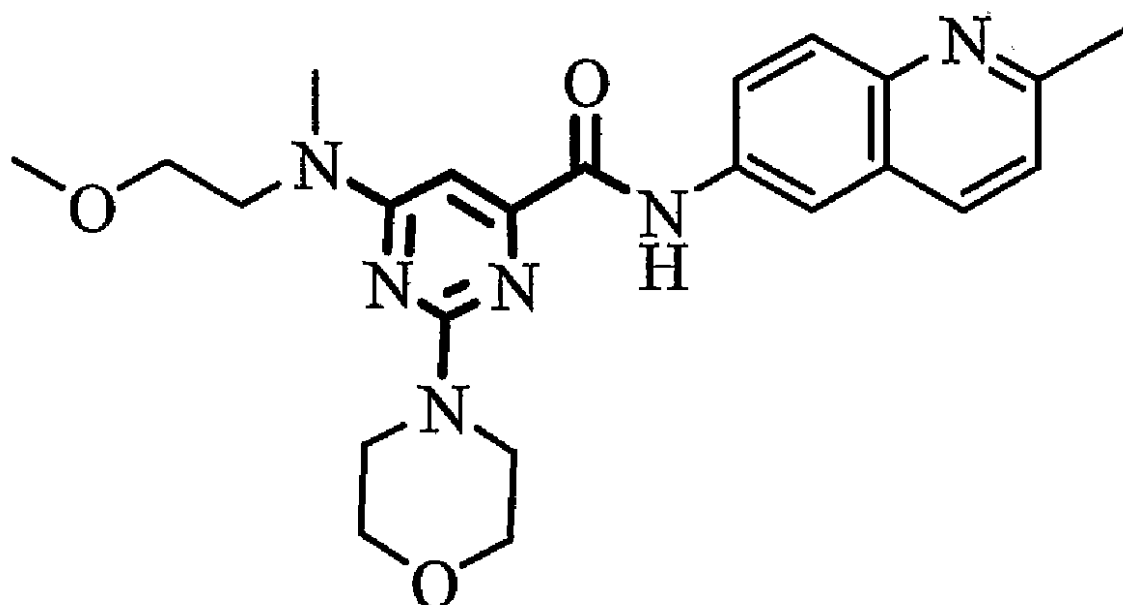
N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

40

【0324】

化合物202

【化 2 1 7】



10

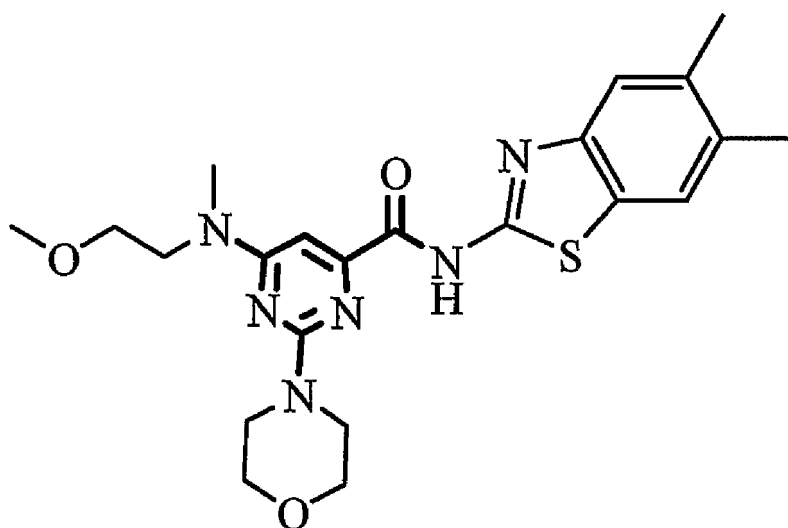
6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - N - (2 - メチルキノリン - 6 -
イル) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - カルボキサミド

20

【 0 3 2 5】

化合物 2 0 3

【化 2 1 8】



30

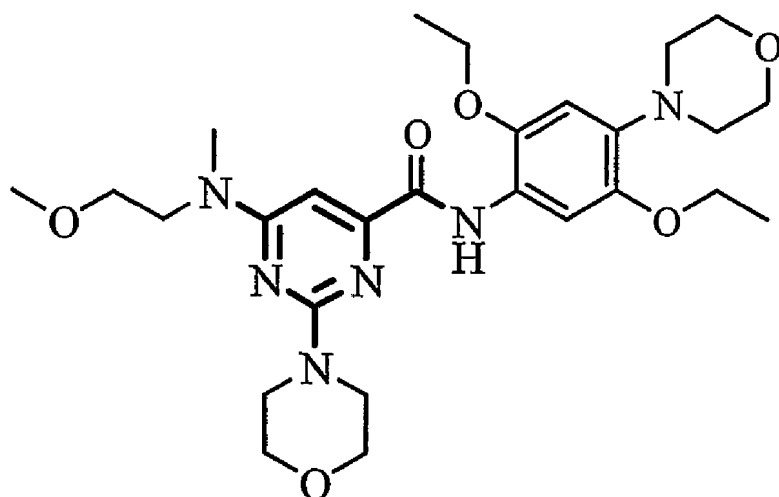
N - (5 , 6 - ジメチルベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 6 - ((2 - メトキシ
エチル) (メチル) アミノ) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - カルボキサミド

40

【 0 3 2 6】

化合物 2 0 4

【化 2 1 9】



10

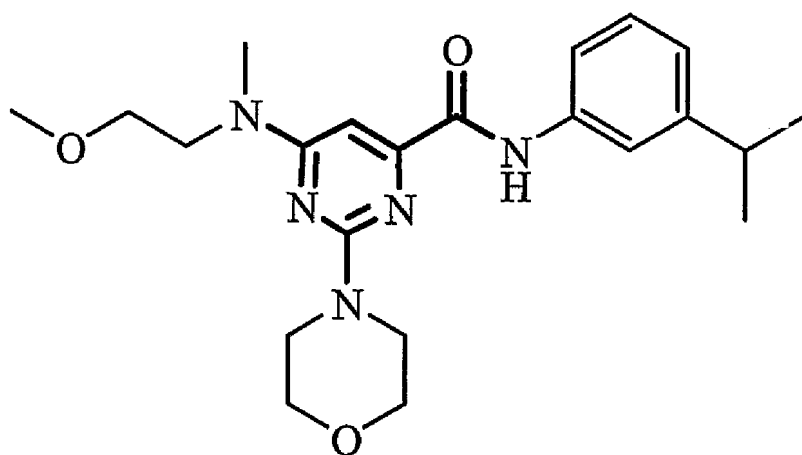
N-(2,5-ジエトキシ-4-モルホリノフェニル)-6-((2-メトキシエチル)
(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0327】

化合物 205

【化 2 2 0】

20



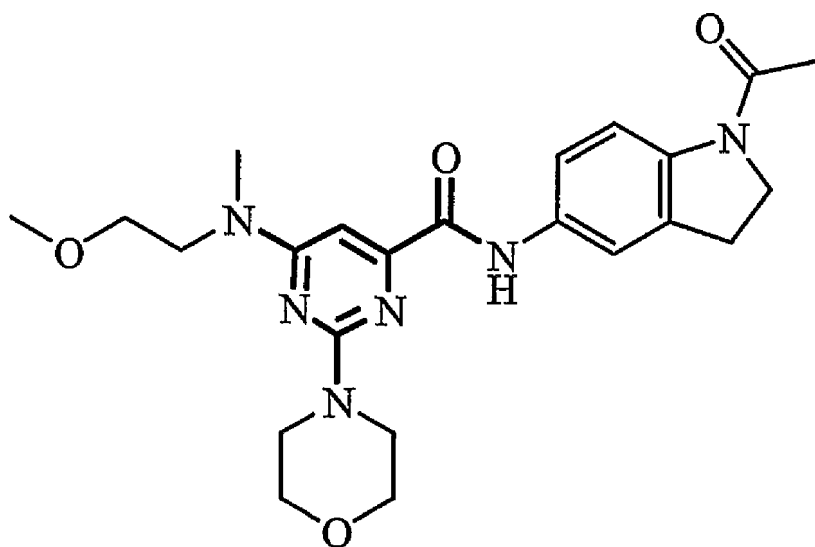
30

N-(3-イソプロピルフェニル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)
)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0328】

化合物 206

【化 2 2 1】



10

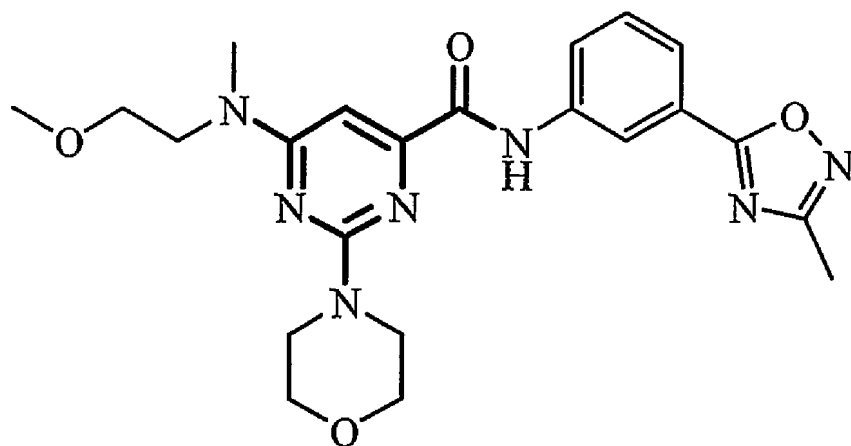
N-（1-アセチルインドリン-5-イル）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0329】

20

化合物 207

【化 2 2 2】



30

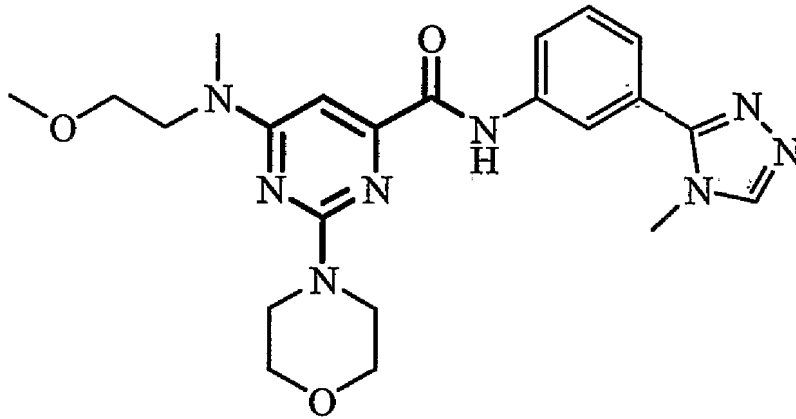
6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-N-（3-（3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）フェニル）-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0330】

化合物 208

40

【化 2 2 3】



10

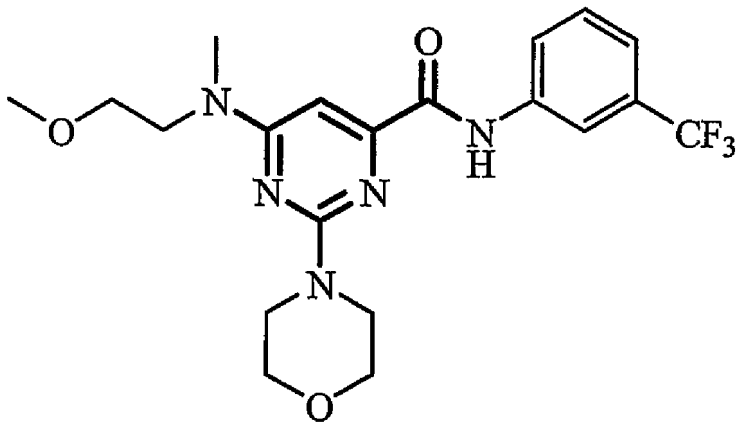
6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(3-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0331】

化合物 209

【化 2 2 4】

20



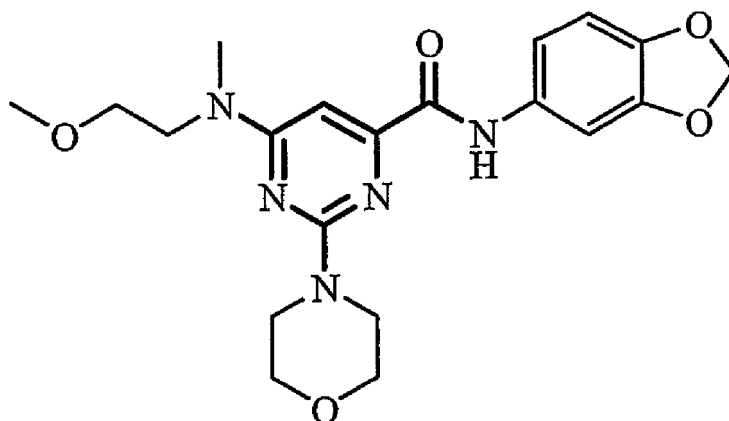
30

6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0332】

化合物 210

【化 2 2 5】



40

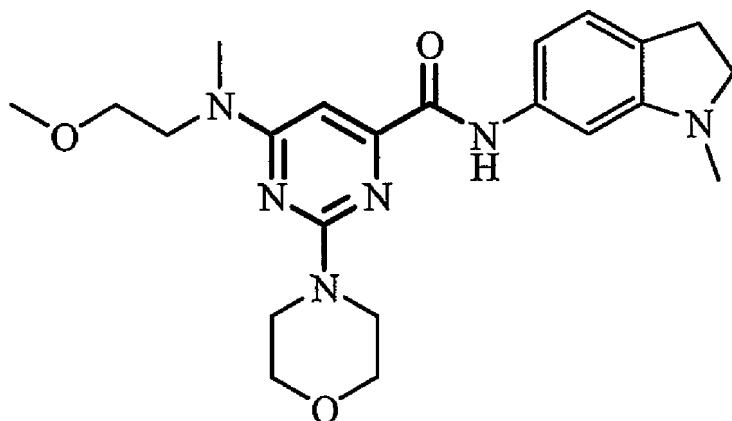
N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

50

【0333】

化合物 211

【化226】



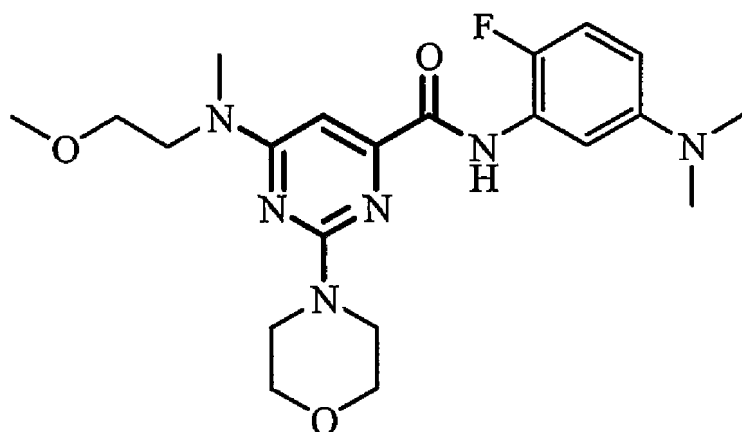
10

6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0334】

化合物 212

【化227】



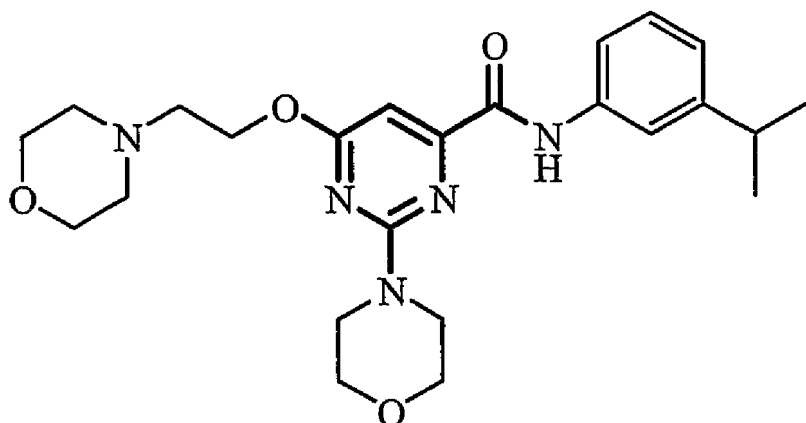
30

N-(5-(ジメチルアミノ)-2-フルオロフェニル)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0335】

化合物 213

【化228】



40

N-(3-イソプロピルフェニル)-2-モルホリノ-6-((2-モルホリノエトキシ

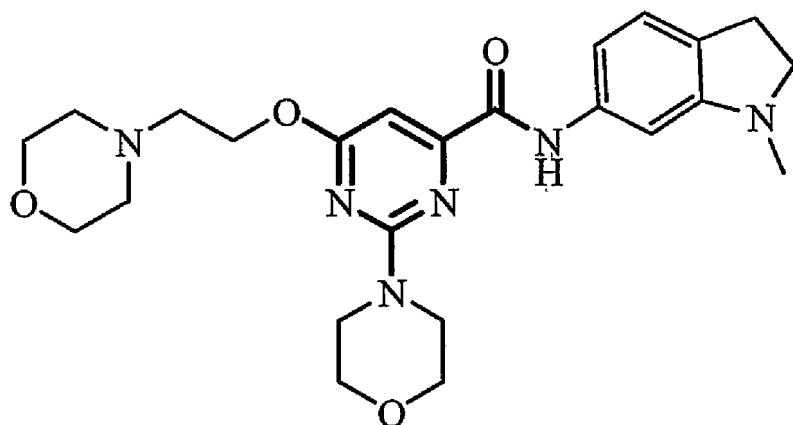
50

) ピリミジン-4-カルボキサミド

【0336】

化合物 214

【化229】



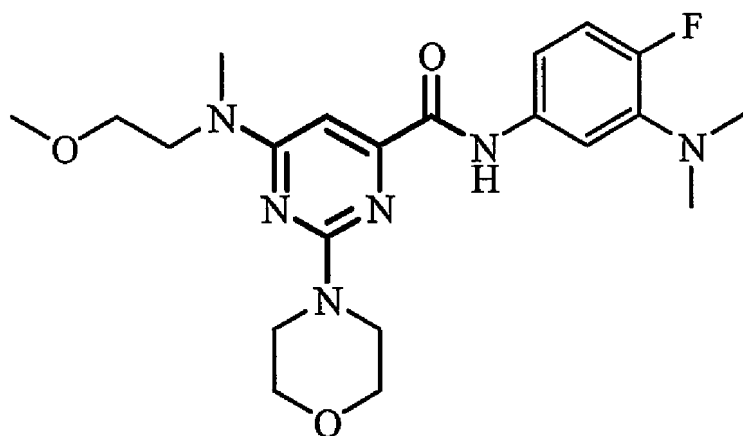
10

N-(1-メチルインドリン-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0337】

化合物 215

【化230】



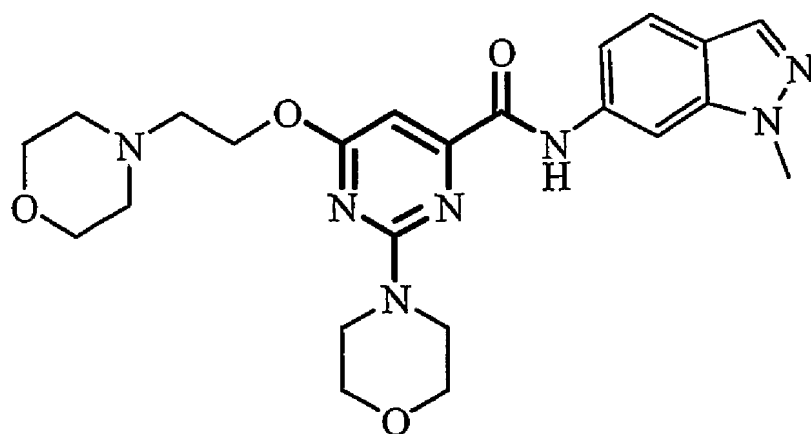
30

N-(3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0338】

化合物 216

【化231】



40

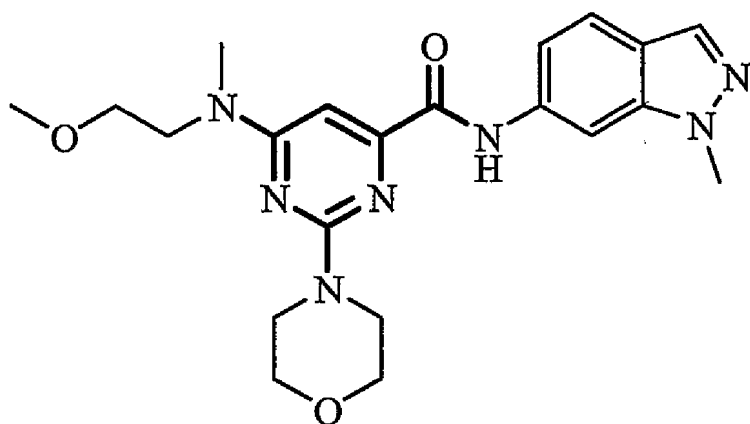
50

N-（1-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-2-モルホリノ-6-（2-モルホリノエトキシ）ピリミジン-4-カルボキサミド

【0339】

化合物217

【化232】



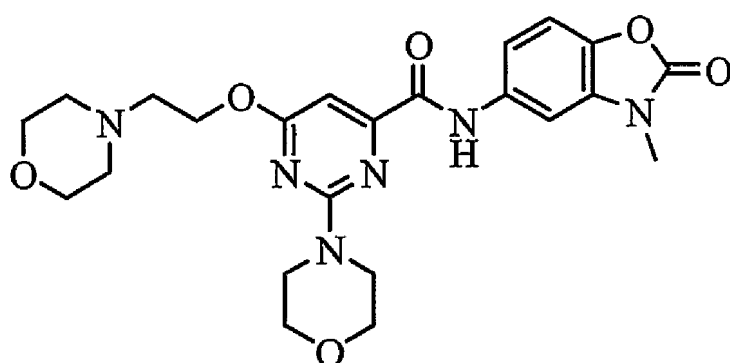
10

6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-N-（1-メチル-1H-インダゾール-6-イル）-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0340】

化合物218

【化233】



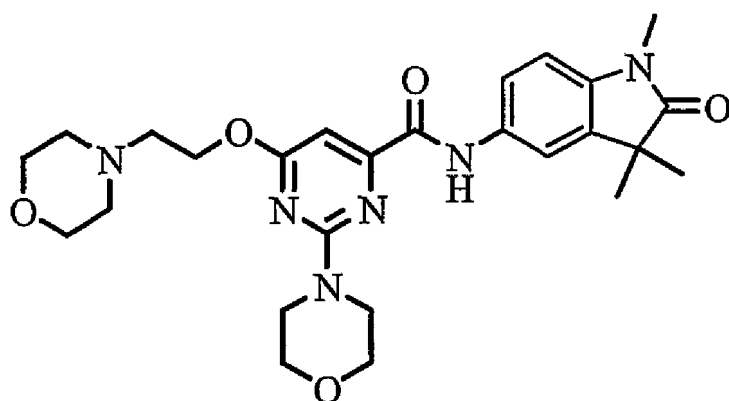
30

N-（3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）-2-モルホリノ-6-（2-モルホリノエトキシ）ピリミジン-4-カルボキサミド

【0341】

化合物219

【化234】



40

2-モルホリノ-6-（2-モルホリノエトキシ）-N-（1,3,3-トリメチル-

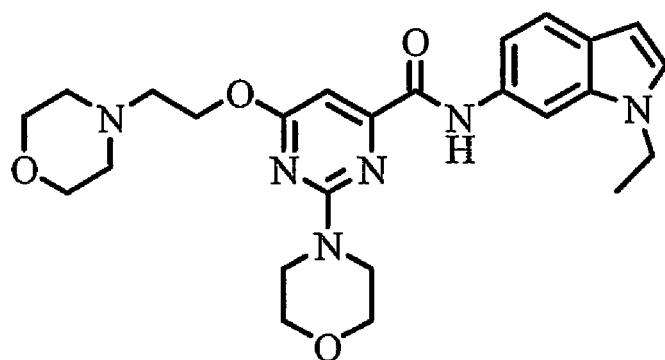
50

2-オキソインドリン-5-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【0342】

化合物 220

【化235】



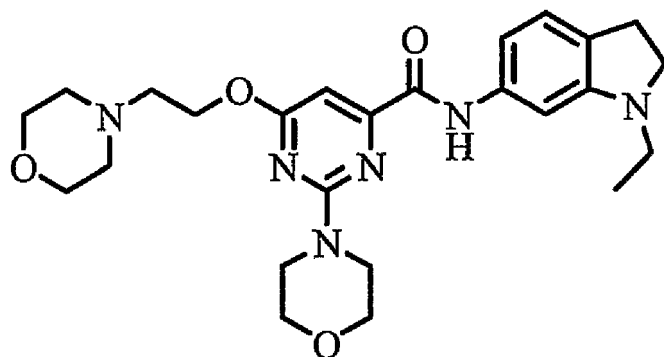
10

N-(1-ethyl-1H-indol-6-yl)-2-morpholino-6-(2-morpholinoethoxy)pyrimidin-4-carboxamide

【0343】

化合物 221

【化236】



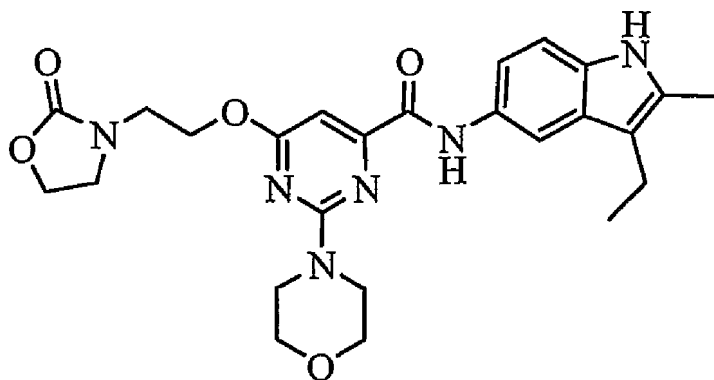
20

N-(1-ethylindol-6-yl)-2-morpholino-6-(2-morpholinoethoxy)pyrimidin-4-carboxamide

【0344】

化合物 222

【化237】



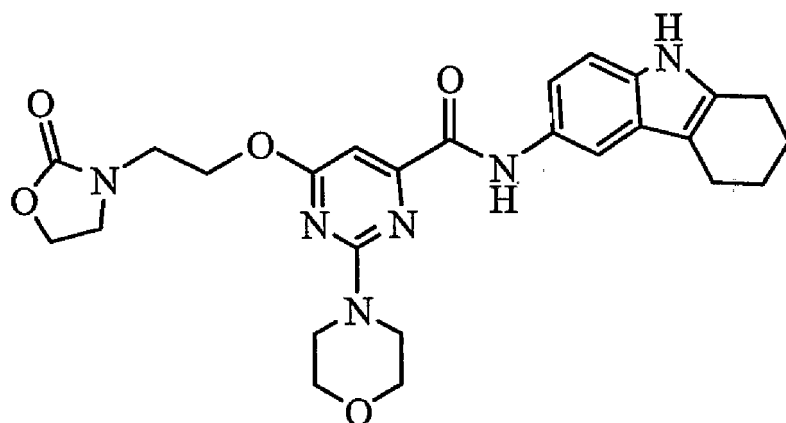
40

2-morpholino-4-yl-6-[2-(2-oxo-2-oxazolidin-3-yl)-ethyl]pyrimidin-4-carboxylic acid (3-ethyl-2-methyl-1H-indol-5-yl)-amide

【0345】

50

化合物 2 2 3
【化 2 3 8】

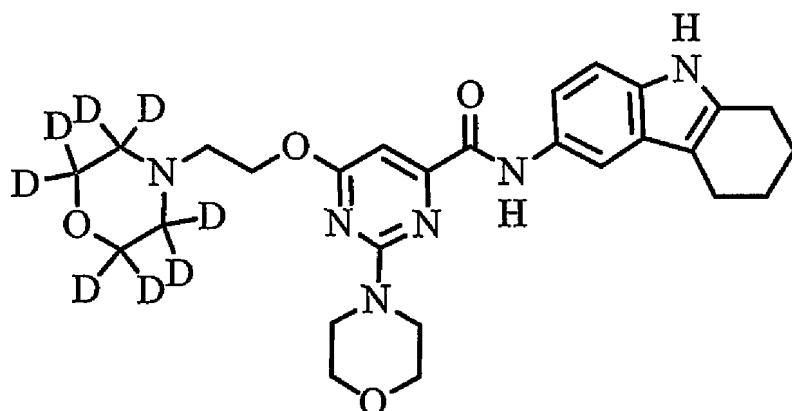


10

2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-
エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カル
バゾール-3-イル)-アミド

【0 3 4 6】

化合物 2 2 4
【化 2 3 9】



20

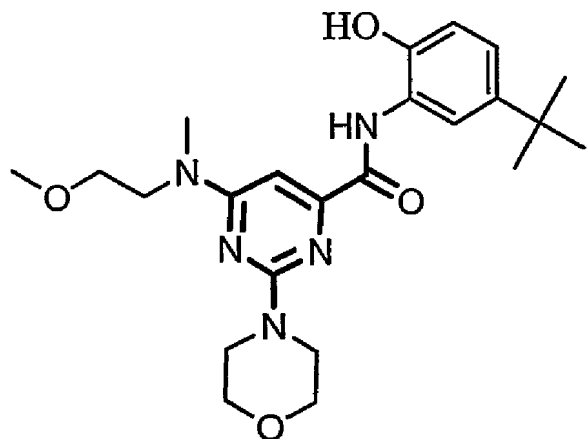
2-モルホリン-4-イル-6-(2-(2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-オクタジ
ュートロモルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6, 7, 8
, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド

【0 3 4 7】

化合物 2 2 5

30

【化 2 4 0】



10

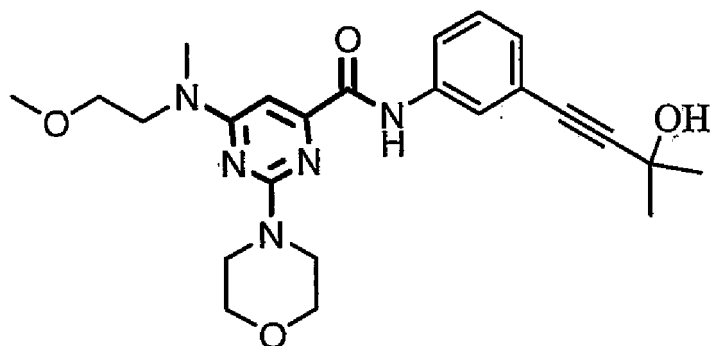
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イルピ
リミジン-4-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-アミ
ド

【0 3 4 8】

化合物 2 2 6

【化 2 4 1】

20



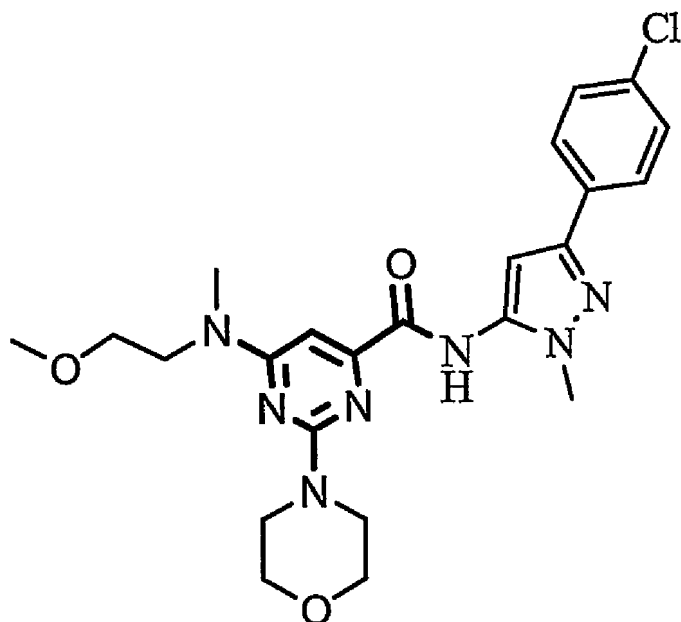
30

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イルピ
リミジン-4-カルボン酸[3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-
フェニル]-アミド

【0 3 4 9】

化合物 2 2 7

【化 2 4 2】



10

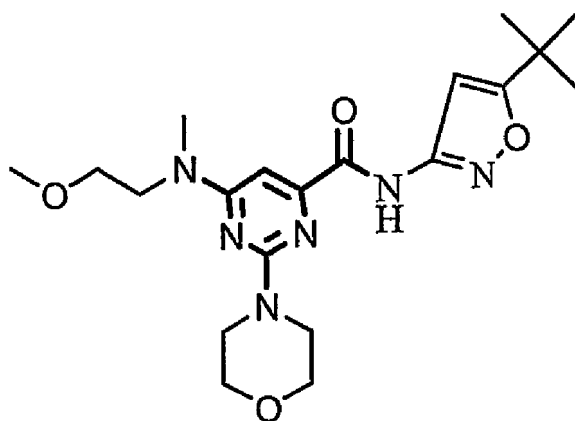
6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸 [5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2H-ピラゾ
ール-3-イル]-アミド

20

【0350】

化合物 228

【化 2 4 3】



30

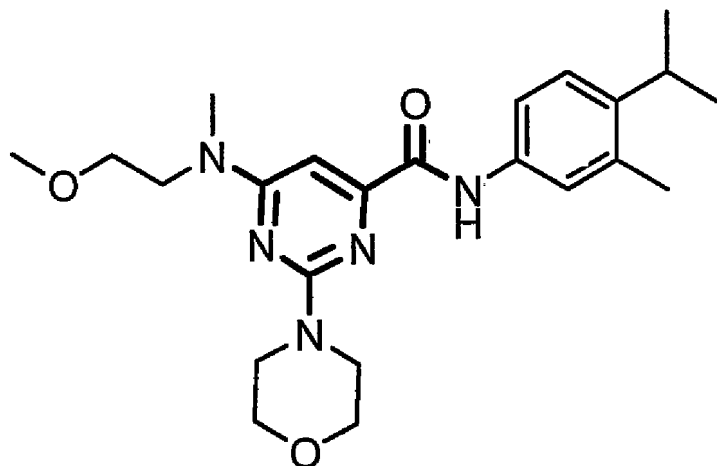
6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸 (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-ア
ミド

40

【0351】

化合物 229

【化 2 4 4】



10

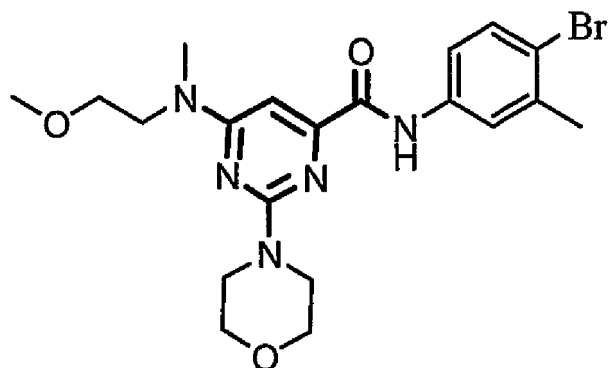
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(4-イソプロピル-3-メチルフェニル)-アミド

【0352】

化合物 230

【化 2 4 5】

20



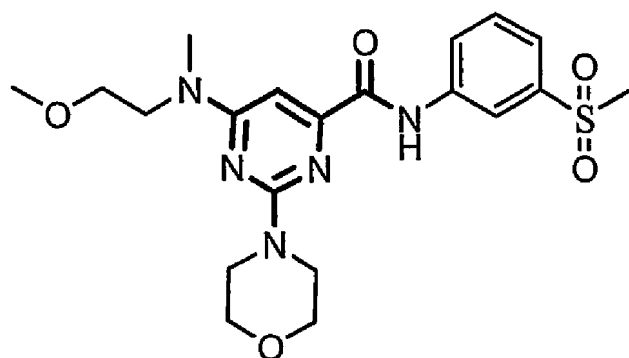
30

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-アミド

【0353】

化合物 231

【化 2 4 6】



40

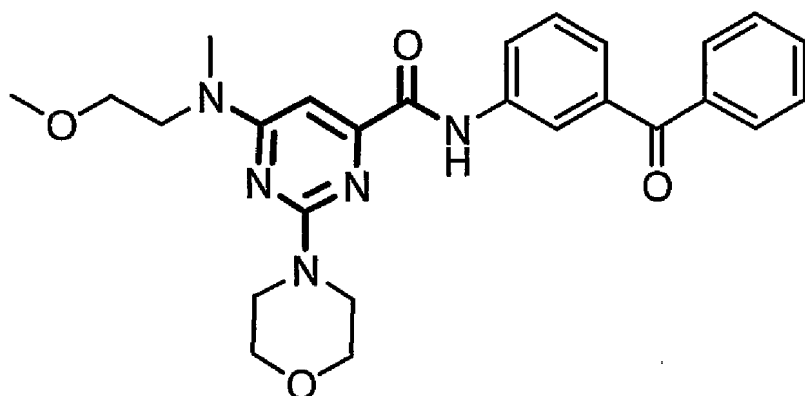
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-メタンシルホニルフェニル)-アミド

【0354】

化合物 232

50

【化 2 4 7】



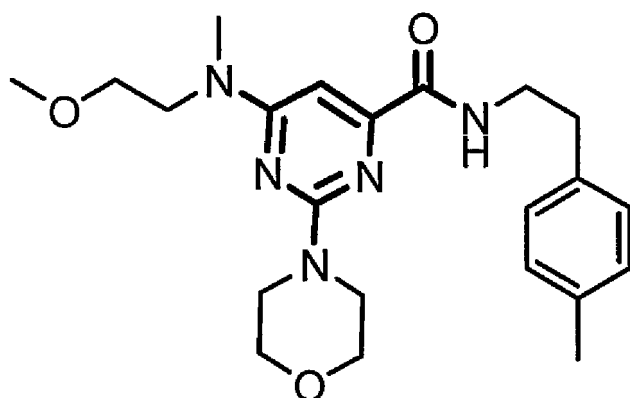
10

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-ベンゾイルフェニル)-アミド

【0355】

化合物 233

【化 2 4 8】



20

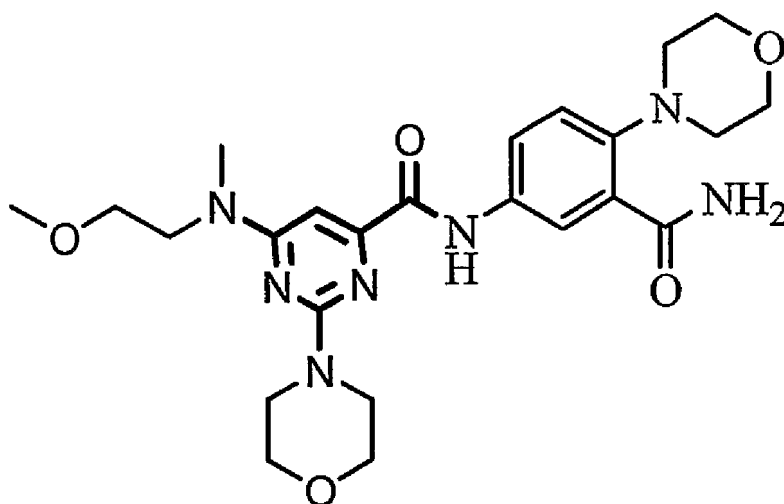
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(2-p-トリルエチル)-アミド

30

【0356】

化合物 234

【化 2 4 9】



40

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-4-モルホリン-4-イルフェニル)

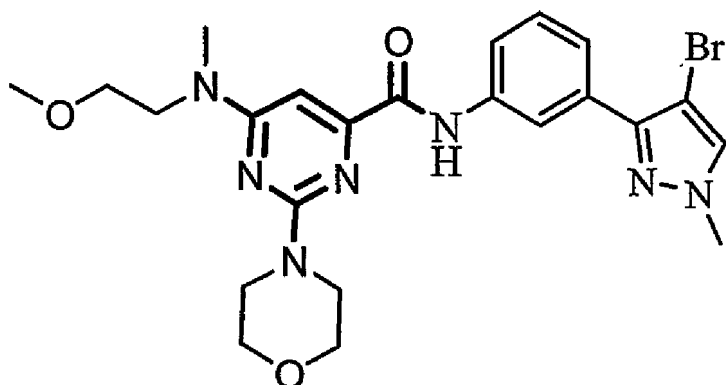
50

ーアミド

【0357】

化合物235

【化250】



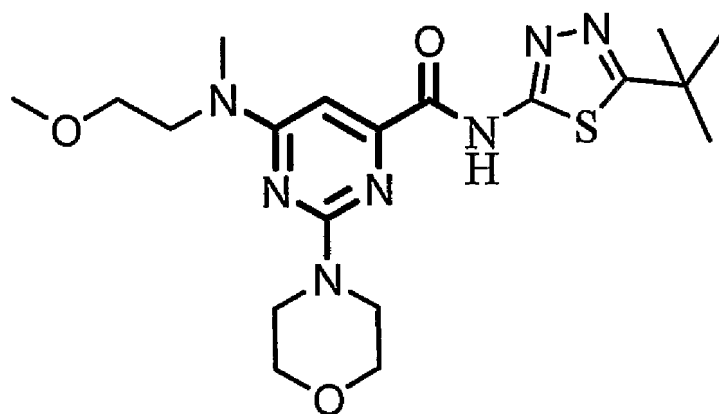
10

6-[(2-メトキシエチル)ーメチルーアミノ]ー2-モルホリンー4-イルーピ
リミジンー4-カルボン酸[3-(4-ブロモー1-メチルー1H-ピラゾールー3-イ
ル)ーフェニル]ーアミド

【0358】

化合物236

【化251】



20

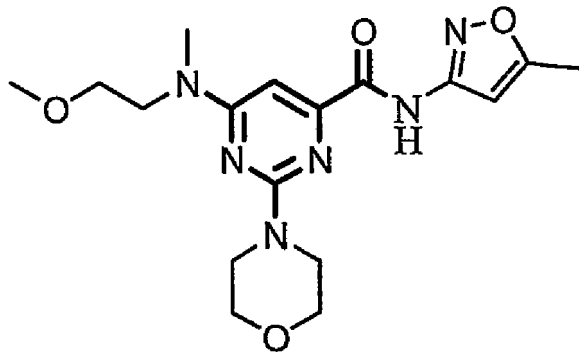
30

6-[(2-メトキシエチル)ーメチルーアミノ]ー2-モルホリンー4-イルーピ
リミジンー4-カルボン酸(5-tert-ブチルー[1,3,4]チアジアゾールー2
ーイル)ーアミド

【0359】

化合物237

【化 2 5 2】

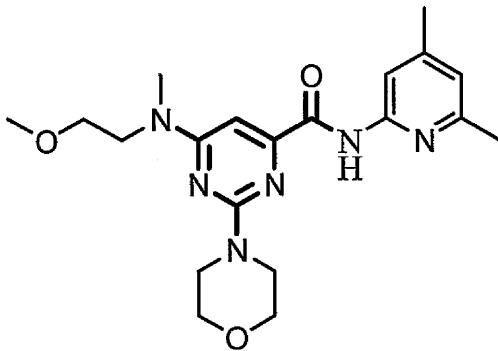


10

6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド
【0360】

化合物 238

【化 2 5 3】

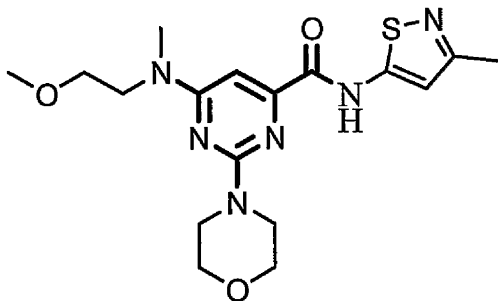


20

6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(4,6-ジメチル-ピリジン-2-イル)-アミド
【0361】

化合物 239

【化 2 5 4】

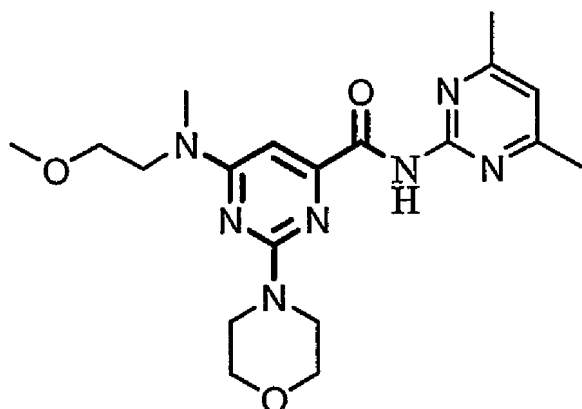


40

6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-メチル-イソチアゾール-5-イル)-アミド
【0362】

化合物 240

【化 2 5 5】



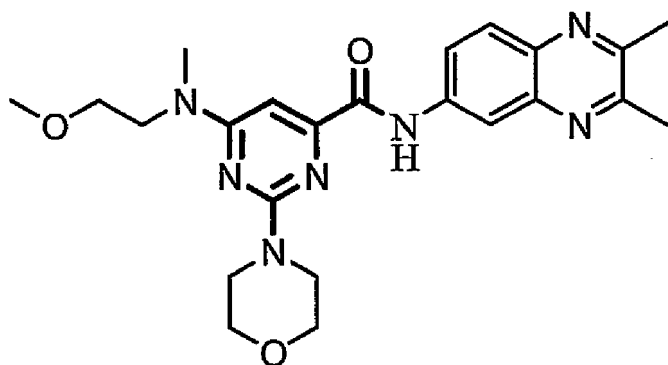
10

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-アミド

【0363】

化合物 2 4 1

【化 2 5 6】



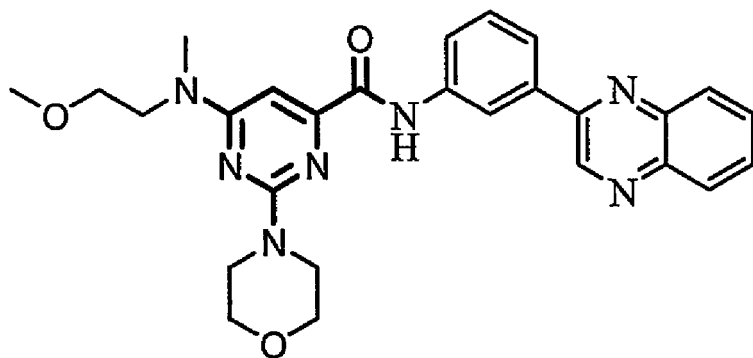
20

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチルキノキサリン-6-イル)-アミド

【0364】

化合物 2 4 2

【化 2 5 7】



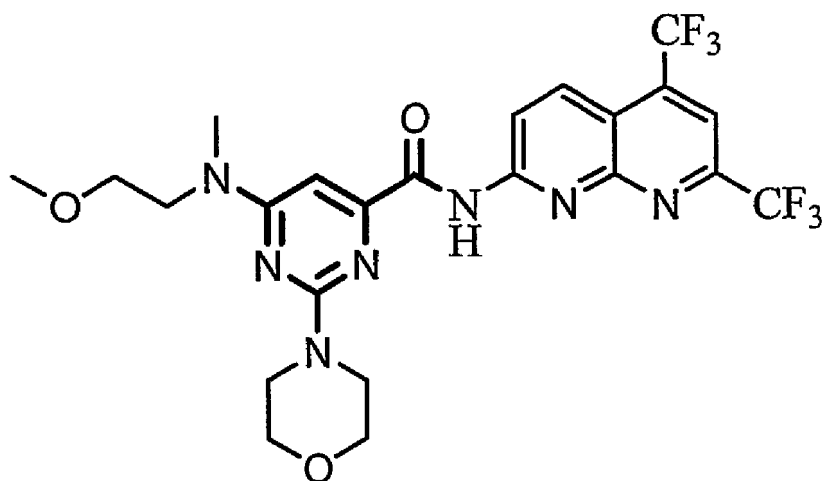
40

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-キノキサリン-2-イル-フェニル)-アミド

【0365】

化合物 2 4 3

【化 2 5 8】



10

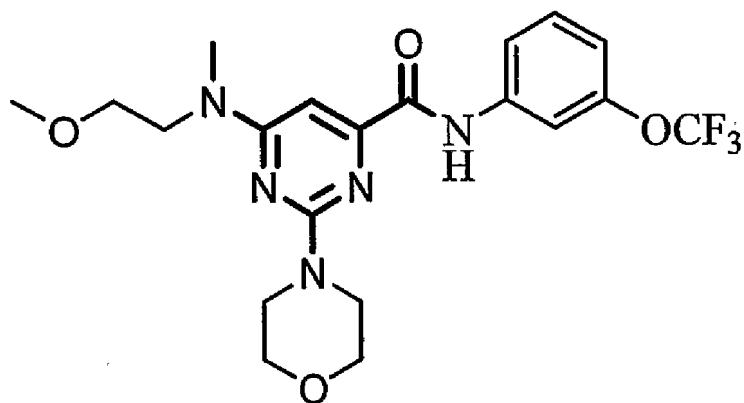
6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イルピ
リミジン-4-カルボン酸(5,7-ビストリフルオロメチル-[1,8]ナフチリジ
ン-2-イル)-アミド

【0366】

20

化合物 244

【化 2 5 9】



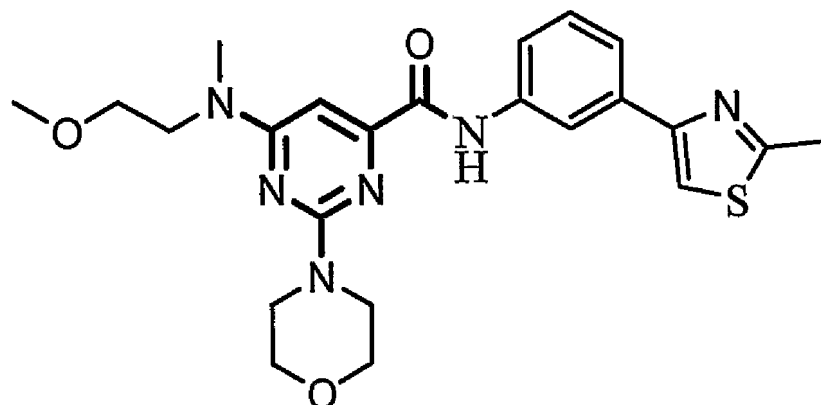
30

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イルピ
リミジン-4-カルボン酸(3-トリフルオロメトキシフェニル)-アミド

【0367】

化合物 245

【化 2 6 0】



10

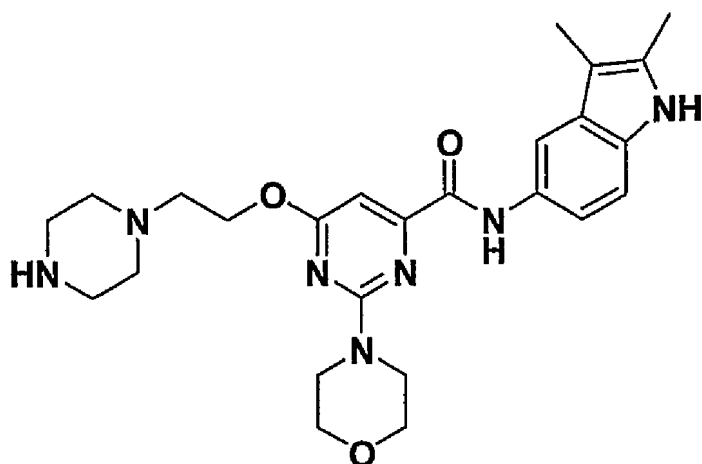
6-[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-アミド

【0 3 6 8】

化合物 2 4 6

【化 2 6 1】

20



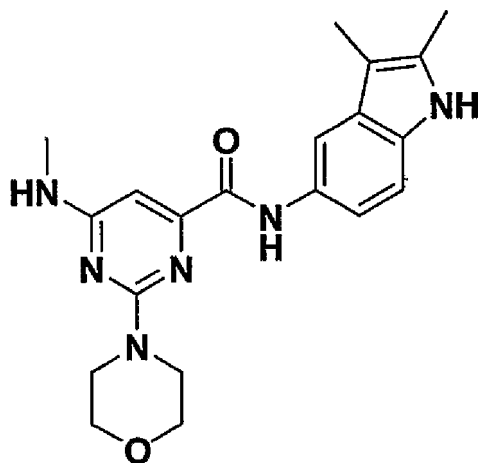
30

N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノ-6-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 6 9】

化合物 2 4 7

【化 2 6 2】



10

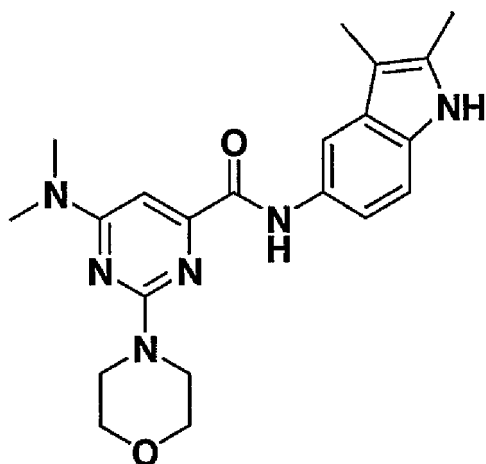
N - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 6 - (メチルアミノ) - 2
- モルホリノピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 3 7 0 】

化合物 2 4 8

【化 2 6 3】

20



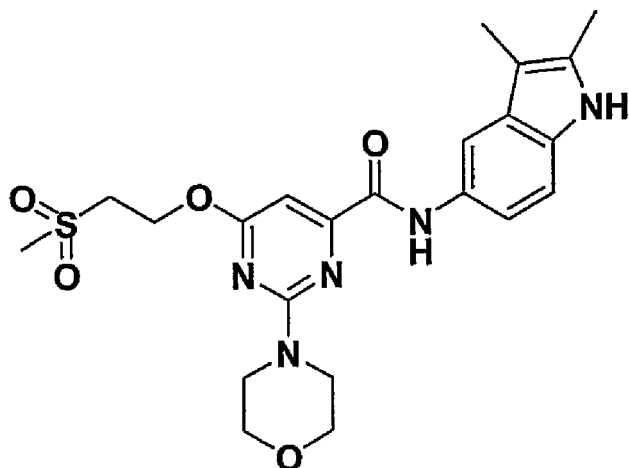
30

N - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 6 - (ジメチルアミノ) -
2 - モルホリノピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 3 7 1 】

化合物 2 4 9

【化 2 6 4】



10

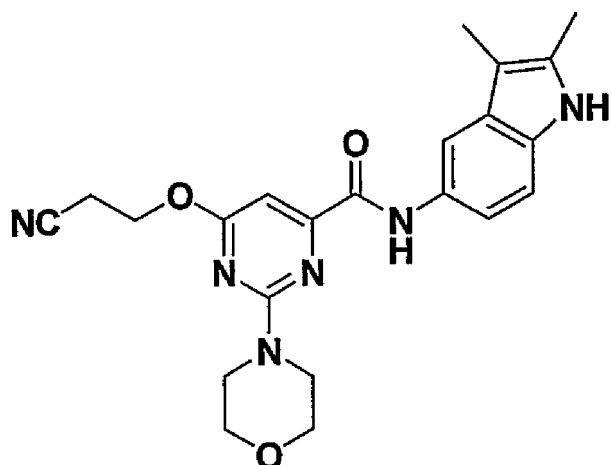
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-(メチルスルホ
ニル)エトキシ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0372】

化合物 250

【化 2 6 5】

20



30

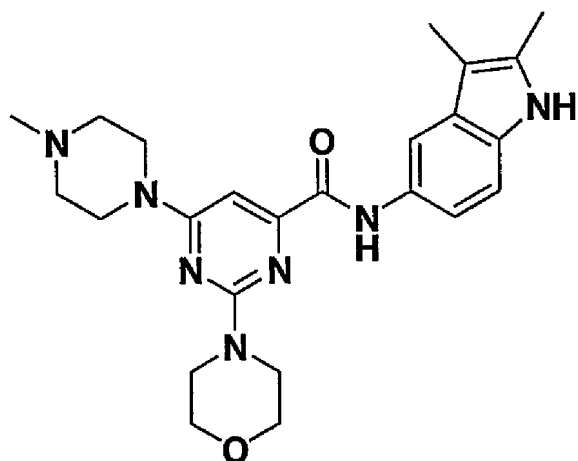
6-(2-シアノエトキシ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル
) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0373】

化合物 251

【化 2 6 6】

40



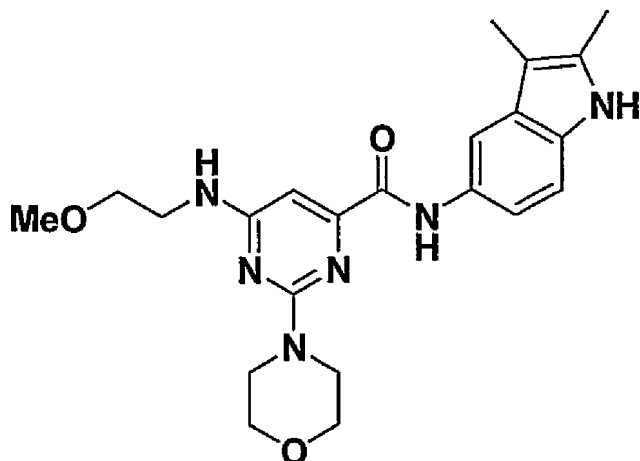
50

N-（2，3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0374】

化合物 252

【化267】



10

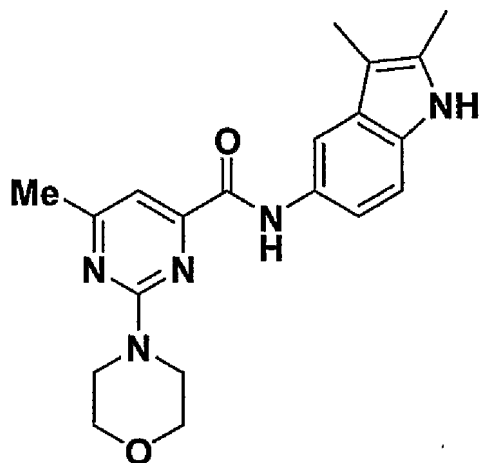
N-（2，3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-6-（2-メトキシエチルアミノ）-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

20

【0375】

化合物 253

【化268】



30

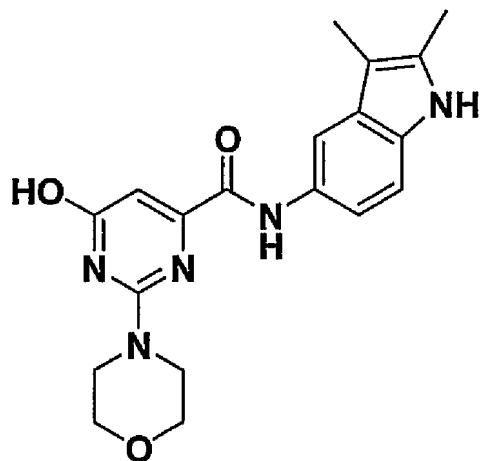
N-（2，3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0376】

化合物 254

40

【化 2 6 9】



10

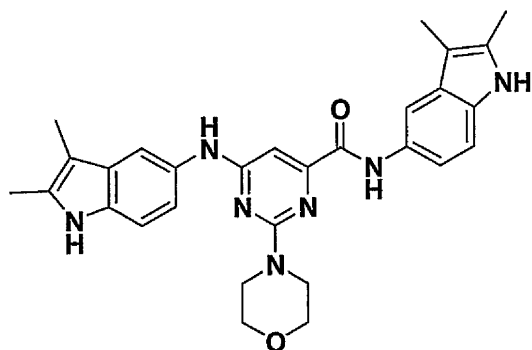
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-ヒドロキシ-2-モル
ホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 7 7】

化合物 2 5 5

【化 2 7 0】

20



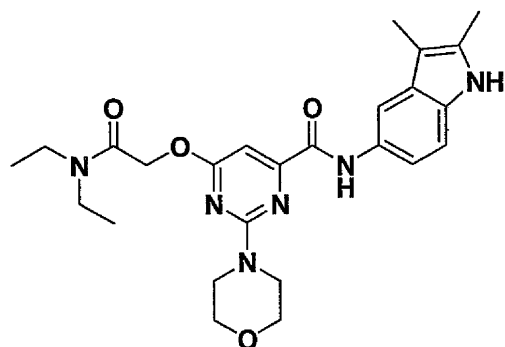
30

N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2,3-ジメチル-
1H-インドール-5-イルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 7 8】

化合物 2 5 6

【化 2 7 1】



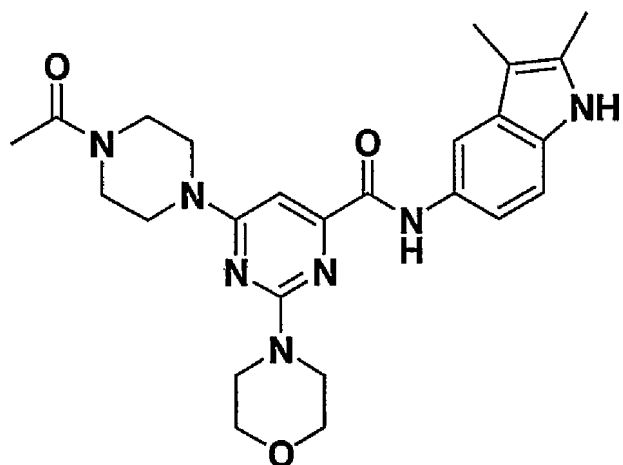
40

6-(2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-N-(2,3-ジメチル-1
H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0 3 7 9】

化合物 2 5 7

【化 2 7 2】



10

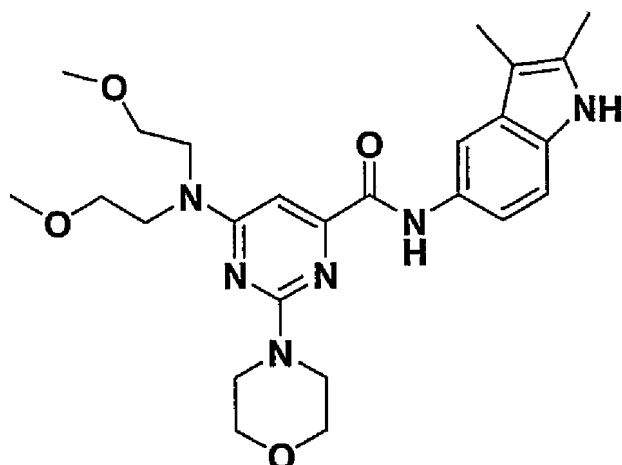
6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0380】

化合物 258

【化 2 7 3】

20



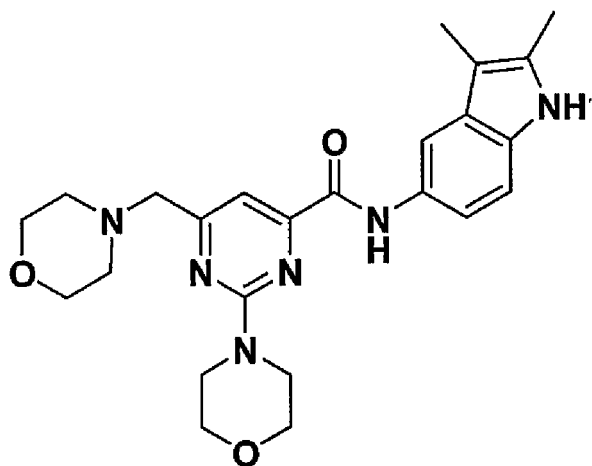
30

6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0381】

化合物 259

【化 2 7 4】



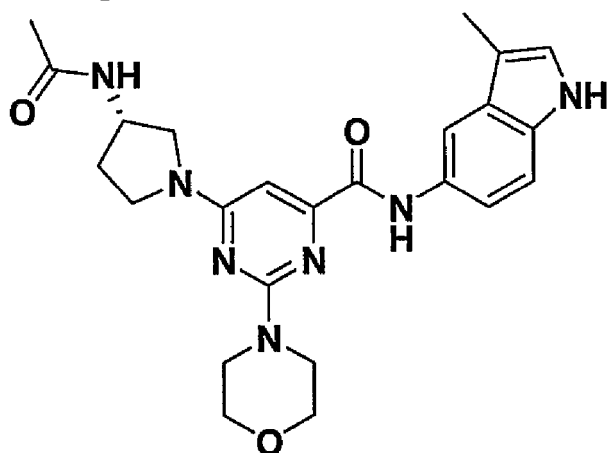
10

N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノ-6-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0382】

化合物 260

【化 2 7 5】



20

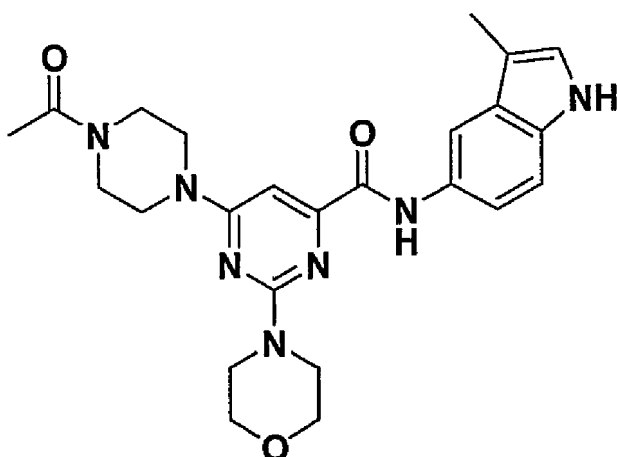
30

(S)-6-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0383】

化合物 261

【化 2 7 6】



40

6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-

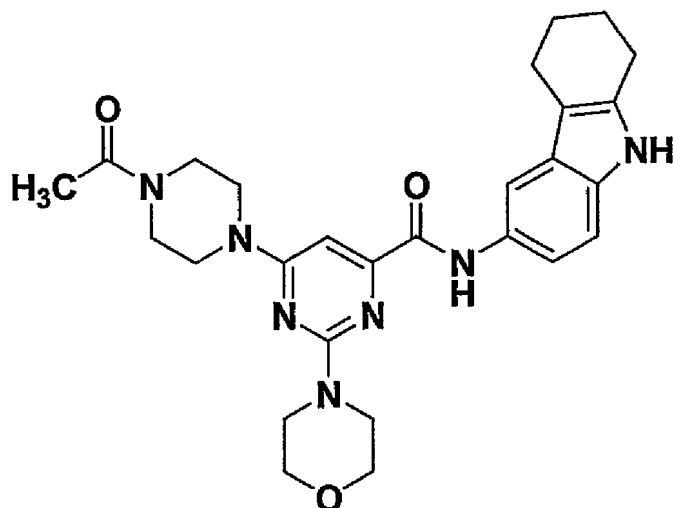
50

5-イル) - 2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド

【0384】

化合物 262

【化277】



10

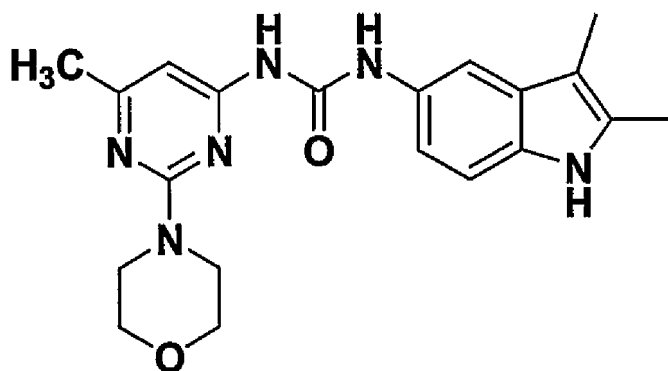
6-(4-acetylpyrazin-1-yl)-2-morpholino-N-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxamide

20

【0385】

化合物 263

【化278】



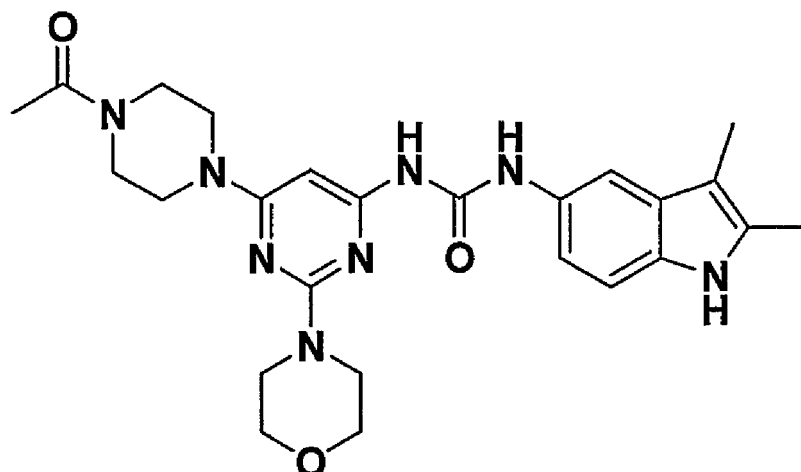
30

1-(2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-(6-methyl-2-morpholinopyrimidin-4-yl)urea

【0386】

化合物 264

【化 2 7 9】



10

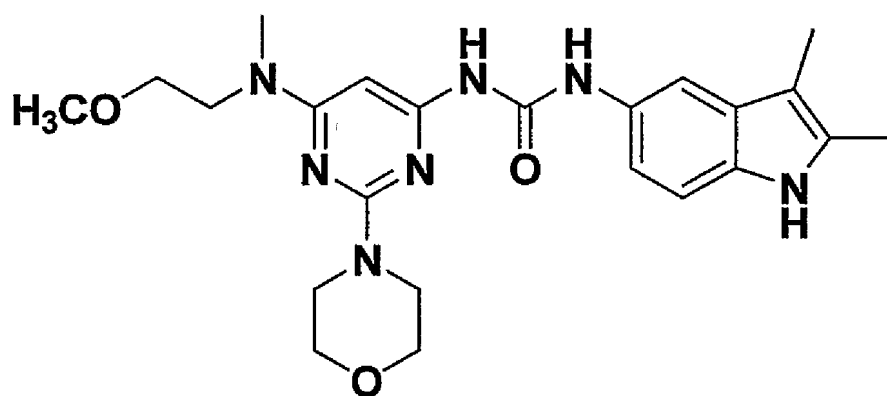
1 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) 尿素

【 0 3 8 7 】

化合物 2 6 5

20

【化 2 8 0】



30

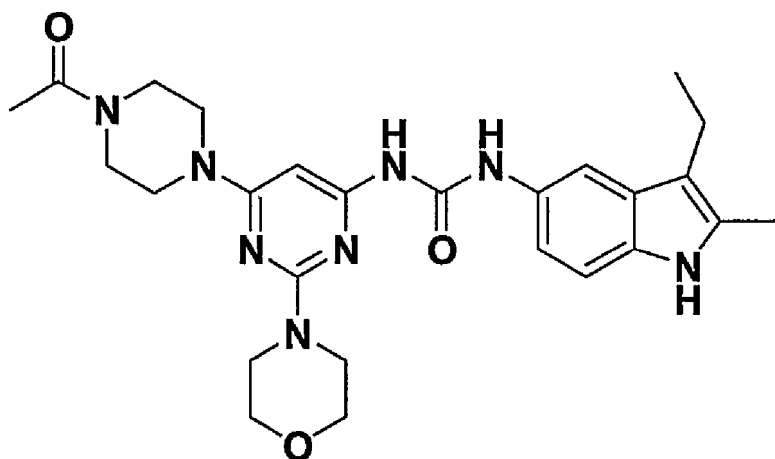
1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) 尿素

【 0 3 8 8 】

化合物 2 6 6

40

【化 2 8 1】



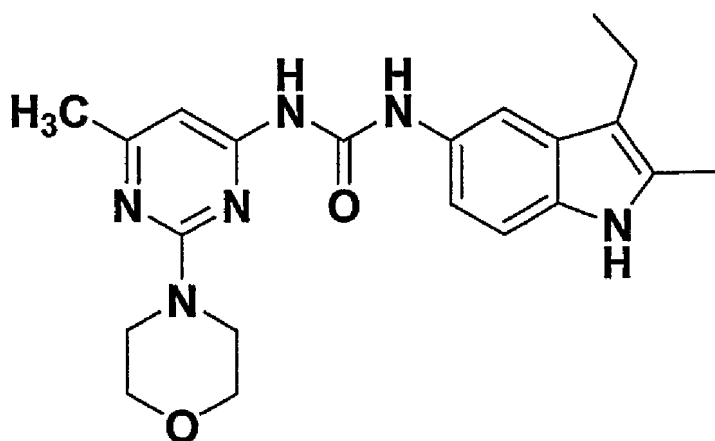
10

1 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) 尿素

【 0 3 8 9 】

化合物 2 6 7

【化 2 8 2】



20

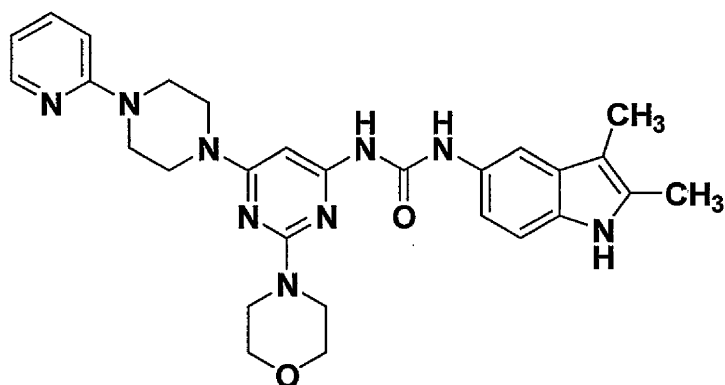
30

1 - (3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (6 - メチル - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) 尿素

【 0 3 9 0 】

化合物 2 6 8

【化 2 8 3】



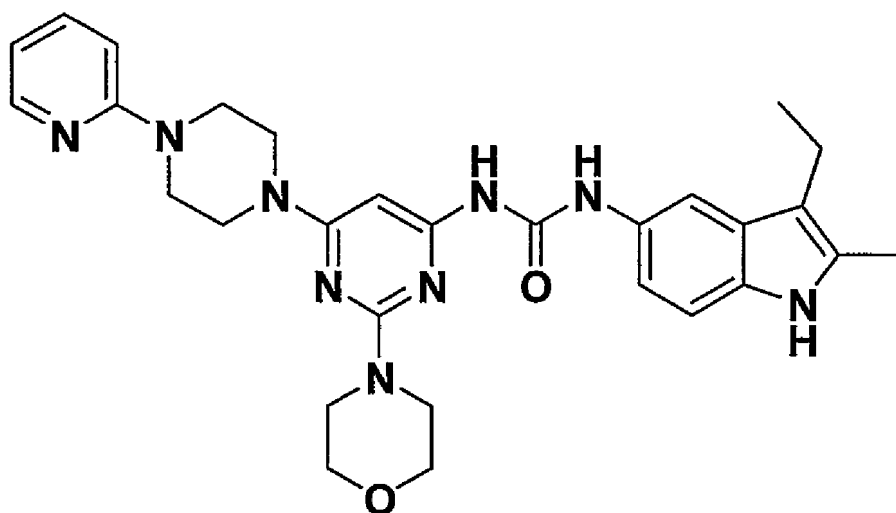
40

1 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (2 - モルホリノ - 6 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) 尿素

【 0 3 9 1 】

50

化合物 269
【化 284】



10

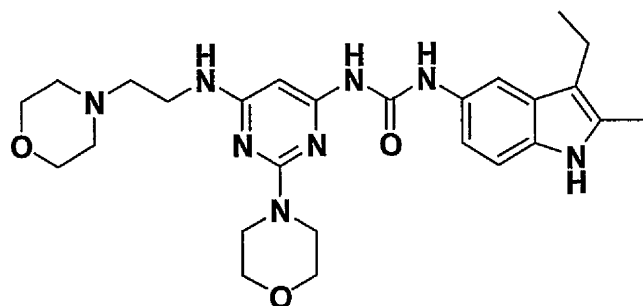
1 - (3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル) - 3 - (2-モルホリ
ノ-6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)
尿素

20

【0392】

化合物 270

【化 285】



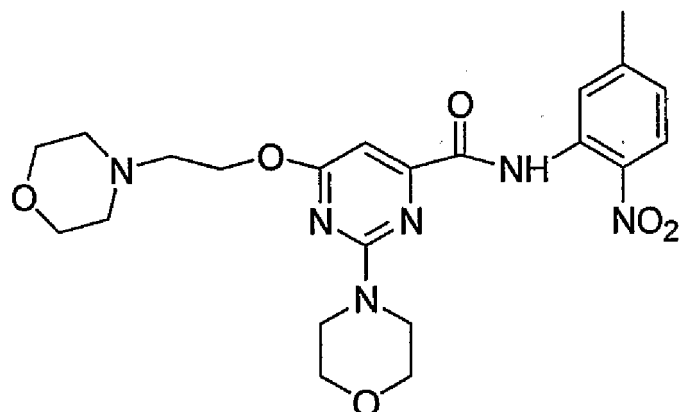
30

1 - (3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル) - 3 - (2-モルホリ
ノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリミジン-4-イル) 尿素

【0393】

化合物 271

【化 286】



40

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジ

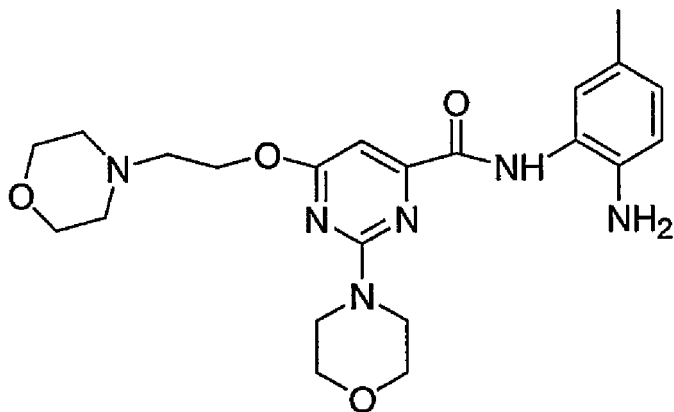
50

ン-4-カルボン酸 (5-メチル-2-ニトロフェニル)-アミド

【0394】

化合物 272

【化287】



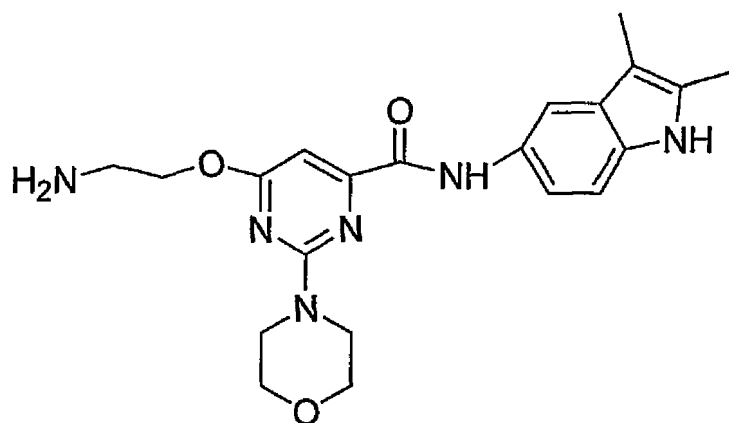
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (2-アミノ-5-メチルフェニル)-アミド

【0395】

化合物 273

【化288】



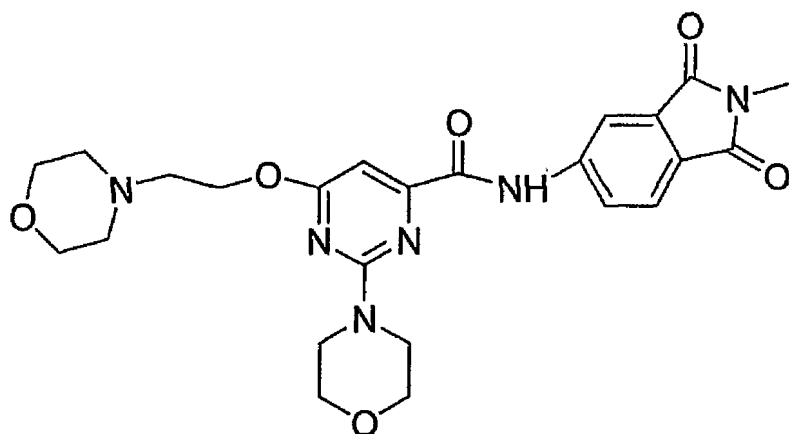
30

6-(2-アミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0396】

化合物 274

【化289】



40

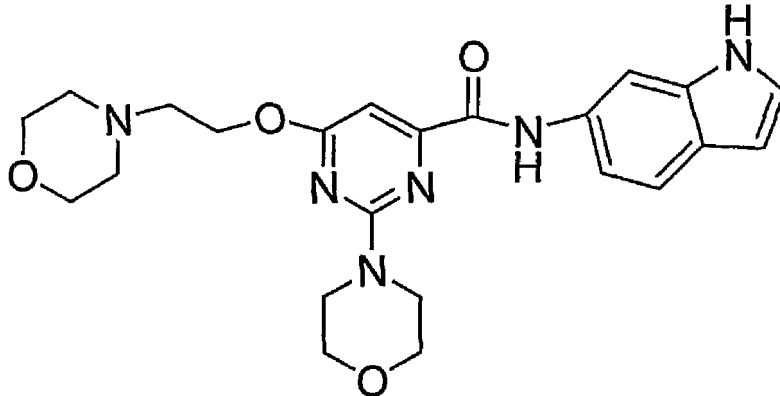
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0397】

化合物275

【化290】



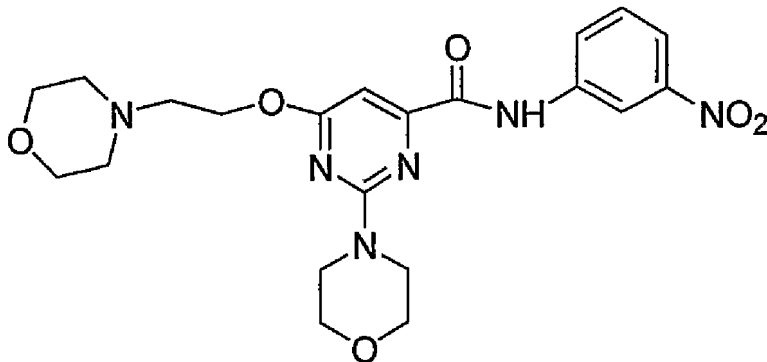
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-6-イル)-アミド

【0398】

化合物276

【化291】



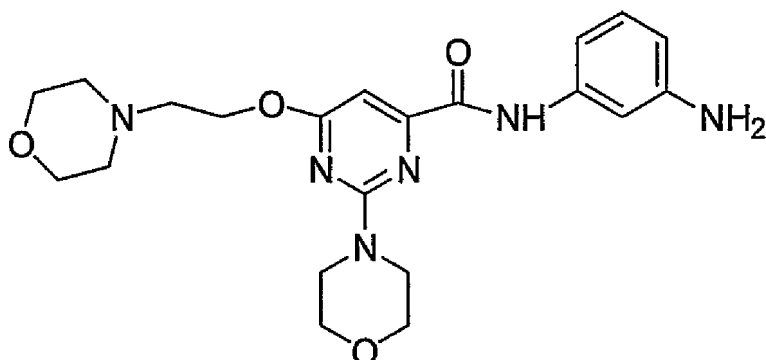
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド

【0399】

化合物277

【化292】

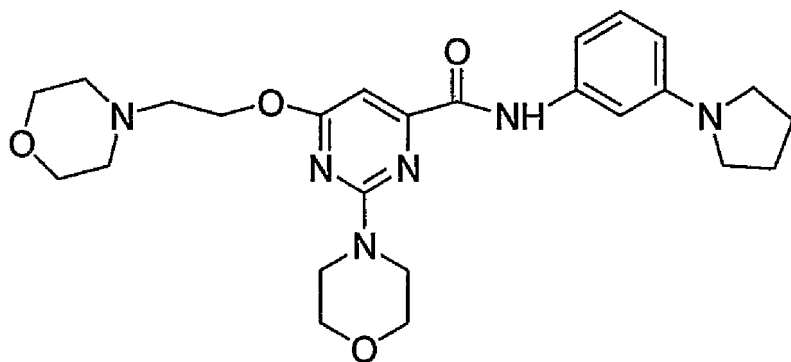


40

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン

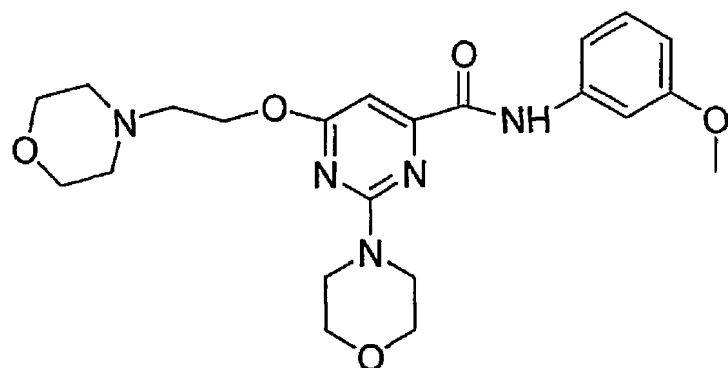
50

【化 2 9 3】



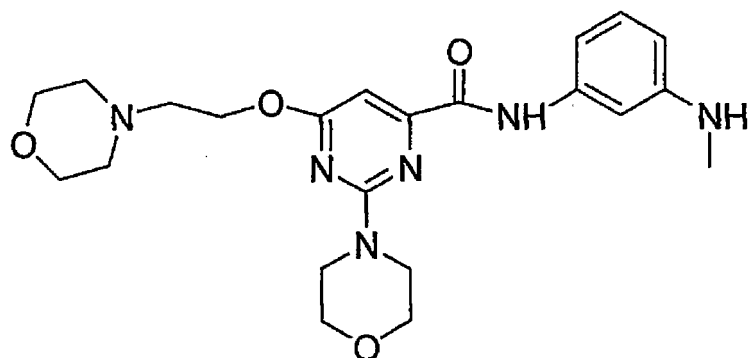
20

【化 2 9 4】



30

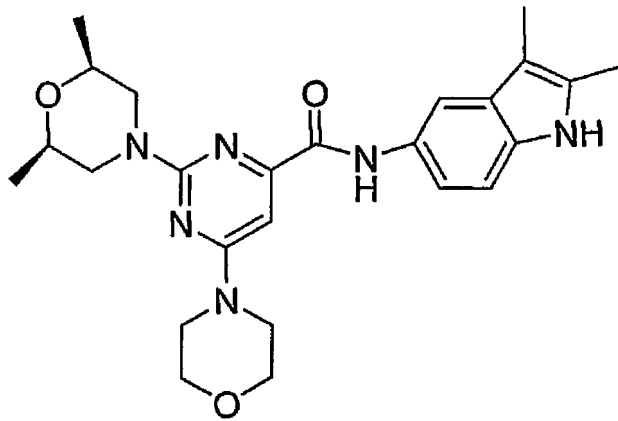
【化 2 9 5】



40

化合物 281

【化 2 9 6】

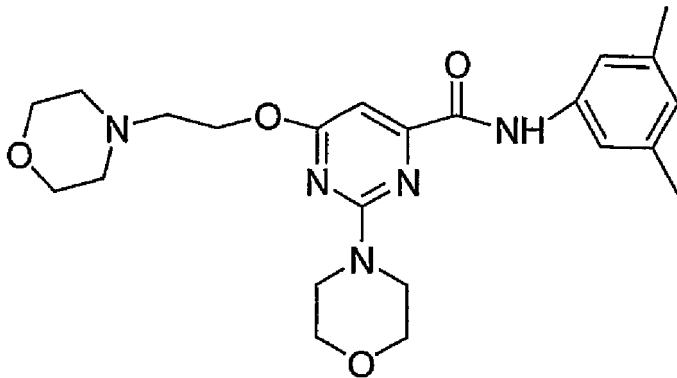


10

2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリ
ミジン - 4 - カルボン酸 (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド
【 0 4 0 4 】

化合物 2 8 2

【化 2 9 7】



20

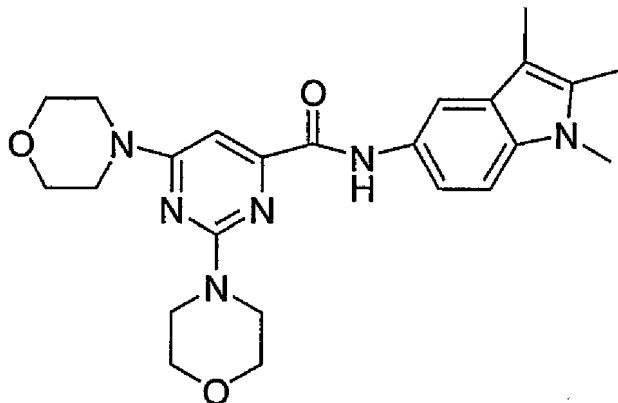
2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジ
ン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アミド

30

【 0 4 0 5 】

化合物 2 8 3

【化 2 9 8】



40

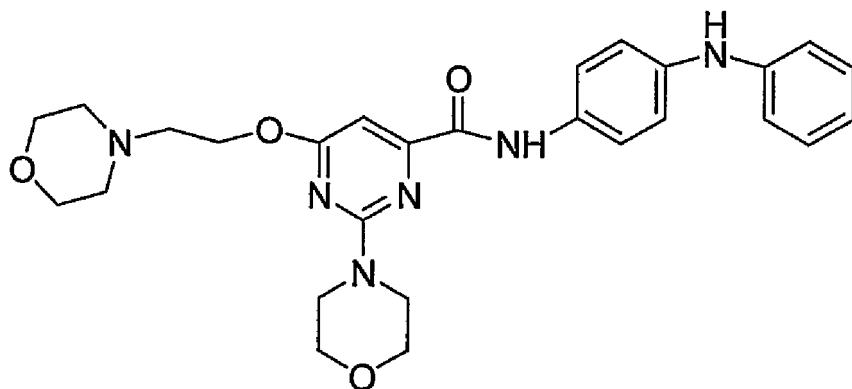
2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 , 2 , 3 - トリ
メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - アミド

【 0 4 0 6 】

化合物 2 8 4

50

【化 2 9 9】



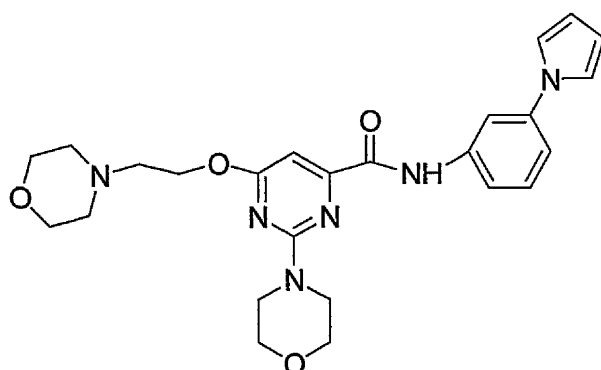
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-フェニルアミノ-フェニル)-アミド

【0407】

化合物 285

【化 3 0 0】



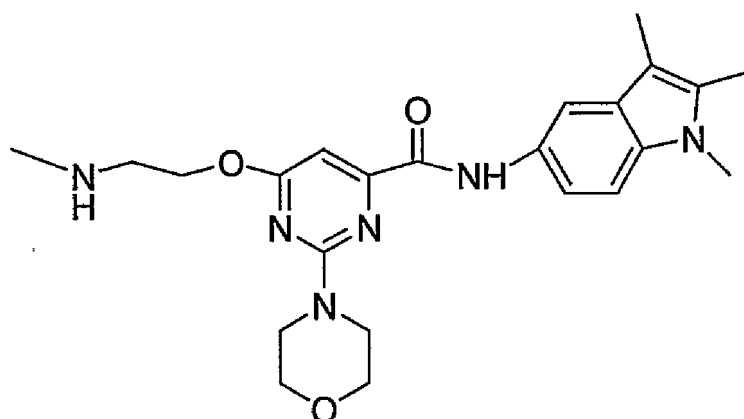
20

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-1-イル-フェニル)-アミド

【0408】

化合物 286

【化 3 0 1】



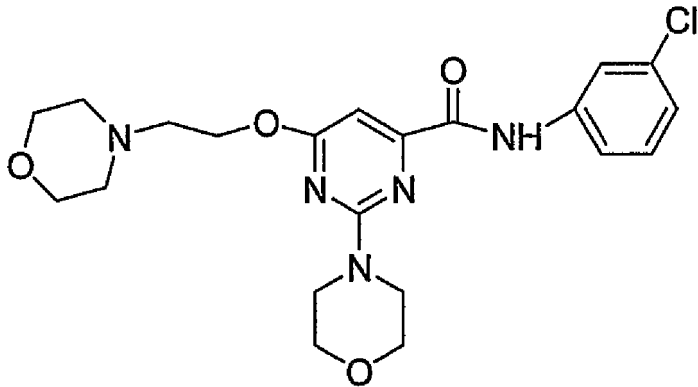
40

6-(2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0409】

化合物 287

【化 3 0 2】



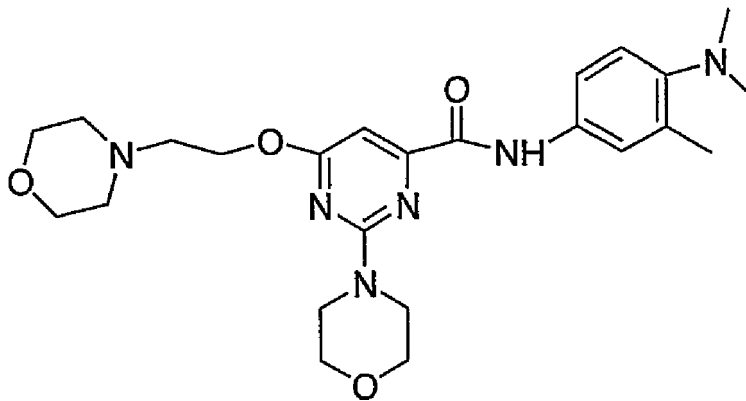
10

2-モルホリン-4-イル-6-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-クロロフェニル)-アミド

【0 4 1 0】

化合物 2 8 8

【化 3 0 3】



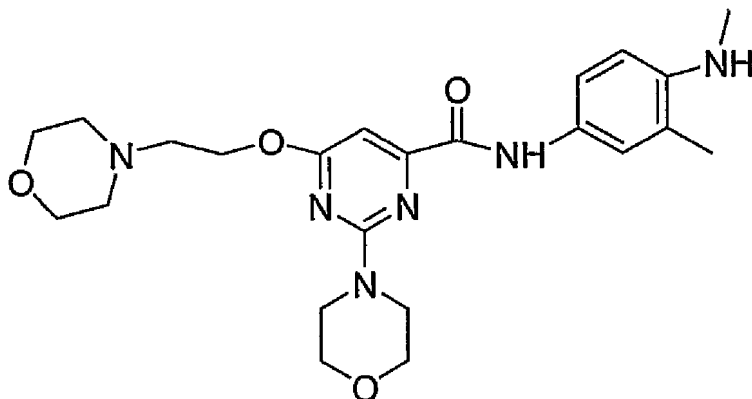
20

2-モルホリン-4-イル-6-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-3-メチルフェニル)-アミド

【0 4 1 1】

化合物 2 8 9

【化 3 0 4】



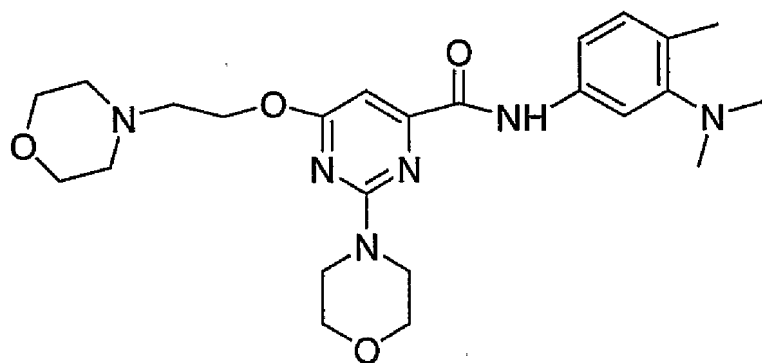
40

2-モルホリン-4-イル-6-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-4-メチルアミノフェニル)-アミド

【0 4 1 2】

化合物 2 9 0

【化 3 0 5】



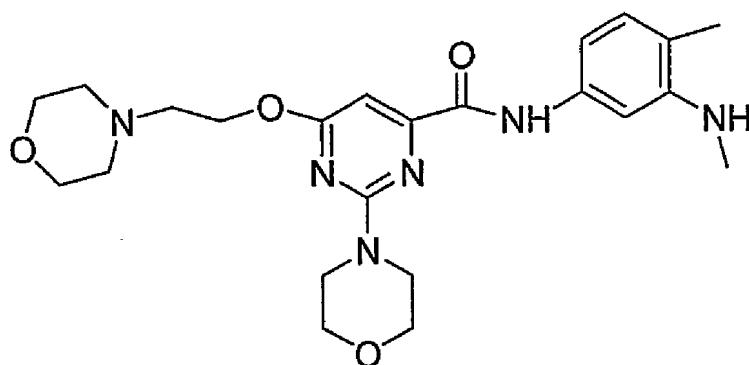
10

2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（3-ジメチルアミノ-4-メチル-フェニル）-アミド

【0 4 1 3】

化合物 2 9 1

【化 3 0 6】



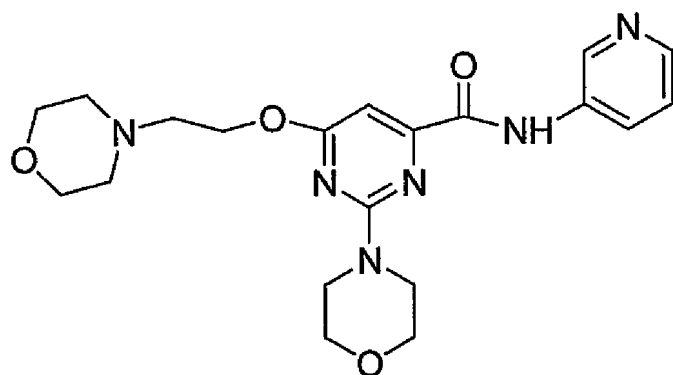
20

2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（4-メチル-3-メチルアミノ-フェニル）-アミド

【0 4 1 4】

化合物 2 9 2

【化 3 0 7】



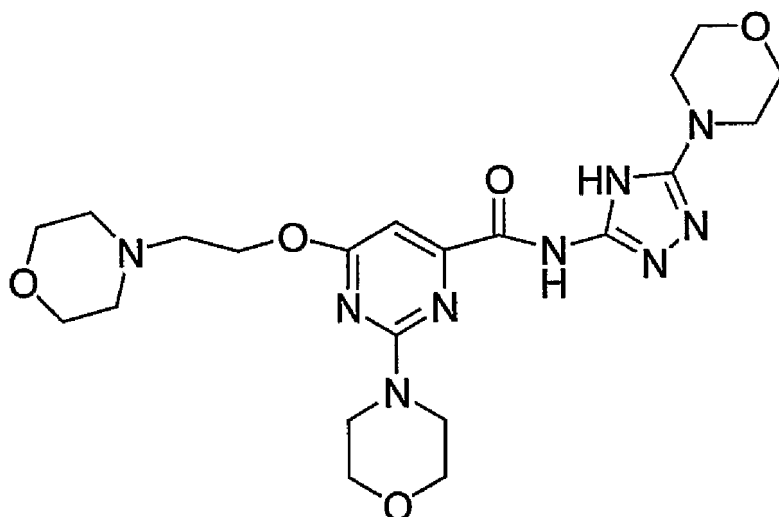
40

2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド

【0 4 1 5】

化合物 2 9 3

【化 3 0 8】



10

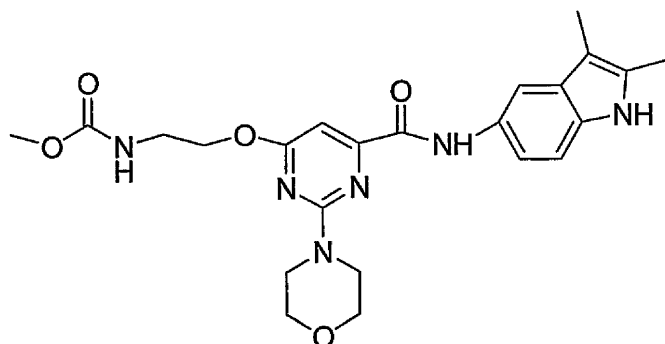
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-モルホリン-4-イル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アミド

【0416】

化合物 294

20

【化 3 0 9】



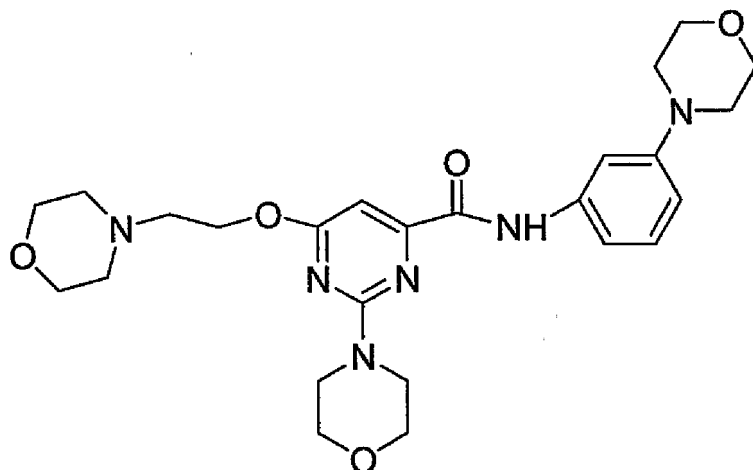
30

{2-[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

【0417】

化合物 295

【化 3 1 0】



40

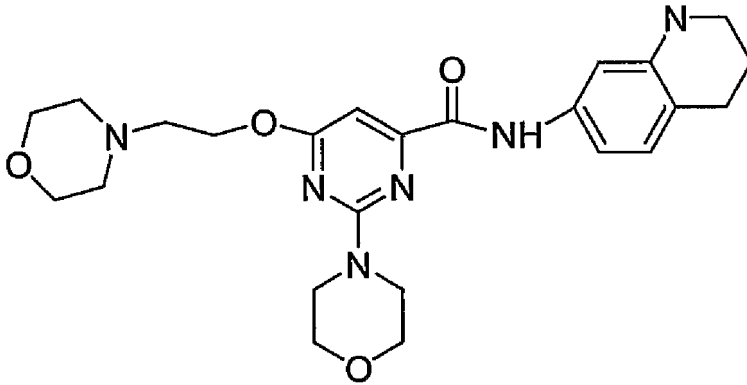
50

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド

【0418】

化合物 296

【化311】



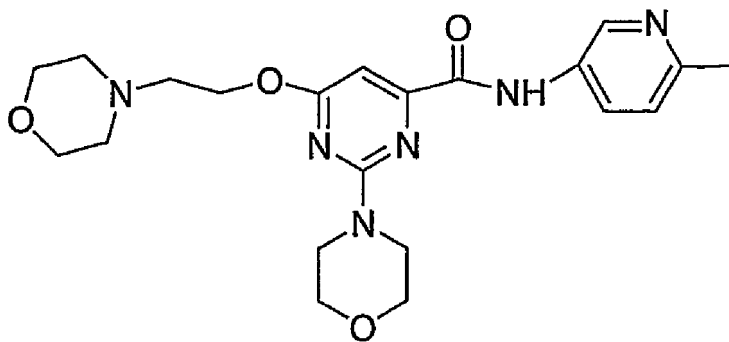
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド

【0419】

化合物 297

【化312】



20

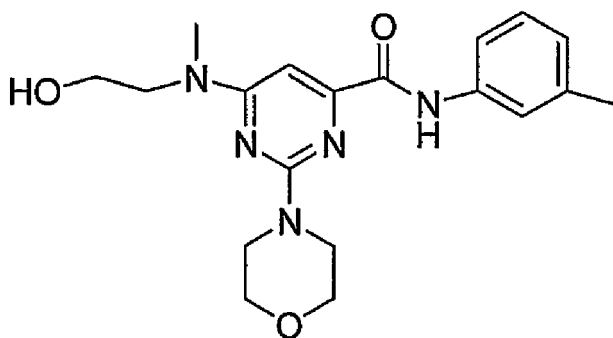
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-メチルピリジン-3-イル)-アミド

【0420】

化合物 298

【化313】



40

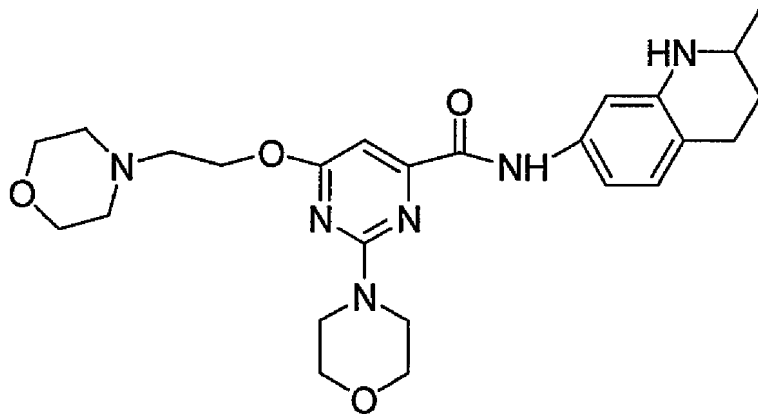
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド

【0421】

化合物 299

50

【化 3 1 4】



10

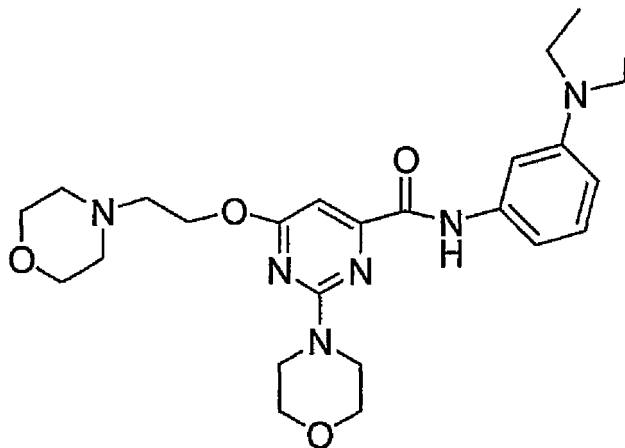
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド

【0 4 2 2】

化合物 3 0 0

【化 3 1 5】

20



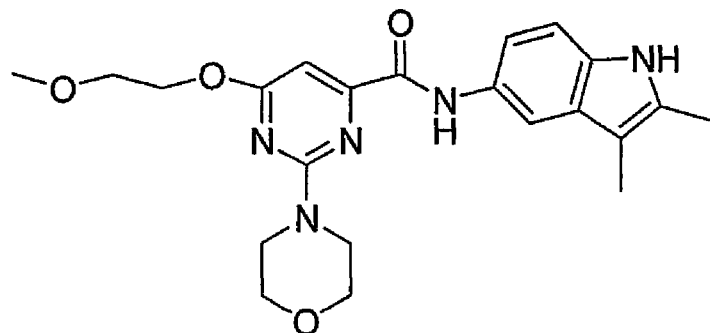
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノフェニル)-アミド

【0 4 2 3】

化合物 3 0 1

【化 3 1 6】



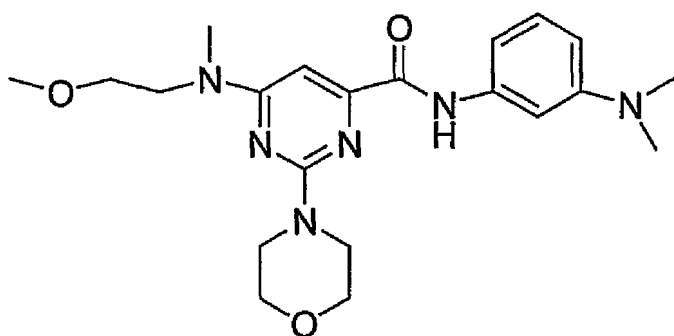
40

6-(2-メトキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0 4 2 4】

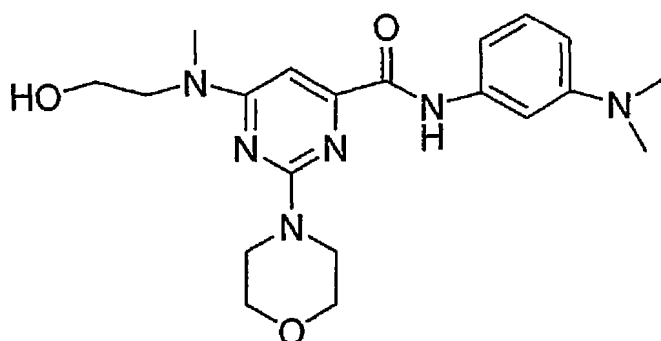
50

化合物 302
【化 317】



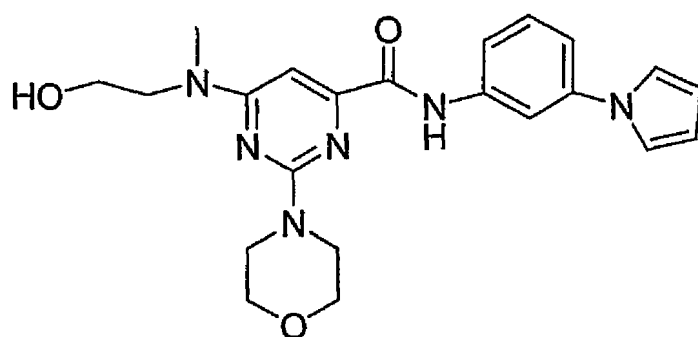
10

6-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピ
リミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノフェニル)-アミド
【0425】
化合物 303
【化 318】



20

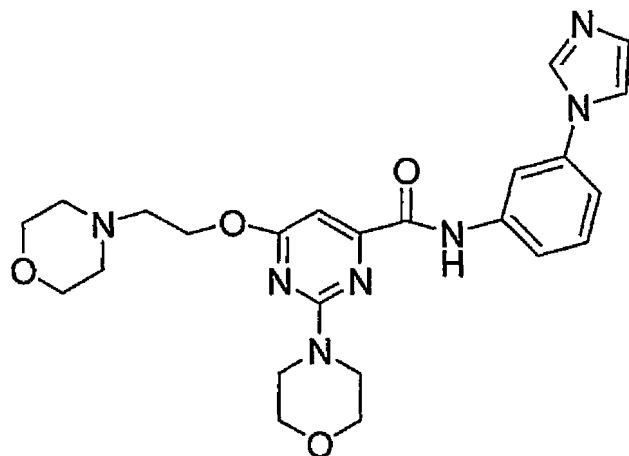
6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-
ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノフェニル)-アミド
【0426】
化合物 304
【化 319】



40

6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-
ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-1-イルフェニル)-アミド
【0427】
化合物 305

【化 3 2 0】



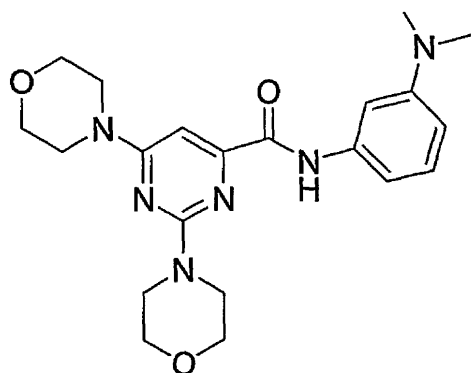
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド

【0 4 2 8】

化合物 3 0 6

【化 3 2 1】



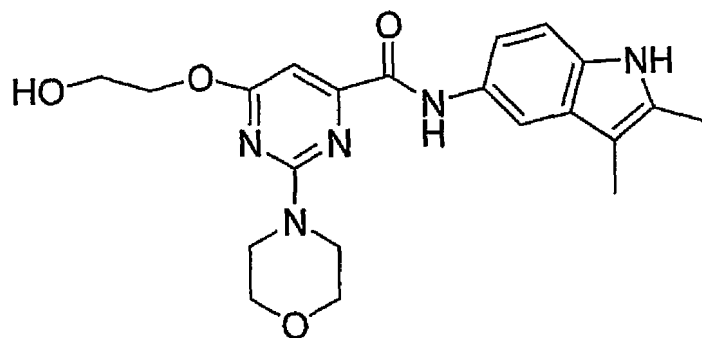
20

2,6-ジモルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド

【0 4 2 9】

化合物 3 0 7

【化 3 2 2】



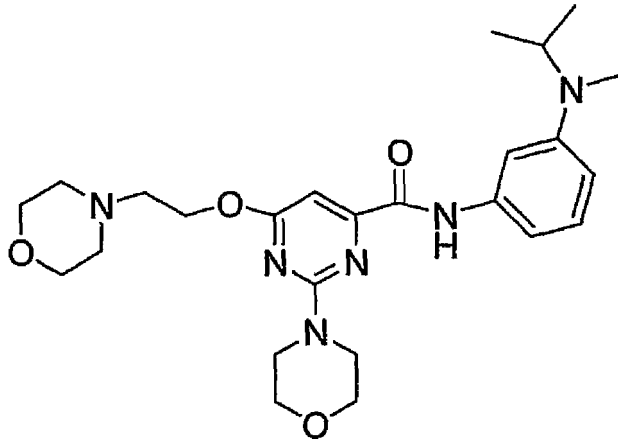
40

6-(2-ヒドロキシーエトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0 4 3 0】

化合物 3 0 8

【化 3 2 3】



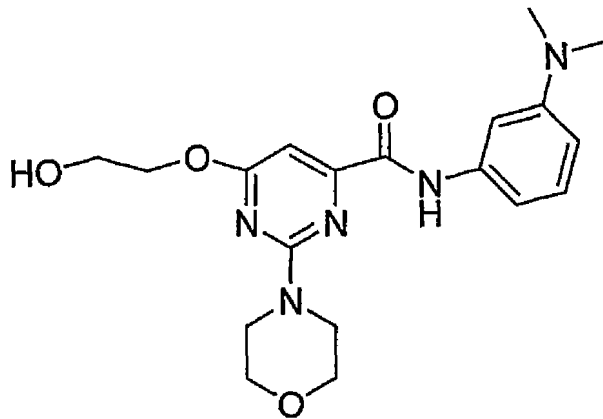
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 [3-(イソプロピル-メチル-アミノ)-フェニル]-アミド

【0 4 3 1】

化合物 3 0 9

【化 3 2 4】



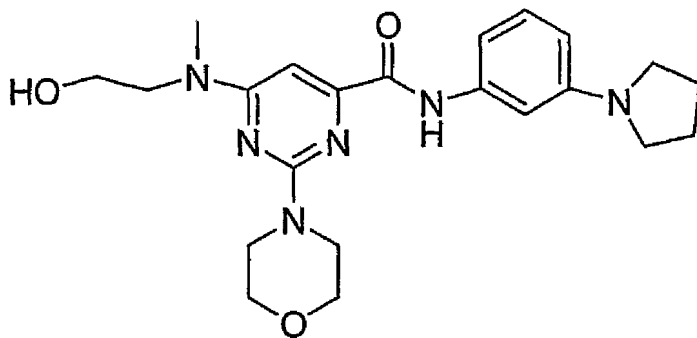
20

6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド

【0 4 3 2】

化合物 3 1 0

【化 3 2 5】



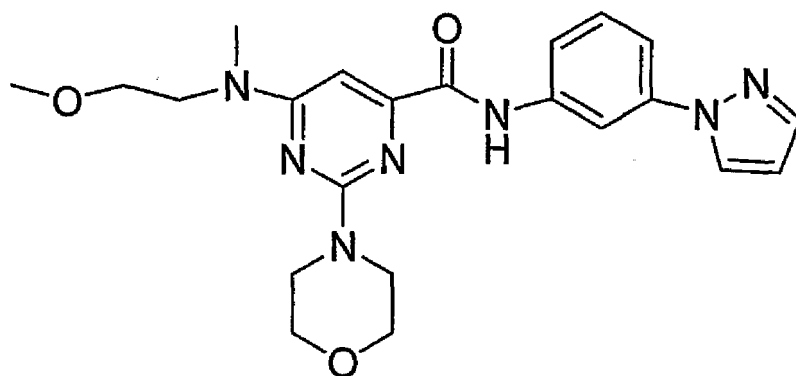
40

6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-アミド

【0 4 3 3】

化合物 3 1 1

【化 3 2 6】



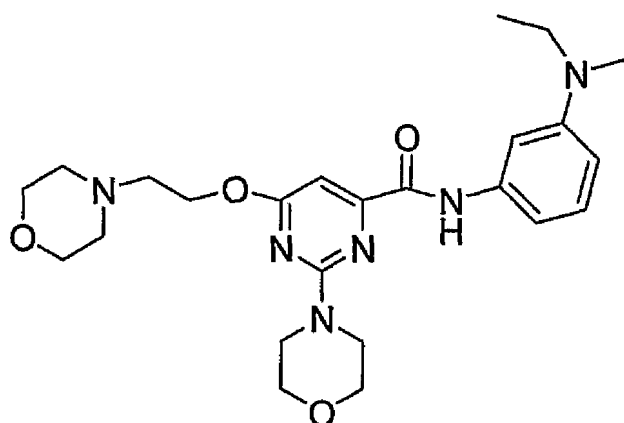
10

6-[(2-メトキシエチル)ーメチルーアミノ]ー2-モルホリンー4-イルーピ
リミジンー4-カルボン酸(3-ピラゾールー1-イルーフェニル)ーアミド

【0 4 3 4】

化合物 3 1 2

【化 3 2 7】



20

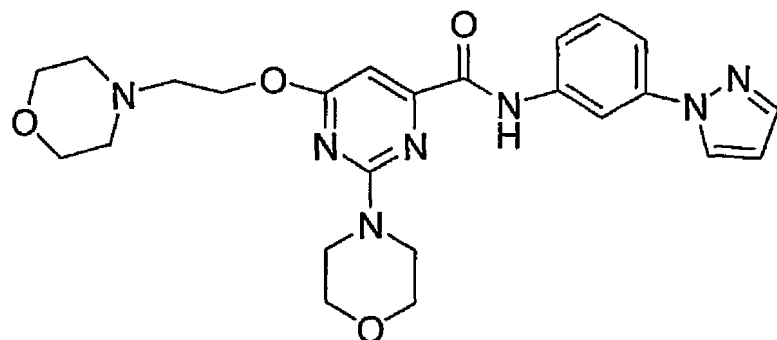
2-モルホリンー4-イルー6-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジ
ンー4-カルボン酸[3-(エチルーメチルーアミノ)ーフェニル]ーアミド

30

【0 4 3 5】

化合物 3 1 3

【化 3 2 8】



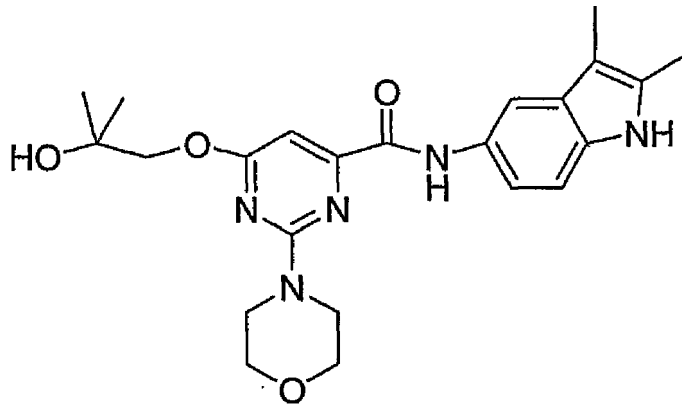
40

2-モルホリンー4-イルー6-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーピリミジ
ンー4-カルボン酸(3-ピラゾールー1-イルーフェニル)ーアミド

【0 4 3 6】

化合物 3 1 4

【化 3 2 9】

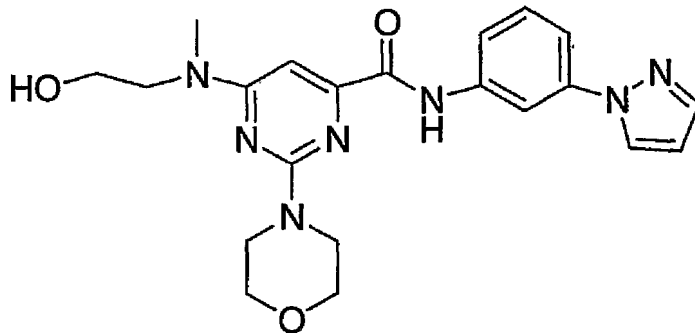


10

6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド
【0437】

化合物 315

【化 3 3 0】

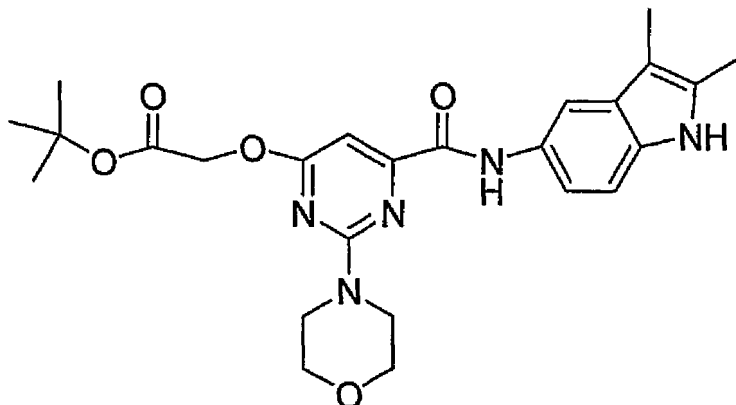


20

6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド
【0438】

化合物 316

【化 3 3 1】

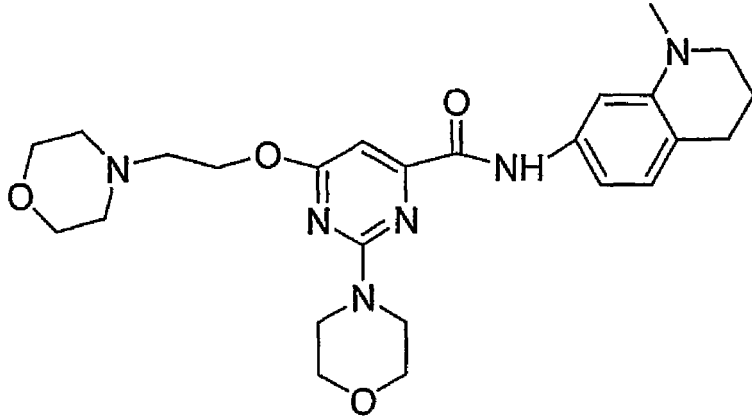


40

[6-((2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエステル
【0439】

化合物 317

【化 3 3 2】



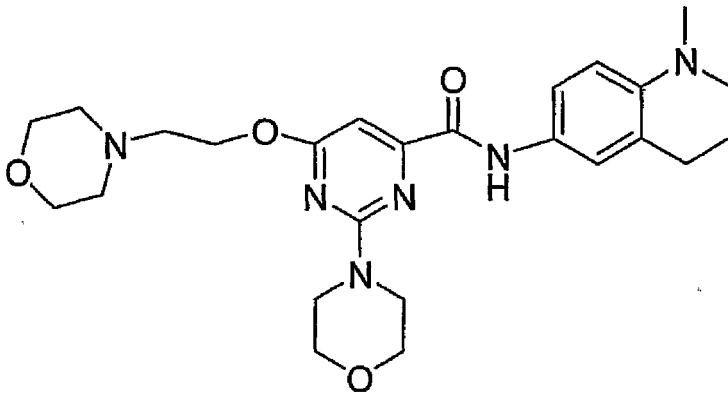
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド

【0440】

化合物 318

【化 3 3 3】



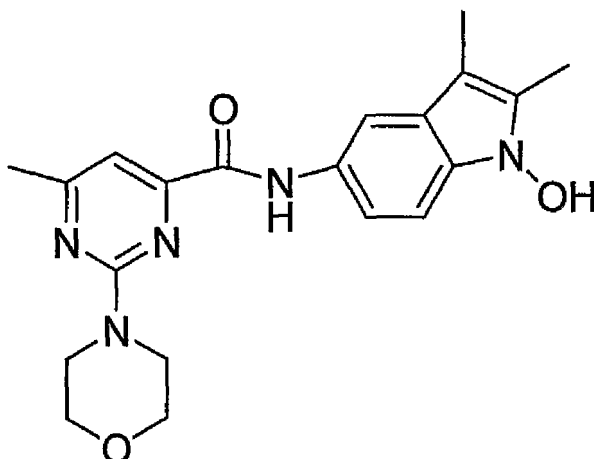
20

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-アミド

【0441】

化合物 319

【化 3 3 4】



30

40

6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1-ヒドロキ

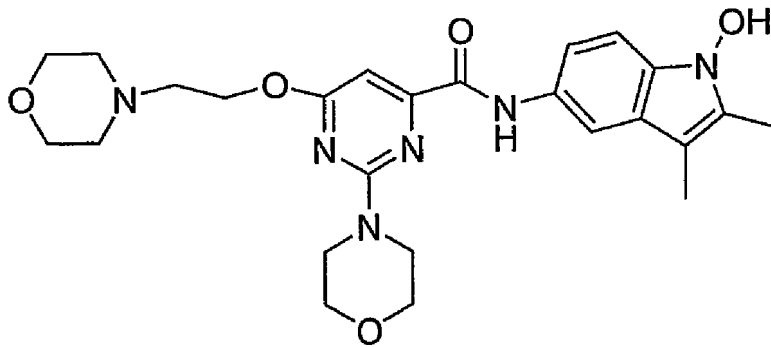
50

シ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0442】

化合物 320

【化335】



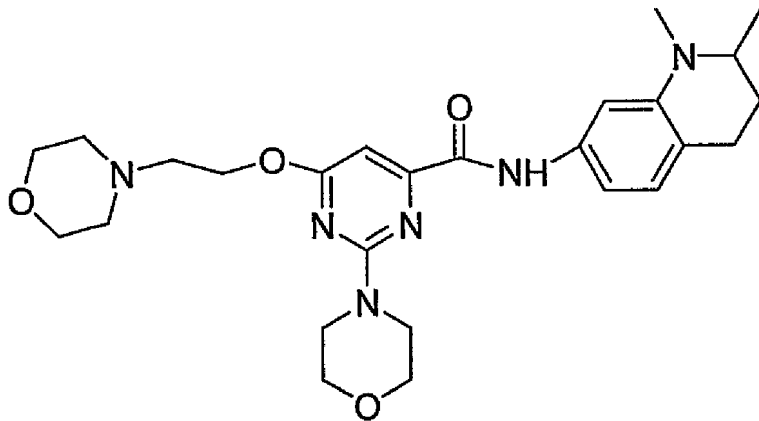
10

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド

【0443】

化合物 321

【化336】



20

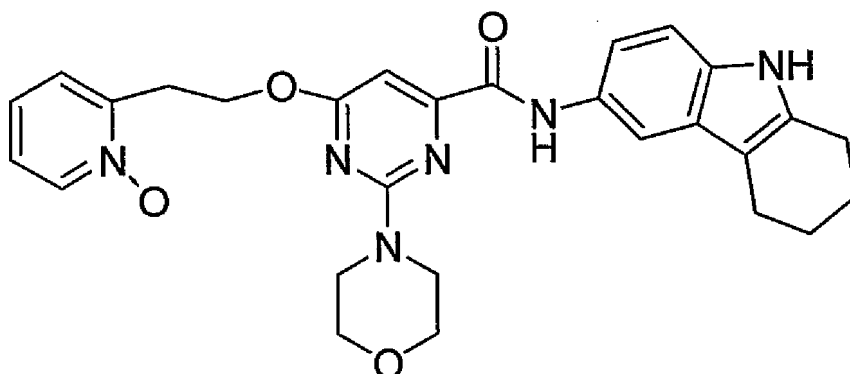
30

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド

【0444】

化合物 322

【化337】



40

2-モルホリン-4-イル-6-[2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エトキシ]

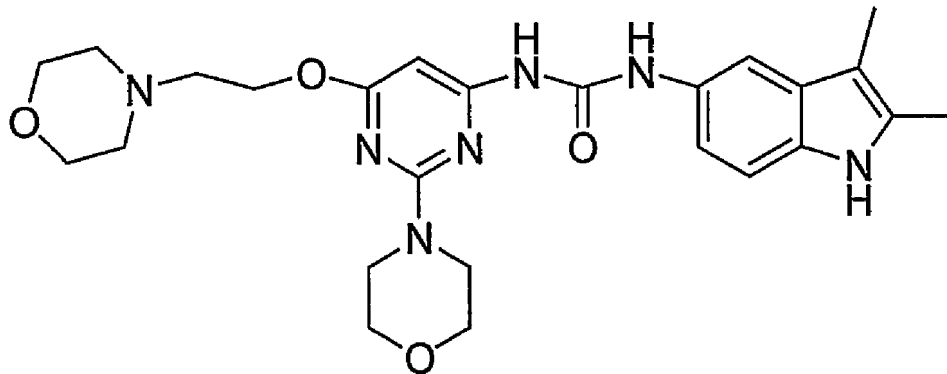
50

シ] - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - アミド

【0445】

化合物 323

【化338】



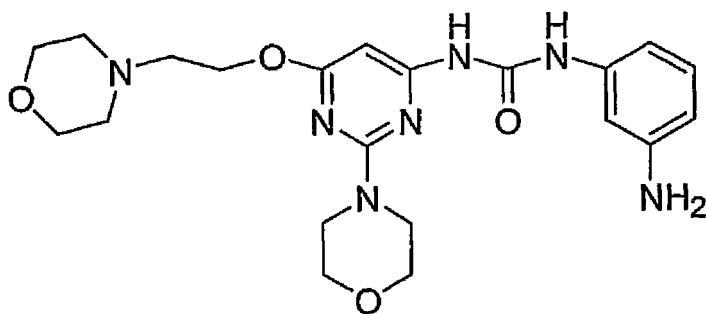
10

1 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【0446】

化合物 324

【化339】



20

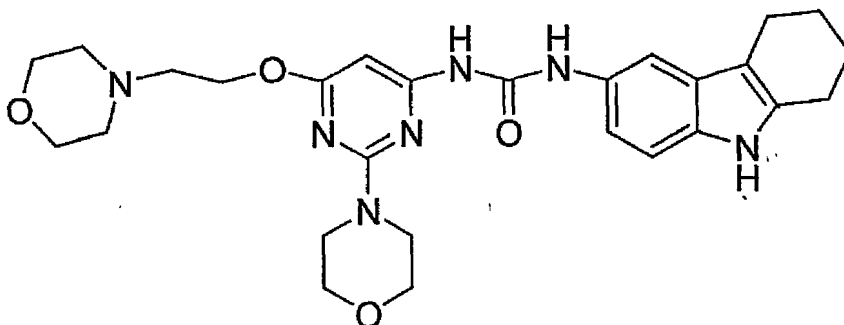
30

1 - (3 - アミノ - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【0447】

化合物 325

【化340】



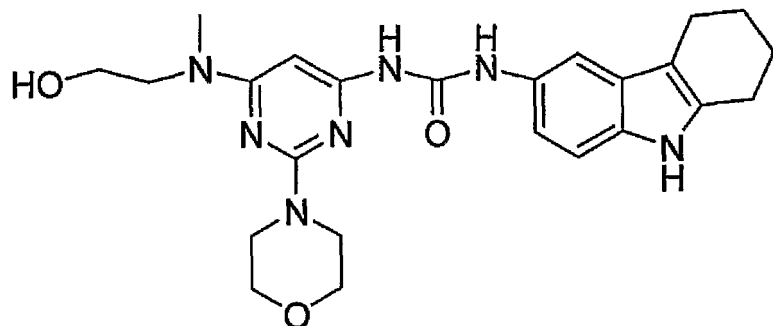
40

1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - 尿素

【0448】

化合物 326

【化 3 4 1】



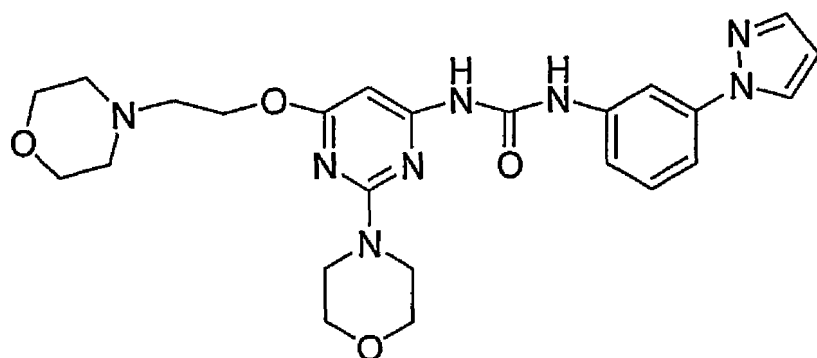
10

1 - { 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル } - 3 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 3 - イル) - 尿素

【 0 4 4 9 】

化合物 3 2 7

【化 3 4 2】



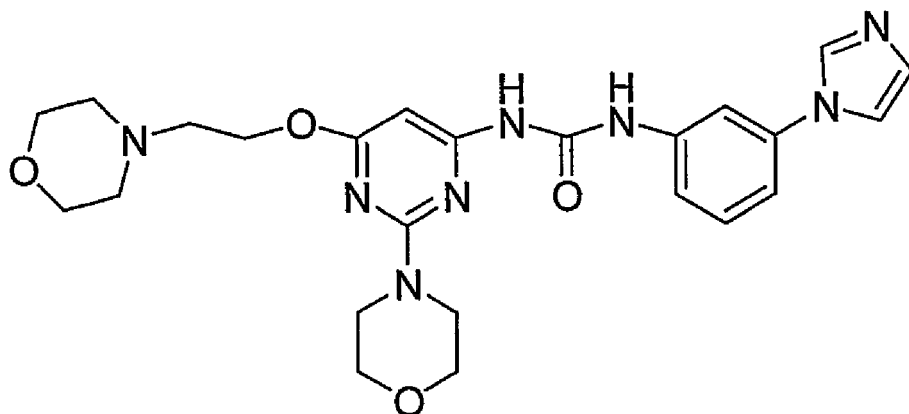
20

1 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (3 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 尿素

【 0 4 5 0 】

化合物 3 2 8

【化 3 4 3】



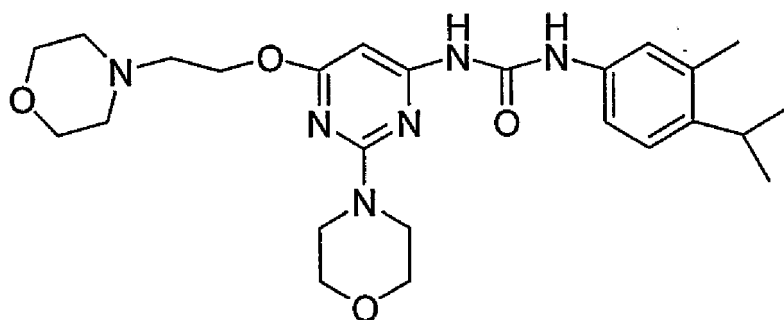
40

1 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 3 - [2 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - 尿素

【 0 4 5 1 】

化合物 3 2 9

【化 3 4 4】



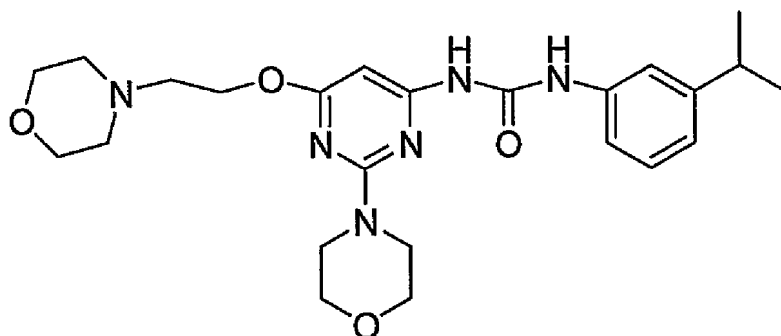
10

1-(4-イソプロピル-3-メチル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 4 5 2】

化合物 3 3 0

【化 3 4 5】



20

1-(3-イソプロピル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素

【0 4 5 3】

本発明の複素環式化合物は、化合物それ自体を含み、適切なものであれば、それらの塩及びプロドラッグをも含む。例えば、このような塩は、化合物上の正に荷電した置換基（例えば、アミノ基）とアニオンとで形成されうる。適切なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、及び酢酸イオンを含むが、これらに限定されるものではない。同様に、化合物上の負に荷電した置換基（例えば、カルボン酸基）は、カチオンと塩を形成しうる。適切なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオン等のアンモニウムカチオンを含むが、これらに限定されるものではない。プロドラッグの例としては、被験体に投与した場合、*in vivo*で、上記の複素環式化合物を供給できる、エステル及び他の薬学的に許容しうる誘導体を含む（Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs"を参照）。

30

40

【0 4 5 4】

更に、本発明の複素環式化合物の一部は、一若しくは二以上の二重結合、又は一若しくは二以上の不斉中心を有する。そのような化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、及びシス若しくはトランス、又はE-若しくはZ-の二重結合の異性体の形態として存在しうる。これらの化合物のそのような異性体の形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。本発明の化合物は、複数の互変的な形態でも表されることができ、そのような場合、本発明は、明らかに、本明細書に記載される化合物の全ての互変的な形態を含む（例えば、環系のアルキル化

50

は、複数の部位をアルキル化しうるものであるが、本発明は、明らかに、そのような反応生成物の全てを含む）。そのような化合物のこれら異性体形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。本明細書に記載する化合物の結晶形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。

【0455】

本発明の範囲内には、有効量の、一若しくは二以上の本発明の複素環式化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグと、及び薬学的に許容しうる担体と、を含有する医薬組成物も含まれる。本明細書に記載される化合物は、例えば、炎症性疾患、免疫性疾患、神経疾患、及び骨量減少疾病等、IL-12産生に関連した任意の疾患の治療及び予防に有用である。

10

【0456】

本発明の化合物は、IL-12の産生を阻害する上で特に有用であり、及び／又はIL-12の産生及び／又はTH1リンパ球の増殖を刺激し及び／又はさもなくば増大させる、例えばIL-23及びIL-27等のサイトカインの産生を阻害する上で特に有用である。従って、一の態様において、本発明は、被験体に有効量の本発明の任意の式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することにより、IL-12の産生を阻害し及び／又はIL-12の産生を刺激し又は促進するサイトカイン（例えば、IL-23及びIL-27）の産生を阻害する方法を提供する。

【0457】

別の態様において、本発明は、その治療を必要とする被験体に、有効量の本発明の任意の式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することを含む、インターロイキン12の産生に関連した疾患の治療方法を提供する。一の態様において、当該疾患は、多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、免疫介在性糖尿病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、関節炎、全身性エリトマトーデス、強皮症、分類不能型免疫不全症（CVID）、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病からなる群より選択され、より好ましくは関節リウマチ、敗血症、クローン病、多発性硬化症、乾癬、又は免疫介在性糖尿病である。

20

30

【0458】

「炎症性疾患」という用語は、IL-12産生を原因し、IL-12産生により悪化し、又はIL-2産生が介在する、任意の炎症性の疾病、疾患、又は状態を含む。そのような炎症性疾患としては、喘息、成人呼吸窮迫症候群、全身性エリトマトーデス、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病、自己免疫性関節炎（関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎を含む）、炎症性肺症候群、尋常性天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性髄膜炎、重症筋無力症、自己免疫性甲状腺炎、皮膚炎（アトピー性皮膚炎及び湿疹性皮膚炎を含む）、乾癬、シェーグレン症候群（シェーグレン症候群による乾性角結膜炎）、円形脱毛症、節足動物による咬傷による反応に起因するアレルギー反応、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、皮膚エリトマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎、薬疹（スティーブンス・ジョンソン症候群等）、ハンセン病境界反応、癩性結節性紅斑、自己免疫性ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、再生不良性貧血、赤芽球癆、特発性血小板減少症、多発性軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、慢性活動性肝炎、バセドウ病眼症、原発性胆汁性肝硬変、後部ブドウ膜炎及び間質性肺線維症を含んでいてもよいが、これらに限定されるものではない。

40

【0459】

50

「炎症性疾患」は、明らかに、急性炎症性疾患を含む。急性炎症性疾患の例としては、移植片対宿主病、移植片拒絶、敗血症性ショック、内毒素血症、ライム関節炎、感染性髄膜炎（例えば、ウイルス性のもの、細菌性のもの、ライム疾病関連のもの）、喘息の急性エピソード、及び自己免疫疾患の急性エピソードを含む。

【0460】

「炎症性疾患」は、明らかに、慢性炎症性疾患を含む。慢性炎症性疾患の限定されない例は、喘息、風疹性関節炎、及び慢性自己免疫疾患（例えば、全身性エリトマトーデス、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、多発性硬化症、及び関節リウマチ）を含む。

【0461】

「免疫性疾患」という用語は、IL-12産生を原因とし、IL-12産生により悪化し、又はIL-12が介在する任意の免疫性の疾病、疾患、又は状態を含む。そのような免疫性疾患としては、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性発症若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、胃潰瘍、血清反応陰性関節症、骨関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリトマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、特発性肺線維症、全身性血管炎／ヴェーゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、精巣炎／切断精管再生術、アレルギー性／アトピー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎、移植片、移植臓器拒絶反応、移植片対宿主病、全身性炎症反応症候群、敗血症症候群、グラム陽性菌敗血症、グラム陰性菌敗血症、培養陰性敗血症、真菌性敗血症、好中球減少性発熱、尿路性敗血症、髄膜炎菌血症、外傷／出血、やけど、電離放射線の暴露、急性膵炎、成人呼吸窮迫症候群、関節リウマチ、アルコール性肝炎、慢性炎症性病変、サルコイドーシス、クローン病、鎌状赤血球貧血、糖尿病、ネフローゼ、アトピー性疾患、過敏性反応、アレルギー性鼻炎、枯草熱、通年性鼻炎、結膜炎、子宮内膜症、喘息、じんま疹、全身性のアナフィラキシー、皮膚炎、悪性貧血、溶血性疾患、血小板減少症、任意の器官又は組織の移植片拒絶、移植腎拒絶反応、移植心臓拒絶反応、移植肝拒絶反応、移植膵臓拒絶反応、移植肺拒絶反応、移植骨髄（B M I）拒絶反応、移植同種皮膚拒絶反応、移植軟骨拒絶反応、移植骨片拒絶反応、移植小腸拒絶反応、移植胎児性胸腺拒絶反応、移植副甲状腺拒絶反応、任意の器官又は組織の異種移植片に対する拒絶反応、同種移植片に対する拒絶反応、アンチ受容体過敏反応、バセドウ病、レイノー病、B型インスリン抵抗性糖尿病、喘息、重症筋無力症、抗体が介在する細胞毒性、I I I型過敏反応、全身性エリトマトーデス、P O E M S症候群（多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌疾患、単クローン性高γグロブリン血症、及び皮膚変化の症候群）、多発ニューロパシー、臓器肥大症、内分泌疾患、単クローン性高γグロブリン血症、皮膚変化の症候群、抗リン脂質症候群、天疱瘡、強皮症、混合性結合組織疾患、特発性アジソン病、糖尿病、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、白斑、血管炎、心筋梗塞後症候群、I V型過敏症、接触皮膚炎、過敏性肺炎、同種移植片拒絶反応、細胞内寄生体に起因する肉芽腫、薬物過敏、代謝性／特発性、ウィルソン病、ヘマクロマトーシス、α-1-アンチトリプシン欠損症、糖尿病性網膜症、橋本病、骨粗鬆症、視床下部一下垂体-副腎系の評価、原発性胆汁性肝硬変、甲状腺炎、脳脊髄炎、悪液質、嚢胞性線維症、新生児慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾病（C O P D）、家族性血球貪食リンパ組織球症、皮膚状態、乾癬、脱毛症、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、急性腎不全、血液透析、尿毒症、毒性、子癇前症、o k t 3療法、抗c d 3療法、サイトカイン療法、化学療法、放射線療法（例えば、無力症、貧血、及び悪液質等を含むが、これらに限定されるものではない）、及び慢性サリチル酸中毒等を含んでいてもよいが、これらに限定されるものではない。例えば、それぞれ、参照により全体が本明細書の一部をなすthe Merck Manual, 12th-17th Editions, Merck & Company, Rahway, N. J. (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999)、Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., eds., Second Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (1998, 200

10

20

30

40

50

0)を参照されたい。

【0462】

「神経疾患」という用語は、IL-12産生を原因とし、IL-12産生により悪化し、又はIL-12産生を介在する、任意の神経疾病、疾患、又は状態を含む。そのような神経疾患としては、神経変性病、多発性硬化症、片頭痛、エイズによる認知症、例えば多発性硬化症及び急性横断性脊髄炎等の脱髄疾患；例えば皮質脊髄系の病変等の錐体外路疾患及び小脳疾患；基底核疾患又は小脳疾患；例えばハンチントン舞踏病及び老年性舞踏病等の運動過多性の運動疾患；例えばCNSのドーパミン受容体を遮断する薬物により誘導される疾患等の薬剤性の運動疾患；例えばパーキンソン病等の運動減少性の運動疾患；進行性核上性麻痺；小脳の構造的疾患；例えば脊髄性運動失調症、フリードライヒ運動失調症、小脳皮質変性症、及び多系統変性症（メンゼル、デジュリントーマス、シャイドレーガー、及びマシャドージョセフ）等の脊髄小脳変性症；全身性疾患（レフサム病、無βリポ蛋白血症、運動失調症、毛細血管拡張症、及びミトコンドリア性の多系統異常）；例えば多発性硬化症及び急性横断性脊髄炎等の脱髄性コア病；例えば神経原性筋萎縮（例えば筋萎縮性側索硬化症、乳児脊髄性筋萎縮症、及び若年性脊髄性筋萎縮症等の前角細胞変性）等の運動単位の疾患；アルツハイマー病；中年期のダウン症候群；びまん性レヴィ小体病；レヴィ小体型の老年性認知症；ウェルニッケ・コルサコフ症候群；慢性アルコール依存症；クロイツフェルト・ヤコブ病；亜急性硬化性全脳炎、ハラーフォルデン・シュパッツ病；並びに拳闘家認知症等を含んでいてもよいが、これらに限定されるものではない。このような方法は、必要に応じて、有効量の、少なくとも一種のTNF抗体、又は特定の部分若しくは変異型を含有する組成物又は医薬組成物を、そのような調節、処置、又は治療を必要とする細胞、組織、器官、動物、又は患者に投与することを含んでいてもよい。例えば、the Merck Manual, 16, Edition, Merck & Company, Rahway, N. J. (1992)を参照されたい。

【0463】

これら定義が重複する場合、当該疾病、状態、又は疾患は、上述したIL-12産生関連疾患のクラスのいずれものメンバーであると考えられる。

【0464】

更に別の態様において、本発明は、IL-12産生と関連した疾患（例えば、関節リウマチ、敗血症、クローン病、多発性硬化症、乾癬、又はインシュリン依存性糖尿病）を治療するための方法を特色とする。当該方法は、治療を必要とする被験体（例えば、ヒト又は動物）に、有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを投与すること、又は有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有する医薬組成物を投与することを含む。当該方法は、被験体が上述した疾病又は疾患の治療を必要とするということを特定するステップをも含んでいてもよい。当該特定は、被験体又は医療従事者の判断であってもよく、主観的（例えば、見解）又は客観的（例えば、検査若しくは診断方法により測定可能なもの）であってもよい。

【0465】

一の態様において、本発明は、例えば歯周病、良性骨疾患（例えば、骨粗鬆症、骨のパジェット病、骨形成不全症、線維性骨異形性症、及び原発性副甲状腺機能亢進症）、エストロゲン欠乏症、炎症性骨量減少症、骨悪性腫瘍、関節炎、大理石骨病、並びに所定の癌関連疾患（例えば、悪性高カルシウム血症（HCM）、多発性骨髄腫の溶骨性骨病変、乳癌の溶骨性骨転移、及び他の転移性癌）等の過剰な骨量減少に関連した疾患を治療又は予防する方法を特色とする。当該方法は、治療又は予防を必要とする被験体（例えば、ヒト又は動物）に、有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを投与すること、又は有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有する医薬組成物を投与することを含む。当

該方法は、被験体が上述した疾病又は疾患の治療を必要とするということ特定するステップをも含んでいてもよい。当該特定は、被験体又は医療従事者の判断であってもよく、主観的（例えば、見解）又は客観的（例えば、検査若しくは診断方法により測定可能なもの）であってもよい。

【0466】

別の態様において、本発明は、*in vitro*又は*in vivo*で破骨細胞の形成を阻害する方法を特色とする。当該方法は、プレ破骨細胞（例えば、分化及び／又は融合により破骨細胞を形成可能な細胞）と、有効量の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグとを接触させること、又は有効量の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有する医薬組成物とを接触させることを含む。

10

【0467】

更なる態様において、本発明は、その治療又は予防を必要とする被験体において、破骨細胞による過剰な骨吸収に関連した疾患を治療又は予防する方法を特色とする。当該方法は、治療又は予防を必要とする被験体（例えば、ヒト又は動物）に、有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを投与すること、又は有効量の一若しくは二以上の式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、若しくはプロドラッグを有する医薬組成物を投与することを含む。当該方法は、被験体が上述した疾病又は疾患の治療を必要とするということ特定するステップをも含んでいてもよい。当該特定は、被験体又は医療従事者の判断であってもよく、主観的（例えば、見解）又は客観的（例えば、検査若しくは診断方法により測定可能なもの）であってもよい。

20

【0468】

IL-12の機能は、T細胞及びNK細胞からのINF- γ 発現の誘導であり、これがT_H1型Tリンパ球の発現を促進するため、本発明の化合物は、T_H1細胞の産生の阻害に使用することができる。従って、別の態様において、本発明は、被験体に有効量の本明細書のいずれかの式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することによって、被験体におけるT_H1細胞の産生及び／又は発達を阻害する方法を特色とする。

【0469】

別の態様において、本発明は、被験体に治療上有効な量の、本明細書のいずれかの式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することを含む、IL-12過剰産生に関連した疾患の治療方法を提供する。IL-12過剰産生に関連した疾患は、多発性硬化症、敗血症、重症筋無力症、自己免疫性神経障害、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、間質性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、心筋炎、甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型又は免疫介在性糖尿病、バセドウ病、橋本病、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、脊椎関節症、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、並びに移植片対宿主病を含むが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0470】

別の態様において、本発明は、被験体においてIL-12の産生を阻害し、及び／又はIL-12の産生を刺激若しくは促進するサイトカイン（例えば、IL-23及びIL-27）の産生を阻害する方法を提供する。当該方法は、本願の任意の式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを被験体に投与することを含む。

【0471】

50

機序は未だ解明されていないが、本発明の化合物は、破骨細胞の形成を阻害することが見出されている（その教示の全てが参照により本明細書の一部をなす、WO 2005/000404として公開された、2004年5月28日出願の本出願人によるPCT出願US 04/17064号を参照）。破骨細胞は、骨の分解と吸収に関与し、骨内に存在する特徴的な多核細胞である。これらの細胞は、この機能を発揮できることが知られている、体内の唯一の細胞である。この破骨細胞の形成及び活性の調節は、部分的に解明されているのみであるが、破骨細胞による過剰な骨吸収は、過剰な骨量減少に関連した多数のヒト疾病における病変の原因となる。従って、一の態様において、本発明はその治療又は予防を必要とする被験体に、治療上有効な量の本明細書のいずれかの式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することを含む、過剰な骨量減少に関連した疾患を治療又は予防する方法を提供する。過剰な骨量減少に関連した疾患としては、歯周病、良性骨疾患、骨粗鬆症、骨のパジェット病、骨形成不全症、線維性骨異形性症、原発性副甲状腺機能亢進症、エストロゲン欠乏症、炎症性骨量減少症、骨悪性腫瘍、関節炎、大理石骨病、悪性高カルシウム血症（HCM）、多発性骨髄腫の溶骨性骨病変、乳癌の溶骨性骨転移、及び転移性癌を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0472】

別の態様において、本発明は前破骨細胞と、有効量の本願のいずれかの式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグとを接触させることを含む、*in vitro*又は*in vivo*で破骨細胞形成を阻害する方法を提供する。

20

【0473】

別の態様において、本発明は、被験体に有効量の、本明細書のいずれかの式の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグを投与することを含む、その治療又は予防を必要とする被験体において、破骨細胞による過剰な骨吸収に関連した疾患を治療又は予防する方法を提供する。当該方法は、当該被験体（そのような治療が必要と特定された被験体を含む）に、有効量の本明細書に記載された化合物、又は有効量の本明細書に記載された組成物を投与して、そのような効果を発揮させることを含む。そのような治療が必要な被験体の識別は、被験体又は医療従事者の判断であってもよく、主観的（例えば、見解）又は客観的（例えば、検査若しくは診断方法で測定可能なもの）であってもよい。

30

【0474】

他の態様は、本明細書に記載された化合物、中間体、若しくはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多型、若しくはプロドラッグ、又はそれらを含む組成物を含み；及び疾病の治療又は予防、IL-12の阻害、又はIL-12が介在する疾病の調節のためのそれらの使用方法を含む。

【0475】

別の態様は、本明細書に記載された反応の任意の一つ又は任意の組み合わせを用いた、本明細書の任意の式の化合物の製造方法である。当該方法は、本明細書に記載された一又は二以上の中間体又は化学試薬の使用を含んでいてもよい。

40

【0476】

本明細書において、「有効量」という用語は、炎症性疾患、免疫性疾患、若しくは骨量減少疾病の重症度、持続期間、進行、若しくは発症を軽減する若しくは改善させるのに十分な、炎症性疾患、免疫性疾患、若しくは骨量減少疾病の進行を防止するのに十分な、炎症性疾患、免疫性疾患、若しくは骨量減少疾病を回復させるのに十分な、炎症性疾患、免疫性疾患若しくは骨量減少疾病に関連した症状の再発、進展、発症、若しくは進行を防止するのに十分な、又は別の治療方法による一又は複数の予防効果及び治療効果を向上若しくは改善するのに十分な、本発明の化合物の量を指す。一の態様において、本発明による治療は、IL-12、IL-23、又はIL-27に関連した疾患（例えば、炎症性疾患、免疫性疾患、若しくは骨量減少疾病）の少なくとも一の症状又は徴候を、*in vivo*

50

o又はin vitroで測定した場合で、少なくとも約10%、より好ましくは20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%軽減又は防止する。

【0477】

動物及びヒトにおける（体表面積1平方メートル当たりのミリグラムに基づく）投与量の相互関係は、Freireich et al., (1966) Cancer, Chemother Rep 50:219に記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重からおおよそ決定できる。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N. Y., 1970, 537を参照されたい。本発明のピリジン化合物の有効量は、約0.001mg/kgから約1000mg/kgの範囲に及ぶものであってもよく、より好ましくは0.01mg/kgから約100mg/kg、より好ましくは0.1mg/kgから約10mg/kgであり、又は範囲の下限が0.001mg/kgと900mg/kgとの間の任意の量であり、範囲の上限が0.1mg/kgと1000mg/kgとの間の任意の量である、任意の範囲に及んでもよい（例えば、0.005mg/kgから200mg/kg、0.5mg/kgから20mg/kg）。当業者に認識されるように、有効投与量も、治療する疾病、投与経路、賦形剤の使用、及び例えば他の薬剤の使用等の他の治療的処置との併用の可能性に応じて変動する。

【0478】

本発明の方法を行う場合には、医薬組成物の成分としての複素環式化合物は、経口で、非経口で、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸で、鼻腔内に、口腔内に、経腔で、又は埋め込んだ容器を経由して投与することができる。本明細書において、「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内、及び頭蓋内での注射又は注入技術を含む。

【0479】

例えば無菌注射用水性懸濁液又は油性懸濁液等の無菌注射用組成物は、当該技術分野にて周知の方法に従って、適切な分散剤又は湿潤剤（例えば、Tween 80）及び懸濁剤を使用して製剤することができる。無菌注射用製剤は、例えば1, 3-ブタンジオールのような、無毒で非経口的に許容しうる希釈剤又は溶媒での、無菌注射用溶液又は無菌注射用懸濁液であってもよい。許容しうるビヒクル及び溶媒の中でも、マンニトール、水、リンガー液、及び等張塩化ナトリウム溶液を使用することができる。加えて、無菌で不揮発性の油が溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている（例えば、合成されたモノグリセリド又はジグリセリド）。例えばオリーブ油又はヒマシ油、特にそのポリオキシエチル化された形態等、天然の薬学的に許容しうる油と同様、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体等の脂肪酸は、注射剤製剤に有用である。これら油の溶液又は懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤若しくは長鎖アルコール分散剤、カルボキシメチルセルロース、又は同様の分散剤をも含有していてもよい。例えばTweens若しくはSpans等の通常使用されている他の界面活性剤、又は薬学的に許容しうる固体の、液体の、若しくは他の製剤の製造に通常使用されている、同様の他の乳化剤若しくは他のバイオアベイラビリティの増強剤も、製剤の目的のために使用しうる。

【0480】

経口投与用の組成物は、カプセル、錠剤、乳剤、水性懸濁剤、分散液、及び液剤を含むが、これらに限定されるものではなく、経口的に許容しうるいかなる剤形であってもよい。経口使用用の錠剤の場合、通常使用される担体は、乳糖及びコーンスターチを含む。例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤も一般に添加される。カプセル形態での経口投与においては、好適な希釈剤としては、乳糖及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁剤又は乳剤が経口投与される場合、活性成分は、乳化剤又は懸濁剤を添加した油相に懸濁又は溶解することができる。所望であれば、所定の甘味料、香料又は着色剤を添加してもよい。鼻腔内エアロゾル又は吸入組成物は、医薬の製剤の分野で周知の技術に従って調製することができ、ベンジルアルコール又は他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを向上

させるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び／又は当該技術分野にて公知の他の可溶化剤又は分散剤を用いて、生理食塩水溶液として調製しうる。本発明の複素環式化合物はまた、直腸投与用の坐薬形態で投与してもよい。

【0481】

医薬組成物中の担体は、製剤の活性成分と適合可能（好ましくは、当該成分を安定化できる）という意味で「許容しうる」ものでなくてはならず、かつ治療される被験体にとって有害であってはならない。例えば、シクロデキストリンのように、本発明の化合物と共に特定のより溶解度の高い複合体を形成する可溶化剤、又は一若しくは二以上の可溶化剤を、複素環式化合物を輸送するための医薬賦形剤として使用してもよい。他の担体の例としては、コロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及びD & C Yellow # 10を含む。

10

【0482】

本明細書において、「動物」、「被験体」、及び「患者」という用語は、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、ヒチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ニワトリ、モルモット、及びヒト（好ましくは、ヒト）を含むが、これらに限定されるものではない。

【0483】

一の態様において、本発明の医薬組成物及び製剤は、相対量の一又は二以上の活性成分を含有し、かつ所定の医薬組成物又は製剤が、カルシウムの取り込みを阻害するよう製剤される。好ましい医薬組成物及び製剤は、必要に応じて一又は二以上の更なる活性薬剤と組み合わせた、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容しうるプロドラッグ、塩、溶媒和物、若しくはクラスレートを含有する。

20

【0484】

その治療及び予防を必要とする患者において、過剰な骨量減少に関連した疾患を治療又は予防する方法は、本発明の化合物を投与している患者に対し、有効量の一又は二以上の他の治療薬を更に投与することを含んでいてもよい。これらの治療薬には、例えば、従来過剰な骨吸収に関連した疾患又はその症状を予防若しくは治療するために用いられている他の治療薬を含んでいてもよい。例えば、そのような他の薬剤としては、例えばプロゲステロン、ポリホスホネート、（一又は複数の）ビスホスホネート、エストロゲン作動薬／拮抗薬、エストロゲン（例えばPremarin（登録商標））、エストロゲン／プロゲステロンの組み合わせ、及びエストロゲン誘導体（例えばエストロン、エストリオール、17 α -エチニルエストラジオール、又は17 β -エチニルエストラジオール）等の再吸収阻害薬を含む。

30

【0485】

そのような併用療法において、本発明の化合物及び（一又は複数の）他の薬剤は、共に、従来の方法により哺乳動物（例えば、ヒト、男性、又は女性）に投与される。薬剤は、単一の製剤として、又は別個の製剤として投与してもよい。他の治療薬の有効量は、当業者に周知である。しかしながら、他の治療薬の最適な有効量の範囲の決定は、当業者の裁量の範囲内にある。別の治療薬が動物に投与される本発明の実施態様において、本発明の化合物の有効量は、他の治療薬が投与されない場合の有効量よりも少量である。別の実施態様において、従来の薬剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量よりも少ない。このようにして、それぞれの薬剤を高い用量で投与する場合に付随する、望ましくない副作用を最小限にしうる。他の潜在的な利点（投与計画の改善及び／又は薬物コストの低下を含むが、これらに限定されるものではない）は、当業者に明白であろう。

40

【0486】

例示的なプロゲステロンは、商業的供給源から入手可能であり、アルゲストン・アセトフェニド、アルトレノゲスト、酢酸アマジノン、酢酸アナゲストン、酢酸クロロマジノン、シンゲストール、クロゲストン、酢酸クロゲストン、酢酸クロメゲストン、酢酸デルマジノン、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲストロン、エシネロン、二酢酸ジチノジオール、エトノゲストレル、酢酸フルロゲストン、ゲスタクロン、ゲストデン、カプロ

50

ン酸ゲストノロン、ゲストリノン、ハロプロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロン、カプロエート、レボノルゲストレル、リネストレノール、メドロゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メレンゲステロール、二酢酸メチノジオール、ノレシンドロン、酢酸ノレシンドロン、ノレシノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストメト、ノルゲストレル、オキシゲストンフェンプロピオネート、プロゲステロン、酢酸キングスタノール、キングストロン、及びメゲストールを含む。好ましいプロゲスチンは、メドロキシプロゲステロン、ノレシンドロン、及びノレシノドレルである。

【0487】

例示的な骨吸収阻害ポリホスホネートは、米国特許第3,683,080号に開示されている種類のポリホスホネートを含む。好ましいポリホスホネートは、ジェミナルジポリホスホネート（ビスホスホネートとも称される）である。チルドロン酸二ナトリウムが特に好ましいポリホスホネートである。イバンドロン酸が特に好ましいポリホスホネートである。アレンドロン酸が特に好ましいポリホスホネートである。ゾレドロン酸が特に好ましいポリホスホネートである。他の好ましいポリホスホネートは、6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキシルインデン-ビスホスホン酸及び1-ヒドロキシ-3（メチルペンチルアミノ）-プロピリデン-ビスホスホン酸である。ポリホスホネートは、酸の形態で、又は可溶性のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩の形態で投与しうる。同様に、ポリホスホネートの加水分解可能なエステルも含まれる。具体例としては、エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、メタンジホスホン酸、ペンタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、メタンジクロロジホスホン酸、メタンヒドロキシジホスホン酸、エタン-1-アミノ-1,1-ジホスホン酸、エタン-2-アミノ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-N,N-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3,3-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、フェニルアミノメタンジホスホン酸、N,N-ジメチルアミノメタンジホスホン酸、N（2-ヒドロキシエチル）アミノメタンジホスホン酸、ブタン-4-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ペンタン-5-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ヘキサン-6-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、並びにその薬学的に許容しうるエステル及び塩を含む。

【0488】

特に本発明の化合物は、哺乳動物エストロゲン作動薬／拮抗薬と組み合わせることができ、当該目的のためには、いかなるエストロゲン作動薬／拮抗薬をも使用しうる。エストロゲン作動薬／拮抗薬という用語は、エストロゲン受容体に結合して、骨の代謝回転を阻害する及び／又は骨量減少を防止する化合物を指す。より詳細には、エストロゲン作動薬は、本明細書において、哺乳動物組織内のエストロゲン受容体部位に結合することができ、一又は二以上の組織内でエストロゲンの作用を模倣する化合物として定義される。エストロゲン拮抗薬は、本明細書において、哺乳動物組織内のエストロゲン受容体部位に結合することができ、一又は二以上の組織内でエストロゲンの作用を遮断する化合物として定義される。このような活性は、標準的なアッセイに精通した当業者によって容易に測定され、それらはエストロゲン受容体結合アッセイ、標準的な骨組織形態計測、及びデンシトイオメトリー法を含み、E. F. Eriksen et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, pp. 1-74 (1994); S. J. Grier et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol. 31 (1): 50-62 (1996); Wahner H. W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London, pp. 1-296 (1994)を参照されたい。これら多様な化合物は、以下に記載及び引用される。

10

20

30

40

50

【0489】

好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、ドロロキシフェン：（フェノール，3－（1－（4－（2－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）－2－フェニル－1－ブテニル）－，（E）－）、及び米国特許第5，047，431号に開示されている関連化合物である。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、Wilson等、Endocrinology 138：3901－11（1997）に開示されている3－（4－（1，2－ジフェニル－ブター1－エニル）－フェニル）－アクリル酸である。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、タモキシフェン：（エタンアミン，2－（－4－（1，2－ジフェニル－1－ブテニル）フェノキシ）－N，N－ジメチル，（Z）－2－，2－ヒドロキシ－1，2，3－プロパントリカルボキシレート（1：1））、及び米国特許第4，536，516号に開示されている関連化合物である。別の関連化合物は、米国特許第4，623，660号に開示されている4－ヒドロキシタモキシフェンである。

10

【0490】

好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第4，418，068号に開示されているラロキシフェン：（メタノン，（6－ヒドロキシ－2－（4－ヒドロキシフェニル）ベンゾ[b]チエン－3－イル）（4－（2－（1－ピペリジニル）エトキシ）フェニル）塩酸塩）である。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第4，996，225号に開示されているトレミフェン：（エタンアミン，2－（4－（4－クロロ－1，2－ジフェニル－1－ブテニル）フェノキシ）－N，N－ジメチル－，（Z）－，2－ヒドロキシ－1，2，3－プロパントリカルボキシレート（1：1））である。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第3，822，287号に開示されているセントクロマン：1－（2－（4－（－メトキシ－2，2－ジメチル－3－フェニル－クロマン－4－イル）－フェノキシ）－エチル）－ピロリジンである。レボメロキシフェンも同様に好ましい。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第4，839，155号に開示されているイドキシフェン：（E）－1－（2－（4－（1－（4－ヨード－フェニル）－2－フェニル－ブター1－エニル）－フェノキシ）－エチル）－ピロリジノンである。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、2－（4－メトキシ－フェニル）－3－[4－（2－ピペリジン－1－イル－エトキシ）－フェノキシ]－ベンゾ[b]チオフェン－6－オールである。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第5，484，795号に開示されている6－（4－ヒドロキシ－フェニル）－5－（4－（2－ピペリジン－1－イル－エトキシ）－ベンジル）－ナフタレン－2－オールである。別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、Pfizer Inc. に譲渡されたPCT出願の国際公開公報WO95/10513号パンフレットに、その調製方法と共に開示されている（4－（2－（2－アザ－ビシクロ[2，2，1]ヘプター2－イル）－エトキシ）－フェニル）－（6－ヒドロキシ－2－（4－ヒドロキシ－フェニル）－ベンゾ[b]チオフェン－3－イル）－メタノンである。他の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第5，552，412号に記載された化合物を含む。当該明細書に記載された特に好ましい化合物は、シス－6－（4－フルオロ－フェニル）－5－（4－（2－ピペリジン－1－イル－エトキシ）－フェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－オール；（－）－シス－6－フェニル－5－（4－（2－ピロリジン－1－イル－エトキシ）－フェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－オール；シス－6－フェニル－5－（4－（2－ピロリジン－1－イル－エトキシ）－フェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－オール；シス－1－（6’－ピロリジノエトキシ－3’－ピリジル）－2－フェニル－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン；1－（4’－ピロリジノエトキシフェニル）－2－（4”－フルオロフェニル）－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン；シス－6－（4－ヒドロキシフェニル）－5－（4－（2－ピペリジン－1－イル－エトキシ）－フェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロ－ナフタレン－2－オール；及び1－（4’－ピロリジンオレスオキシフェニル）－2－フェニル－6－ヒドロキシ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリンである。他のエストロゲン作動薬／拮

20

30

40

50

抗薬は、米国特許第4, 133, 814号に開示されている。米国特許第4, 133, 814号は、2-フェニル-3-アロイル-ベンゾチオフェン及び2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン-1-オキシドの誘導体を開示している。

【0491】

当業者は、他の骨同化剤（骨量増加剤とも呼ばれる）を本発明の化合物と併用して用いることができることを認識するだろう。骨量増加剤は、世界保健機関の研究であるWorld Health Organization, “Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis” (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843に詳述されている骨折の際の骨量の閾値以上のレベルに骨量を増加させる化合物である。任意のプロスタグランジン、又はプロスタグランジン作動薬／拮抗薬を、本発明の化合物と併用することができる。当業者は、IGF-1、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン（PTH）、副甲状腺ホルモンの活性断片、成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質をも使用しうることを認識するであろう。以下の段落に、本発明の化合物と組み合わせて投与可能である、例示的な化合物を更に詳細に記載する。

【0492】

プロスタグランジン：プロスタグランジンという用語は、天然のプロスタグランジンであるPGD₁、PGD₂、PGE₂、PGE₁、及びPGF₂の類縁体の化合物を指し、これらは骨粗鬆症の治療、及び破骨細胞による過剰な骨吸収に関連した他の疾患の治療に有用である。これら化合物は、プロスタグランジン受容体に結合する。このような結合は、標準的なアッセイに精通した当業者によって容易に測定される（例えば、S. An et al., Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂ Biochemical and Biophysical Research Communications, 197 (1): 263-270 (1993)を参照）。

【0493】

プロスタグランジンは、基本化合物であるプロスタノ酸に関連した非環式化合物である。基本的なプロスタグランジンの炭素原子は、カルボキシル炭素原子から、シクロペンチル環を介して、隣接する側鎖上の末端炭素原子へ連続的に番号を付与される。通常、隣接する側鎖はトランス配向にある。シクロペンチル部分のC-9のオキシ基の存在は、Eクラスのプロスタグランジンを示す一方、PGE₂は、C₁₃-C₁₄部位にトランス不飽和二重結合を含み、C₅-C₆部位にシス二重結合を含む。

【0494】

以下に様々なプロスタグランジンを記載及び引用する。しかしながら、他のプロスタグランジンが当業者により知られるであろう。例示的なプロスタグランジンは、米国特許第4, 171, 331号及び米国特許第3, 927, 197号に開示されている。Norrdin et al., The Role of Prostaglandins in Bone in Vivo, Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41:139-150 (1990)は、骨同化作用を有するプロスタグランジンの概説である。任意のプロスタグランジン作動薬／拮抗薬は、本発明の化合物と併用してもよい。プロスタグランジン作動薬／拮抗薬という用語は、プロスタグランジン受容体（例えば、An S. et al., Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂, Biochemical and Biophysical Research Communications 197 (1): 263-70 (1993)）に結合し、in vivoでプロスタグランジンの作用（例えば、骨形成を刺激し、骨量を増加させる）を模倣す

る化合物を指す。このような作用は、標準的なアッセイに精通する当業者により容易に決定される。Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pp. 1-74, S. J. Grier et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol. 31 (1): 50-62 (1996); H. W. Wahner and I. Fogelman, The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd. London, pp. 1-296 (1994)。これら多数の化合物を、以下に説明し及び引用する。しかしながら、他のプロスタグランジン作動薬／拮抗薬が当業者により知られるであろう。例示的なプロスタグランジン作動薬／拮抗薬は、以下に開示されている。米国特許第3, 932, 389号は、骨形成活性に有用な2-デスカルボキシ-2-(テトラゾール-5-イル)-11-デゾキシ-15-置換- ω -ペンタノルプロスタグランジンを開示している。米国特許第4, 018, 892号は、骨形成活性に有用な16-アリール-13, 14-ジヒドロ-PGE₂p-ビフェニルエステルを開示している。米国特許第4, 219, 483号は、骨形成活性に有用な2, 3, 6-置換-4-ピロンを開示している。米国特許第4, 132, 847号は、骨形成活性に有用な、2, 3, 6-置換-4-ピロンを開示している。米国特許第4, 000, 309号は、骨形成活性に有用な16-アリール-13, 14-ジヒドロ-PGE₂p-ビフェニルエステルを開示している。米国特許第3, 982, 016号は、骨形成活性に有用な16-アリール-13, 14-ジヒドロ-PGE₂p-ビフェニルエステルを開示している。米国特許第4, 621, 100号は、骨形成活性に有用な置換シクロペントンを開示している。米国特許第5, 216, 183号は、骨形成活性に有用なシクロペントノンを開示している。

【0495】

フッ化ナトリウムを、本発明の化合物と組み合わせて使用してもよい。フッ化ナトリウムという用語は、フッ化ナトリウムの全ての形態を指す（例えば、遅延放出性フッ化ナトリウム、徐放性フッ化ナトリウム）。徐放性フッ化ナトリウムは、米国特許第4, 904, 478号に開示されている。フッ化ナトリウムの活性は、生物学的プロトコールに精通した当業者により容易に決定できる。

【0496】

骨形態形成タンパク質を、本発明の化合物と組み合わせて使用してもよい（例えば、Ono et al., Promotion of the Osteogenetic Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein by Prostaglandin E₁, Bone 19 (6): 581-588 (1996)を参照）。

【0497】

任意の副甲状腺ホルモン（PTH）を、本発明の化合物と組み合わせて使用してもよい。副甲状腺ホルモンという用語は、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンの断片又は代謝産物、及び骨形成を刺激し、骨量を増加させることができる、その構造上の類縁体を指す。副甲状腺ホルモン関連ペプチド、並びに副甲状腺関連ペプチドの活性断片及び類縁体（PCT出願、出願公開第WO94/01460号パンフレットを参照）をも含む。そのような骨同化機能の活性は、標準的なアッセイに精通する当業者により容易に決定することができる。これらの様々な化合物を、以下に記載及び引用する。しかしながら、他の副甲状腺ホルモンが当業者により知られるであろう。例示的な副甲状腺ホルモンは、以下の参考文献に開示されている。“Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis”, Osteoporosis Int., 3, (Supp 1): 199-203, “PTH1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical,

K i n e t i c a n d H i s t o l o g i c a l R e s p o n s e s ”, O s t e o p o r o s i s I n t. 1 : 1 6 2 - 1 7 0 .

【0498】

任意の成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質を、本発明の化合物と組み合わせて使用してもよい。成長ホルモン分泌促進物質という用語は、成長ホルモンの放出を刺激し、又は成長ホルモンの作用を模倣する（例えば、骨形成を増大させて骨量を増大させる）化合物を指す。このような作用は、当業者に周知の標準的なアッセイに精通した当業者により容易に決定される。これらの様々な化合物が、出願公開された以下のPCT出願に開示されている：WO95/14666号、WO95/13069号、WO94/19367号、WO94/13696号、及びWO95/34311号。しかしながら、他の成長
10
ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質は当業者に知られるであろう。より詳細には、好ましい成長ホルモン分泌促進物質は、N-[1(R)-[1,2-ジヒドロ-1-メタン
スルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ペペリジン]-1'-イル)カルボニ
ル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド
：MK-667である。他の好ましい成長ホルモン分泌促進物質としては、2-アミノ-
N-(2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,
7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベン
ンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)-イソブチルアミド又はそのL-酒石酸塩；
2-アミノ-N-(1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-(3a-(R)-(4-フ
ルオロ-ベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒド
20
ロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-2-オキソ-エチル)イソブチルア
ミド；2-アミノ-N-(2-(3a-(R)-ベンジル-3-オキソ-2,3,3a,
4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)
ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)イソブチルアミド；及び2-アミノ-N-
(1-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキシ
-3a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,
3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-
エチル)-2-メチル-プロピオンアミドを含む。

【0499】

他の治療薬は、ステロイド又は非ステロイド性抗炎症薬であってもよい。有用な非ステ
ロイド性抗炎症薬は、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベ
ノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフ
ェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプ
ロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、
チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トル
メチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリ
ダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸
、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イ
ソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、
サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、サルファサラジン、及びオルサラジ
ンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェン及びフェナセチンを含むp-アミノフェ
ノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、及びエトドラクを含むインドール及びイン
デン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、及びケトロラクを含むヘテロアリアル酢酸；メ
フェナム酸、及びメクロフェナム酸を含むアントラニル酸（フェナメート）；オキシカム
（ピロキシカム、テノキシカム）、及びピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシ
フエンタータゾン）を含むエノール酸、及びナブメトンを含むアルカノン；その薬学的に
許容しうる塩；並びにその混合物を含むが、これらに限定されるものではない。NSAID
についてのより詳細な説明については、その全体が参照により本明細書の一部をなす、
Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employe
50

d in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) 及び Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) を参照されたい。

【0500】

関節炎、炎症が介在する骨量減少、及び炎症性の要素を有する他の疾患に関しては、本発明の化合物及び組成物を用いる併用療法に使用するに従来の好ましい治療薬は、特に限定されるものではないが、ナプロキセンナトリウム (Anaprox (登録商標) 及び Anaprox (登録商標) DS、Roche 社製)、フルルビプロフェン (Ansaid (登録商標)、Pharmacia 社製)、ジクロフェナクナトリウム+ミソプロストール (Arthrotec (登録商標)、Searle 社製)、バルデコキシブ (Bextra (登録商標)、Pharmacia 社製)、ジクロフェナクカリウム (Cataplam (登録商標) 及び Voltaren (登録商標)、Novartis 社製)、セレコキシブ (Celebrex (登録商標)、Pharmacia 社製)、スリンダク (Clinoril (登録商標)、Merck 社製)、オキサプロジン (Daypro (登録商標)、Pharmacia 社製)、サルサラート (Disalcid (登録商標)、3M 社製)、ジフルニサル (Dolobid (登録商標)、Merck 社製)、ナプロキセンナトリウム (EC Naprosyn (登録商標)、Roche 社製)、ピロキシカム (Feldene (登録商標)、Pfizer 社製)、インドメタシン (Indocin (登録商標) 及び Indocin SR (登録商標)、Merck 社製)、エトドラク (Lodine (登録商標) 及び Lodine XL (登録商標)、Wyeth 社製)、メロキシカム (Mobic (登録商標)、Boehringer Ingelheim 社製)、イブプロフェン (Motrin (登録商標)、Pharmacia 社製)、ナプロキセン (Naprelan (登録商標)、Elan 社製)、ナプロキセン (Naprosyn (登録商標)、Roche 社製)、ケトプロフェン (Orudis (登録商標) 及び Oruvail (登録商標)、Wyeth 社製)、ナブメトン (Relafen (登録商標)、SmithKline 社製)、トルメチンナトリウム (Tolectin (登録商標)、McNeil 社製)、トリサリチル酸コリンマグネシウム (Trilisate (登録商標)、Purdue Frederick 社製)、並びにロフェコキシブ (Vioxx (登録商標)、Merck 社製) を含む。

【0501】

標的疾患の要素に痛みが存在するいずれかの場合においては、他の治療薬は鎮痛剤であってもよい。有用な鎮痛剤としては、フェナセチン、ブタセチン、アセトアミノフェン、ネホパム、アセトアミドキノン、及びその混合物を含むが、これらに限定されるものではない。

【0502】

骨粗鬆症、パジェット病、及び骨の劣化に関連した他の疾患における使用に関して、本発明の化合物及び組成物と組み合わせて使用できる、従来の好ましい薬剤としては、特に限定されるものではないが、ビスホスホネート (例えば、エチドロネート (Didronel (登録商標)、Procter & Gamble 社製)、パミドロネート (Aredia (登録商標)、Novartis 社製)、及びアレンドロネート (Fosamax (登録商標)、Merck 社製)、チルドロネート (Skelid (登録商標)、Sanofi-Synthelabo, Inc. 社製)、リセドロネート (Actonel (登録商標)、Procter & Gamble 社/Aventis 社製)、カルシトニン (Miacalcin (登録商標))、エストロゲン (Climara (登録商標)、Estra

10

20

30

40

50

ce（登録商標）、Estraderm（登録商標）、Estratab（登録商標）、Ogen（登録商標）、Ortho-Est（登録商標）、Vivelle（登録商標）、及びPremarin（登録商標）等）、エストロゲン及びプロゲスチン（Activella（登録商標）、FemHrt（登録商標）、Premphase（登録商標）、及びPrempo（登録商標）等）、副甲状腺ホルモン及びその一部（例えばテリパラチド（Forteo（登録商標）、Eli Lilly and Co. 社製））、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERMs）（例えばラロキシフェン（Evista（登録商標））、並びに現在研究中の治療薬（例えば、他の副甲状腺ホルモン、フッ化ナトリウム、ビタミンD代謝産物、及び他のビスホスホネート及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター）を含む。

10

【0503】

本発明のいかなる方法も、少なくとも一種の本発明の化合物を含有する有効量の組成物又は医薬組成物を、そのような調節、処置、又は治療を必要とする細胞、組織、器官、動物、又は患者に投与することを含んでいてもよい。このような方法は、更に必要に応じて、IL-12産生に関連する疾患の治療のための併用投与又は併用療法を含みうる。ここで投与は更に、本発明の化合物の、投与前に、投与時に、及び／又は投与後に、TNF拮抗薬（例えば、特に限定されないが、TNF抗体若しくは断片、可溶性TNF受容体若しくは断片、それらの融合タンパク質、又は小分子TNF拮抗剤）、抗チウマチ剤（例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、オーロチオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキノン、レフルノマイド、スルファサラジン）、筋肉弛緩剤、麻酔剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮痛剤、麻酔剤、鎮静剤、局部麻酔剤、神経筋遮断薬、抗菌剤（例えば、アミノグリコシド、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤、カルバペネム、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、他の抗菌剤）、乾癬治療薬、コルチコステロイド、アナボリックステロイド、糖尿病関連薬、ミネラル、栄養剤、甲状腺薬、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、下痢止め剤、鎮咳剤、制吐剤、抗潰瘍剤、下剤、抗凝固剤、エリスロポイエチン（例えば、エポエチン α ）、フィルグラスチム（例えば、G-CSF、ニューボゲン）、サルグラモスチム（GM-CSF、リユーカイン）、免疫付与剤、免疫グロブリン、免疫抑制剤（例えば、バシリキシマブ、シクロスポリン、ダクリズマブ）、成長ホルモン、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体モジュレーター、散瞳薬、毛様筋調節剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、有糸分裂阻害剤、放射性医薬品、抗うつ剤、抗躁薬、抗精神病薬、抗不安薬、催眠剤、交感神経興奮剤、刺激薬、ドネベジル、タクリン、喘息薬、 β 作動薬、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン阻害剤、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリン又は類縁体、ドマーゼ α （パルモザイム）、サイトカイン又はサイトカイン拮抗薬から選択される少なくとも一種の更なる活性薬剤を投与することを含む。適切な投与量は、当該技術分野にて周知である。例えば、それぞれ参照により本明細書の一部をなす、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2. sup. nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照されたい。

20

30

40

【0504】

本発明の組成物、併用療法、共投与、装置、及び／又は方法に好適なTNF拮抗薬は、例えば抗TNF抗体（例えば、Remicade（インフリキシマブ）又はHumira（アダリムマブ））、又はその抗原結合断片、及びTNFに特異的に結合する受容体分子（例えば、Enbrel（エタネルセプト））；例えばサリドマイド、テニダップ、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、ペントキシフィリン及びロリプラム）、A2bアデノシン受容体作動薬、及びA2bアデノシン受容体エンハンサー等の、TNF合成、TNF放出、又はその標的細胞上での作用を防止及び／若しくは阻害する化合物；例えばマイト

50

ジェン活性化タンパク質 (MAP) キナーゼ阻害剤等の TNF 受容体シグナル伝達を防止及び／又は阻害する化合物；例えばメタロプロテアーゼ阻害剤等の細胞膜上での TNF 切断を遮断及び／又は阻害する化合物；例えばアンギオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害剤 (例えば、カプトプリル) 等の、TNF 活性を遮断及び／又は阻害する化合物；並びに、例えば MAP キナーゼ阻害剤等、TNF 産生及び／又は合成を遮断及び／又は阻害する化合物を含むが、これらに限定されるものではない。

【0505】

釈明すれば、「腫瘍壊死因子抗体」、「TNF 抗体」、「TNF 抗体」、又はその断片等は、*in vitro* で、*in situ* で、及び／又は好ましくは *in vivo* で、TNF 活性を低下させ、遮断し、阻害し、無効にし、又は妨害する。例えば、本発明の好適な TNF ヒト抗体は、TNF α に結合することができるものであり、抗 TNF 抗体、その抗原結合断片、及び TNF α に特異的に結合する、それらの特定の変異型又は領域を含む。好適な TNF 抗体又は断片はまた、TNF の RNA、DNA 又はタンパク質の合成、TNF 放出、TNF 受容体シグナル伝達、細胞膜における TNF 切断、TNF 活性、TNF 産生、及び／又は合成を、低下させ、遮断し、無効にし、妨害し、防止し、及び／又は阻害することもできる。

【0506】

前述した有用な併用療法及び他の有用な併用療法は、当業者により理解され及び認識されるであろう。そのような併用療法の潜在的な利点は、個々の活性成分をそれぞれより少ない量で使用して、有害な副作用を最小限にし、相乗的に効果を改善し、投与若しくは使用の容易さを改善し、及び／又は化合物の調剤若しくは製剤の総費用を低減できることを含む。

【0507】

複素環式化合物の生物学的活性は、多数の細胞ベースのアッセイにより評価しうる。そのようなアッセイの一つは、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) 又はヒト単球細胞株 (THP-1) 由来の細胞を用いて実施しうる。細胞を、試験対象の化合物の存在下、ヒトインターフェロン- γ (IFN γ) とリポ多糖との組み合わせ、又は IFN γ と *Staphylococcus aureus* Cowan I との組み合わせで刺激する。IL-12 産生の阻害レベルは、抗ヒト IL-12 抗体を用いたサンドイッチ ELISA アッセイにより、p70 の量を測定することで決定できる。次に、試験対象の化合物の IC₅₀ を決定できる。詳細には、PBMC 又は THP-1 細胞を試験対象の化合物と共にインキュベートする。MTS [3- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5- (3-カルボキシメトキシフェニル)-2- (4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム] (Promega, Madison, WI) の生体内還元により、細胞生存率を評価した。

【0508】

複素環式化合物は、動物試験によっても評価しうる。例えば、そのような試験の一つは、試験対象の化合物の、ラットにおけるアジュバント関節炎 (即ち、IL-12 過剰産生に関連した疾患) を治療する能力に関する。更に詳述することなく、上記の説明により、本発明を十分に実施しうるもの想定される。従って、以下の特定の実施態様は、単なる例示として解釈されるべきであり、本開示の残りの部分をいかようにも限定するものではない。本明細書に引用される全ての参考文献及び刊行物は、参照によりその全体が本明細書の一部をなす。

【0509】

上述した化合物は、当該技術分野にて周知の方法及び本明細書に開示した合成経路により調製しうる。例えば、本発明の所定の化合物は、2, 4-ジクロロピリミジン-6-カルボン酸エステル (例えば、以下のスキーム I の化合物 A) を出発物質として用いて調製しうる。化合物 A 及び関連化合物は、公知の方法により得ることができる。或いは、化合物 A 及び関連する化合物は、以下の代表的な手順により調製することができる。

【0510】

ピコリン酸を過剰の SOCl₂ に加えた後、触媒量の NaBr を加え、混合物を約 16

10

20

30

40

50

時間から約 30 時間加熱還流する。過剰の SOCl_2 を留去し、残留物を、例えばエタノール等の過剰のアルコールに 30 分間かけて加え、当該エタノールを発熱反応により緩やかに還流させる。混合物を室温に冷却する。これを、セライトを介して濾過し浮遊物質を除去してもよい。エタノールを留去し、残留物を、例えば炭酸ナトリウム溶液等の塩基水溶液中にゆっくりと注ぐ。生成物を有機溶媒中に抽出して、例えば硫酸マグネシウム又は硫酸ナトリウム等の乾燥剤上で乾燥する。生成物である 4-クロロピリジン-2-カルボン酸エステル（例えば、エチルエステル）は、更に精製することなく、次のステップに使用することができる。

【0511】

4-クロロピリジン-2-カルボン酸エステルに、出発物質ピコリン酸に対して約 0.8 等量から約 1.5 等量の m-クロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA) を、数回に分けて、約 1 時間から約 3 時間かけて加える。溶液は加熱又は冷却せずに約 1 日間から約 3 日間攪拌する。反応中に形成した固体を濾去し、溶液を、例えば炭酸ナトリウム水溶液等の冷却した塩基水溶液により中和する。有機層を分離し、水層を有機溶媒で抽出する。分離した有機層を併せて、例えば炭酸カリウム等の乾燥剤上で乾燥して濃縮する。残留物はヘキサン中で、室温下約 1 時間から約 10 時間攪拌することにより精製する。沈殿した固体を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し乾燥して、4-クロロピコリン酸エステル N-酸化物をうる。

10

【0512】

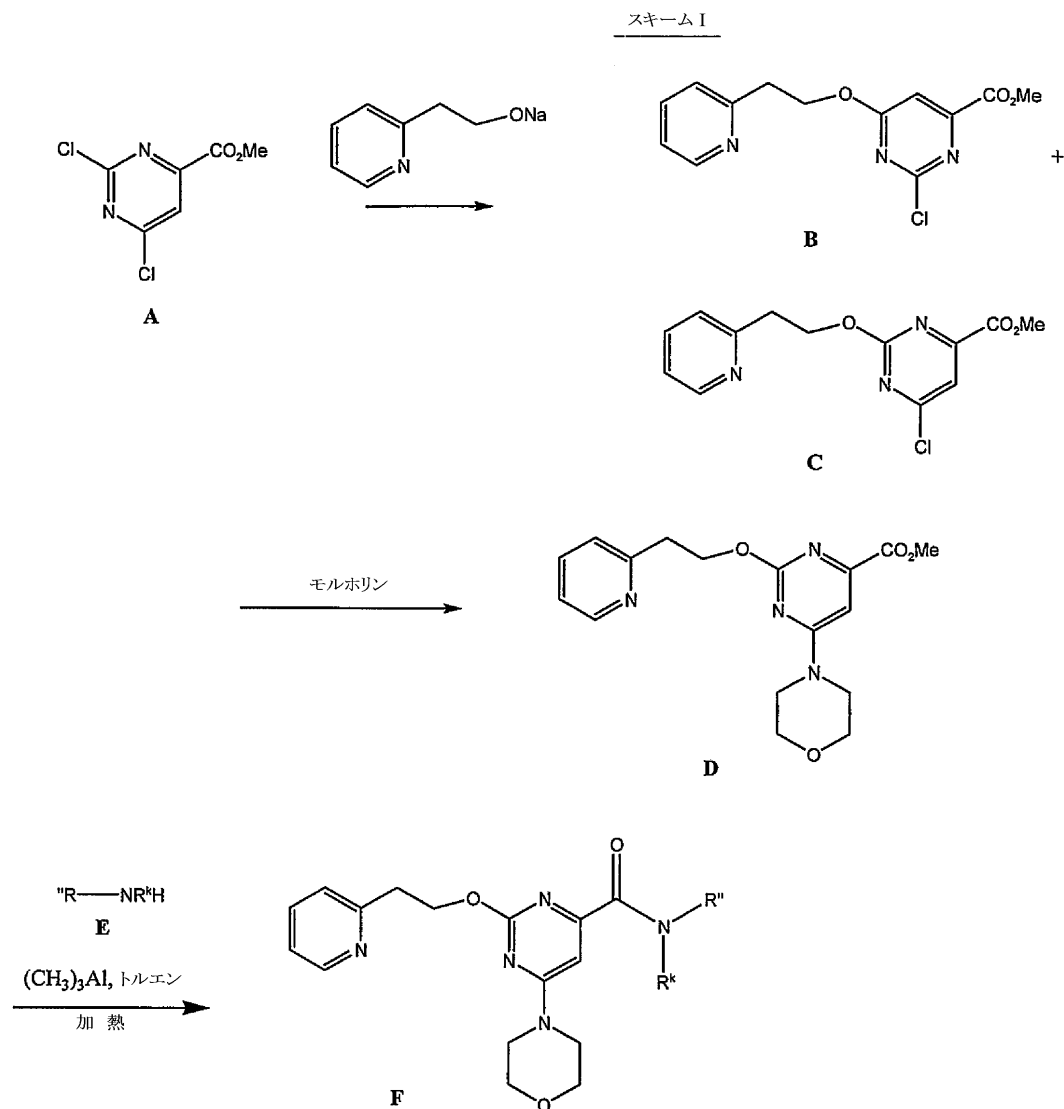
4-クロロピコリン酸エステル N-酸化物を、約 -20°C から約 10°C で、過剰のオキシ塩化リンに加え、1 時間攪拌する。次いで、溶液を約 1 時間から約 6 時間かけて約 70°C から約 120°C に加熱する。過剰の POCl_3 を真空下で除去し、残留物を有機溶媒に溶解し、冷却した重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機溶媒で抽出する。溶媒を除去することにより、4,6-ジクロロピコリン酸エステル（例えば、化合物 A）を得る。上記の工程において、mCPBA の代わりに異なる酸化剤（例えば、オキソン）を用いてもよく、また、同一の又は類縁の物質を提供するために、置換されたピコリン酸化合物を使用できることが分かる。従って、一の態様において、本発明は 4,6-ジクロロピコリン酸エステルの調製方法を提供する。当該方法は、4-クロロピコリン酸エステル（例えば、低級アルキルエステル）を酸化剤（例えば、mCPBA、及びオキソン等）に暴露して 4-クロロピコリン酸エステル N-酸化物を形成し、4,6-ジクロロピコリン酸エステルが形成される条件下で 4-クロロピコリン酸エステル N-酸化物をオキシ塩化リンに暴露するステップを含む。

20

30

【0513】

【化 3 4 6】



10

20

30

40

【0 5 1 4】

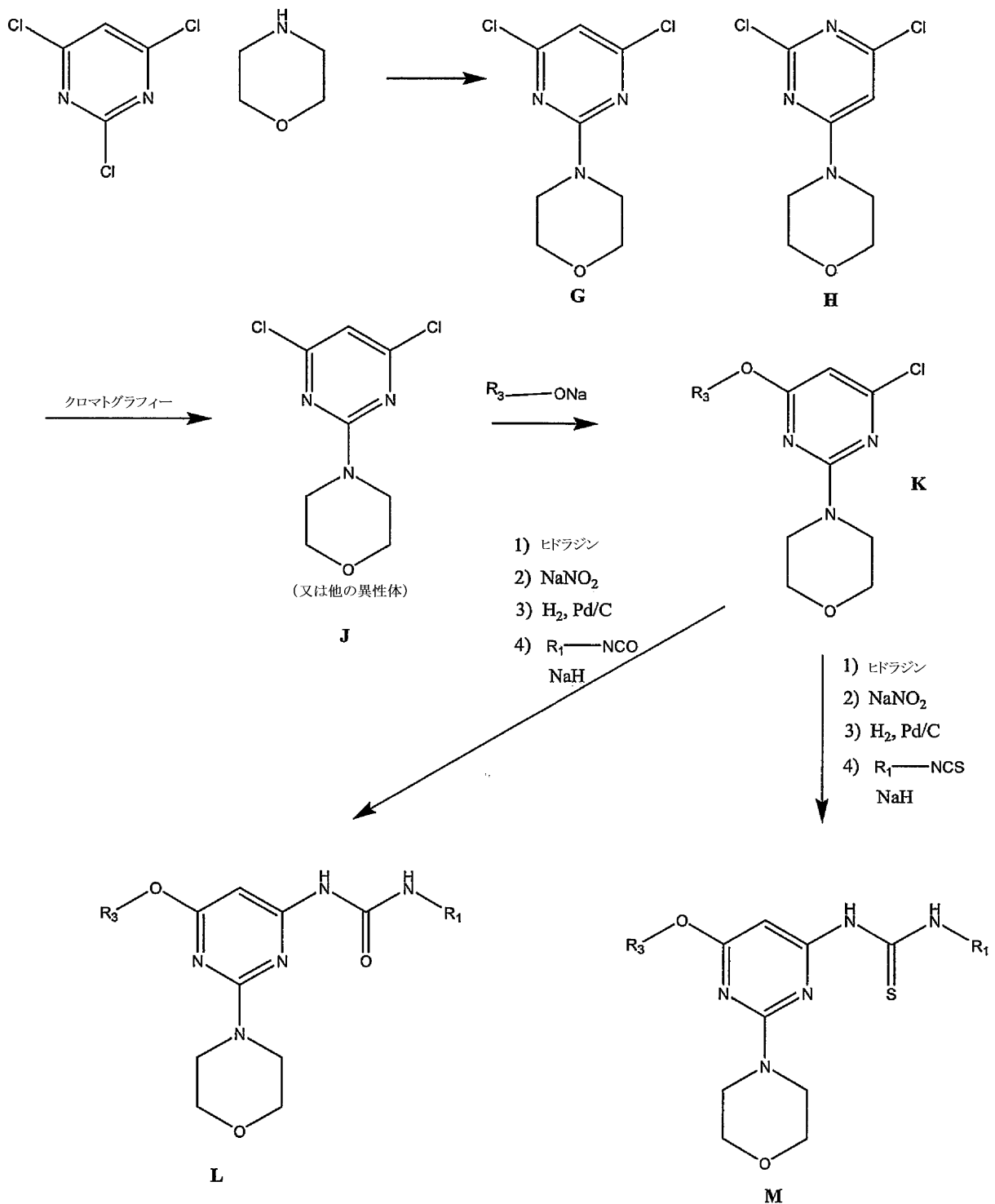
スキーム I に示すように、化合物 A の 2 つのクロロ基は、様々な置換基で置き換えることができる。より詳細には、第一のクロロ基（例えば、2 位又は 4 位）は、例えば、アルコールと塩基（例えば、NaH、KH）から調製された金属アルコキシド（例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド）と反応することができる。例えば、化合物 A を 2-ピリジンエタノールのナトリウム塩（例えば、2-ピリジンエタノール及び NaH を介して得られる）に暴露すると、ピリミジンエーテル B 及びピリミジンエーテル C の異性体の混合物が得られる。残るクロロ基（例えば、2 位又は 4 位）は、例えば環状アミン等の求核試薬で置き換えることができる。例えば、B/C 異性体混合物をモルホリンで処理すると、クロマトグラフィー後に、化合物 D が提供される。化合物 D、及び化合物 E で表されるアミンの溶液に、トリメチルアルミニウム溶液を加えることにより、アミド結合を形成することができる。次いで、反応混合物を 120℃で 5 分から 7 分間、マイクロ波にかける。フラッシュカラムクロマトグラフィー精製により、好ましくは約 65% から 75% の化合物 F が提供される。

【0 5 1 5】

或いは、尿素結合を有する化合物を、以下のスキーム I I に従って形成しうる。

【化 3 4 7】

スキーム II



【0516】

例えば、ピリミジン化合物は、2, 4, 6-トリクロロピリミジンを出発物質として用いることにより調製できる。3つのクロロ基は、様々な置換基により置き換えることができる。より詳細には、第一のクロロ基（例えば、6位）は、例えばモルホリンと反応してモルホリニルピリミジン（化合物G及びH）を形成できる。アミジンをマロン酸エステルと反応させた後、オキシ塩化リンで処理して、2-アリアルピリミジンジクロロ化合物及び2-アルキルピリミジンジクロロ化合物を調製することができる。第二のクロロ基は、例えば水素化ナトリウムのような塩基の存在下、例えばアルコール等の求核試薬と反応さ

せて化合物 K を形成することにより置き換えることができる。他の例では、Y が CH_2 である式 (I) の化合物は、触媒である有機パラジウム化合物の存在下、塩化ピリミジンを経るにより調製することができる。異性体形態が生成しうる。所望の異性体生成物は、例えば高速液体クロマトグラフィーにより、他の化合物から分離できる。第三のクロロ基は、ヒドラジンを用いた置換反応を受けうる。ヒドラジン基は、亜硝酸ナトリウムで処理することによりアジド基に転換され、次いで水素ガスの存在下、炭素上のパラジウムで処理することにより、アジド基がアミンに転換される。最終的に、アミン基をイソシアネートと反応させて尿素結合 (化合物 L) を形成し、又はイソチオシアネートと反応させてチオ尿素結合を形成する (化合物 M)。

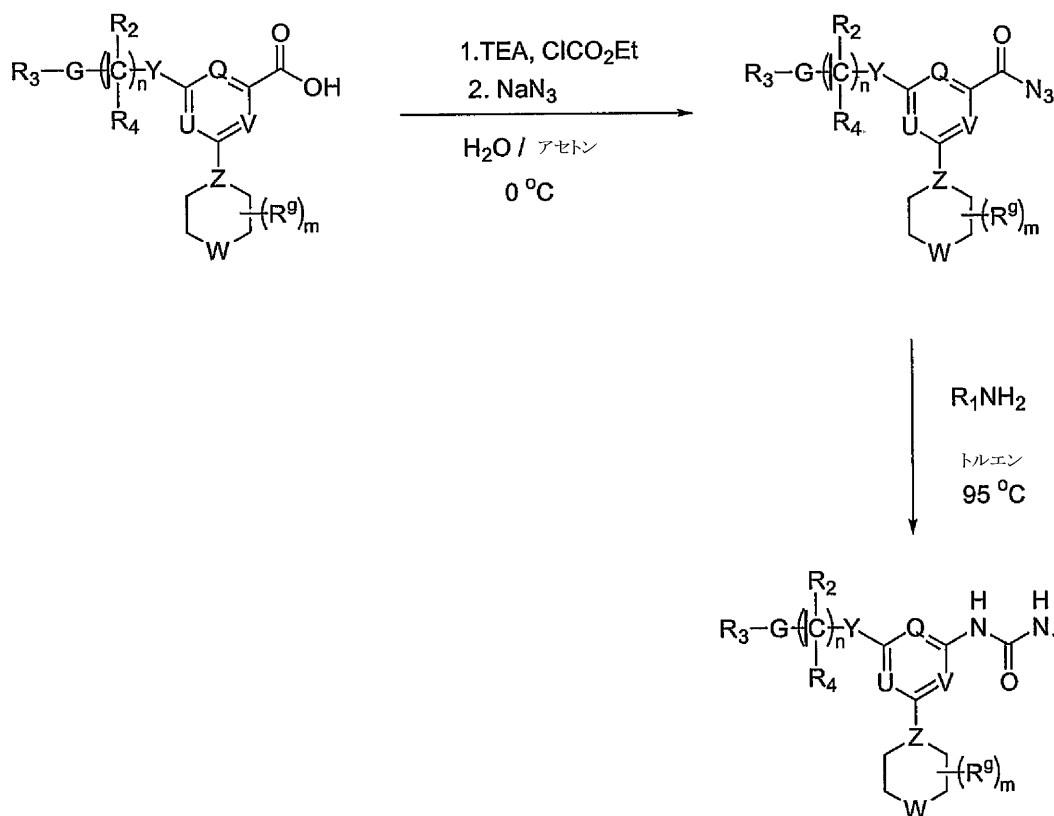
10

【0517】

別の実施態様において、一の尿素化合物が、下記のスキーム III に示す手順に従って調製できる。

【化348】

スキーム III



20

30

【0518】

40

スキーム III に示すように、カルボン酸をアジ化ナトリウムで処理することにより、アジ化アシルに転換しうる。アジ化アシルは、クルチウス転位を受けうるものであり、アミンとの反応により本発明の尿素化合物が形成される。

【0519】

従って、別の局面において、本発明は、本発明の尿素含有化合物の調製方法を提供する。当該方法は、(a) アジ化アシルが形成される条件下で、ヘテロアリアルカルボン酸 (例えば、スキーム III に示す式の化合物) を、アジド含有試薬 (例えば、アジ化ナトリウム又はトリメチルシリルアジド) と接触させるステップ、(b) 本発明の尿素化合物が形成される条件下で、アジ化アシルをアミン化合物と接触させるステップを含む。好ましい実施態様においては、アミン化合物と接触させるステップ中において、又は当該ステッ

50

ブに先立って、アジ化アシル化合物を加熱する。理論に束縛されることを望まず、アシルアジドは中間体イソシアネート化合物に転換され、これが次いでアミン化合物と反応して、本発明の化合物を形成すると考えられる。

【0520】

好ましい態様においては、同様の反応により他の種類の結合を形成しうる。ピリミジニル中間体及び求核試薬上の反応性部分を、カップリングに先立って保護することができる。上述した合成経路に使用する化学物質としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、並びに保護試薬及び脱保護試薬を含んでいてもよい。複素環式化合物を最終的に合成できるようにするため、上述した方法は、更に、本明細書に詳細に記載したステップに先立って、又は当該ステップの後に、適切な保護基を加えるか、除去する更なるステップを含んでもよい。加えて、所望の化合物を得るために、配列や順序を入れ替えて、様々な合成ステップを実施してもよい。適切な複素環式化合物の合成に有用な、合成の際の化学転換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は、当該技術分野にて周知であり、例えば R. Larock、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994), 並びに L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、及びその次の版の記載を含む。

【0521】

これに準じて、本明細書に記載するピリジン化合物、ピリジニル化合物、及びトリアジニル化合物を、前述した専門書を含め、当該技術分野にて周知の方法に従って製造しうる。ピリジニル化合物及びトリアジニル化合物は、ピリミジニル化合物に関して記載したものと同様の合成手順及び試薬を用いて製造しうる。ピリミジンが、ピリジン及びトリアジンと比較して反応性に富んだ中間体であるため、反応条件（例えば、温度、反応時間等）はそれに応じて調整することができることを当業者は認識するものであり、そのようなことは当業者により通常行われるものである。

【0522】

本願の方法に有用な酸及び塩基は、当該技術分野にて周知である。酸触媒は任意の酸性化合物であり、それらは本来、無機（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）又は有機（例えば、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフレート）であってもよい。酸は、触媒量であっても化学量論的量であっても共に有用であり、化学反応を促進する。塩基は、任意の塩基化合物であり、それらは本来、無機（例えば、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム）又は有機（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であってもよい。塩基は、触媒量であっても化学量論的量であっても共に有用であり、化学反応を促進する。

【0523】

アルキル化剤は、問題とされる官能基（例えば、アルコール酸素原子、アミノ基窒素原子）をアルキル化できる任意の試薬である。アルキル化剤は、本明細書に引用される参考文献を含め、当該技術分野において周知であり、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル、臭化ベンジル、若しくは塩化ベンジル）、硫酸アルキル（例えば、硫酸メチル）、又は当該技術分野において周知の、他のアルキル基-脱離基の組み合わせを含む。脱離基は、反応（例えば、脱離反応、置換反応）中に分子から脱離しうる任意の安定な種であり、本明細書に引用する参考文献を含め、当該技術分野において周知であり、ハライド（例えば、I-、Cl-、Br-、F-）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、-OMe、-O-t-Bu）、アシルオキシアニオン（例えば、-OAc、-OC(O)CF₃）、ス

ルホネート（例えば、メシル、トシル）、アセトアミド（例えば、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ ）、カルバメート（例えば、 $\text{N}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{Ot}-\text{Bu}$ ）、ホスホネート（例えば、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ ）、及び水又はアルコール（プロトン性状態）等を含む。

【0524】

求核試薬は当該技術分野において周知であり、本明細書に記載する化学の教科書及び専門書に記載されている。前述した方法に使用する化学物質は、例えば、溶媒、試薬、触媒、並びに保護試薬及び脱保護試薬等を含んでいてもよい。本明細書に記載した式の化合物を最終的に合成するため、上述した方法は、更に、本願に詳細に記載したステップに先立って、又は当該ステップの後に、適切な保護基を加え、又は除去するステップを含んでもよい。本明細書に記載する方法は、一の式の化合物を、他の式の化合物に転換することを想定している。転換の工程は、一又は二以上の化学転換を指し、これは *in situ* で、又は中間体化合物を単離して実施される。当該転換は、本明細書に引用する参考文献を含め、当該技術分野にて周知の技術及びプロトコルを用いて、出発化合物又は中間体を更なる試薬と反応させることを含んでいてもよい。中間体は、精製（例えば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー）して、又は精製せずに使用することができる。他の実施態様は、本明細書に記載する中間体化合物、及び本明細書に記載する方法（例えば、処理、合成）におけるそれらの使用に関する。

10

【0525】

このように得られた複素環式化合物は、更に、フラッシュカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、又は結晶化により精製されうる。

20

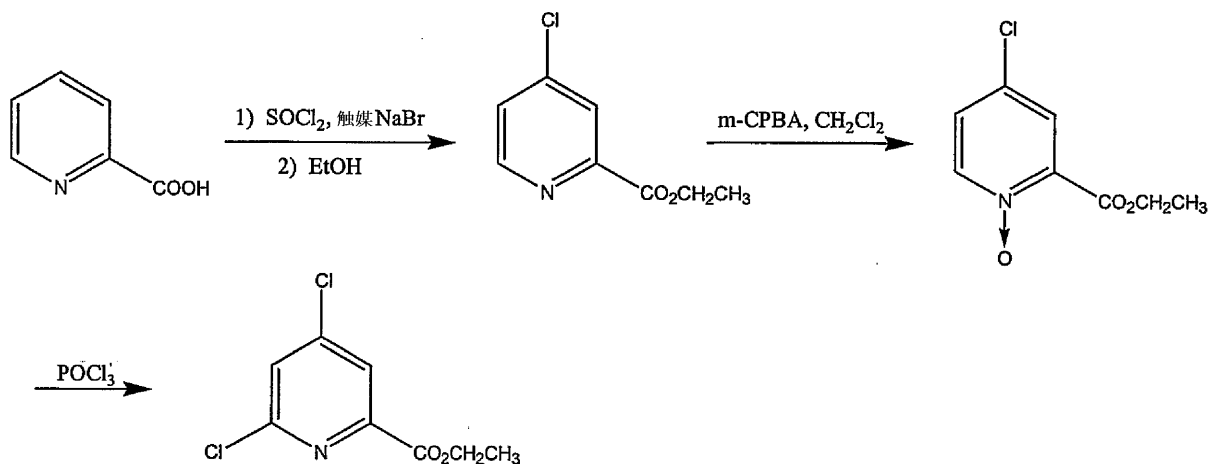
【実施例1】

【0526】

<化合物1の合成>

[A. 4、6-ジクロロピコリン酸エチルエステルの調製]

【化349】



30

【0527】

ピコリン酸（50 g、0.4 mol）を120 mL SOCl_2 に加えた後、 NaBr （0.83 g、0.008 mol、0.02 等量）を加え、混合物を24時間加熱還流した。過剰の SOCl_2 を留去し、残留物を30分間かけて200 mL エタノールに加えて、エタノールが発熱反応により緩やかに還流するようにした。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過して、濁黄色の物質を除去した。エタノールを留去し、残留物を冷却した炭酸ナトリウム溶液中にゆっくり注いだ。生成物を塩化メチレン（ $3 \times 150 \text{ mL}$ ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。この薄茶色の溶液を更に精製せずに、次のステップで使用した。

40

【0528】

薄茶色の溶液に、*m*-クロロペルオキシ安息香酸（*m*CPBA）を4部（90 g、純度77%、0.4 mol、1.0 等量）に分けて、2時間かけて加えた。溶液は加熱又は

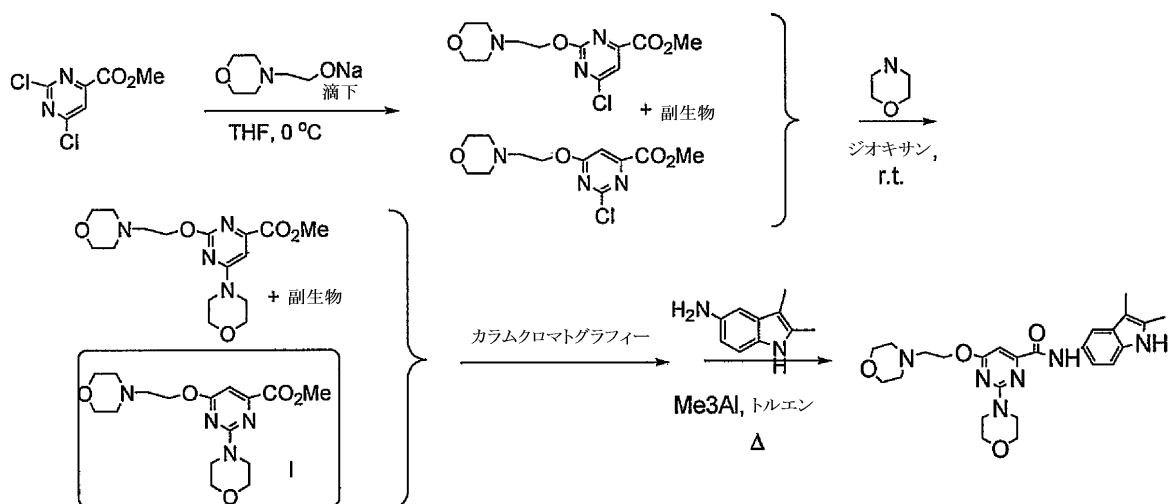
50

冷却することなく2日間攪拌した。反応中に形成した固体を濾過により除去し、溶液を冷却した炭酸ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離し、水層を塩化メチレン（3×100 mL）で抽出した。分離した有機層を併せて炭酸カリウム上で乾燥し、濃縮した。薄茶色の粘性のある残留物を、ヘキサンで処理し、室温で6時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して、薄茶色の固体である4-クロロピコリン酸エチルエステルN-酸化物（25.1 g、ピコリン酸から31%）を得た。4-クロロピコリン酸エチルエステルN-酸化物（1.6 g、8 mmol）を、0℃で4 mLのオキシ塩化リンに加え、0℃で1時間攪拌した。次いで、溶液を100℃で4時間加熱した。過剰のPOCl₃を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、冷却した重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去して、黄色がかった白色の固体である4,6-ジクロロピコリン酸エチルエステル（化合物A）（1.12 g、64%）を得た。同様の手順により、メチルエステルを製造しうる。

【0529】

[B. 化合物1（2-モルホリン-4-イル-6-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-ピリミジン-4-カルボン酸（2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-アミド）の調製]

【化350】



【0530】

氷で冷却し、攪拌されている4-（2-ヒドロキシエチル）モルホリン（3.67 g、28 mmol）の無水THF（61 mL）溶液に、鉱油中に60%分散した水素化ナトリウム（1.17 g、29.2 mmol）を窒素バージ下で3部に分けて加えた。氷浴を除去し、混合物を室温で20分から30分間攪拌し、0℃に再度冷却し、窒素バージ下で0℃にて、メチル2,4-ジクロロピリミジンカルボキシレート（5.26 g、25.4 mmol）の無水THF（53 mL）溶液に（シリンジ又は滴下漏斗を使用して）滴下した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。これを次いで氷水（115 mL）で注意深く急冷し、酢酸エチル（115 mL）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで一回抽出し、分離した酢酸エチル抽出物を併せて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。酢酸エチルを除去し、約6.2 gで、2種の一置換の異性体、微量の出発物質、及びある種の二置換の生成物（殆どが水層中に残留している）を含む微量の副生物を含む残留物を、無水1,4-ジオキサン（25 mL）に溶解し、攪拌しながらモルホリン（～2.2等量、3.94 g）で処理した。反応は10分以内に完了し、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水との間に分離した。水層を酢酸エチルで一回抽出し、分離した有機溶液を併せてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。所望の生成物を、ヘキサン-酢酸エチル（1：2）、酢酸エチル及びジクロロメタン-アセトン-メタノール（3：1：0.1）混合物による勾配溶出を用いた、シ

リカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、より極性が低い副生物及びより極性が高い異性体から分離して、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(I) (5 g、25%、2ステップにて)を得た。

【0531】

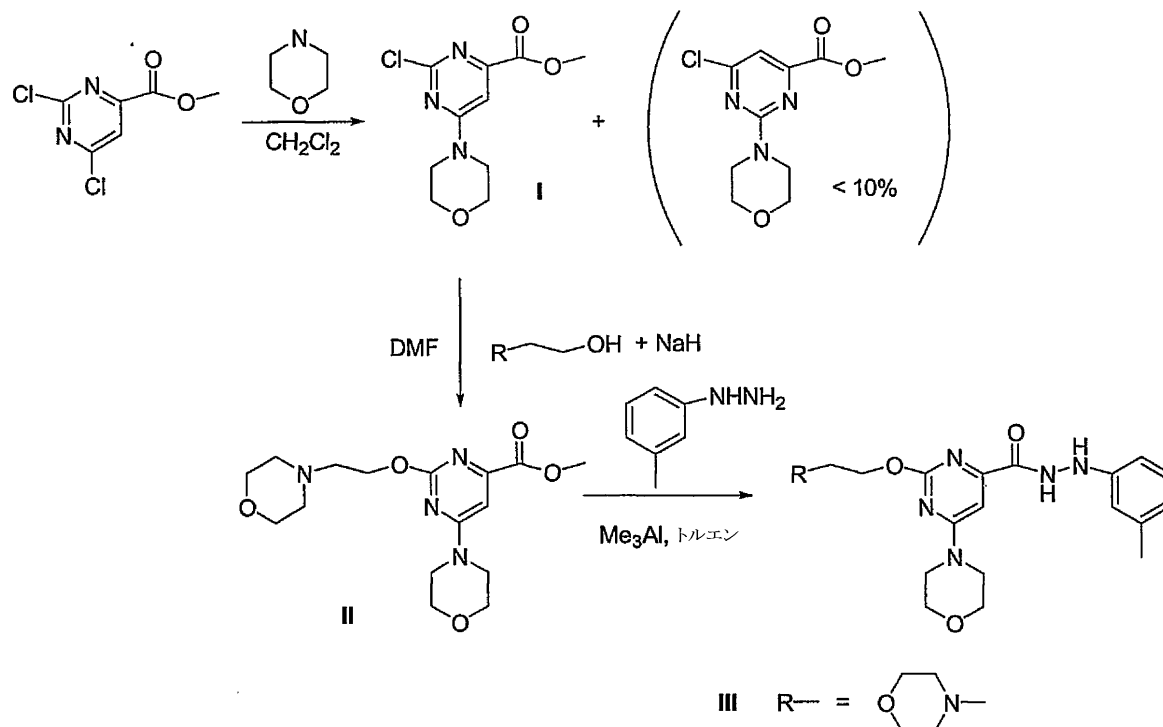
攪拌され、成分の一部が溶解するまで短時間加熱して室温に冷却した化合物(I) (1.02 g、2.9 mmol) 及び5-アミノ-2,3-ジメチルインドール (488 mg、3.04 mmol) のトルエン (6.9 mL) 中の混合物に、2 Mのトリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (2.32 mL、1.6 等量) を、窒素パージ下で滴下した。泡立ち(ガスの発生)が完了するまで、反応混合物を攪拌した後、115℃(油浴)で15分間加熱した。冷却した反応混合物に、クロロホルム及び1 N NaOHを加え、クロロホルム層を分離して、水、ブラインで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ジクロロメタン-アセトン-メタノール(3:1:0.1))及びクロロホルム-酢酸エチル混合物からの再結晶により、目的とするアミドであり、淡黄色の固体である、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)アミド(1.1 g、79%)を得た。

【実施例2】

【0532】

<化合物80(6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸N'-m-トリル-ヒドラジド)の合成>

【化351】



【0533】

攪拌された2,4-ジクロロピリミジン-6-カルボン酸メチル(4.62 g、22.3 mmol)のジクロロメタン溶液に、モルホリン溶液(3.9 mL、44.6 mmol)を、-78℃で、窒素パージ下にて添加し、得られた溶液を室温まで暖めた。ジクロロメタン及び水を加え、有機相を分離し、水、ブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。酢酸エチルからの再結晶により、約5 g(86%)の主異性体である、生成物(I)を得た。

【0534】

攪拌された 4- (2-ヒドロキシエチル)-モルホリン (1.44 g、11 mmol) の 10 mL、室温の無水 DMF 溶液に、鉱油中に 60% 分散した水素化ナトリウム (0.46 g、11.5 mmol) を、窒素パージ下で数回に分けて加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌し、0℃に冷却し、固体の生成物 (I) (2.7 g、10.5 mmol) を混合物に加えた。反応混合物を室温にまで温め、当該温度で 40 分間攪拌した。水及び酢酸エチルを反応混合物に加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、分離した有機溶液を併せてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。6-モルホリン-4-イル-2- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルである生成物 (II) (2.59 g、70%) をカラムクロマトグラフィー (溶出液、ジクロロメタン：アセトン：メタノール、3：1：0.25) により単離した。

10

【0535】

攪拌された、トルエン 4.5 mL 中の生成物 (II) (0.71 g、2 mmol) 及び m-トリルヒドラジン (0.256 g、2.1 mmol) の混合物に、2 M のトリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.6 mL) を窒素パージ下で滴下した。得られた溶液は、ガスの発生が完了するまで攪拌し、次いで 120℃で 5 分間マイクロ波にかけた。反応混合物に 1 N NaOH 溶液及びジクロロメタンを加え、有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。勾配溶出 (ヘキサン：酢酸エチル、1：3；酢酸エチル；酢酸エチル：ジクロロメタン：メタノール、75：24：1) を用いたカラムクロマトグラフィー精製により、標記の化合物 (III) (1.07 g、60%) であり、薄黄色の個体である、6-モルホリン-4-イル-2- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 N'-m-トリルヒドラジドを得た。

20

【実施例 3】

【0536】

<化合物 10 (1- [6- (2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素) の合成>

2-モルホリン-4-イル-6-ジクロロピリミジン (6.5 g、27.8 mmol) をジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。別個のフラスコ内にて 4- (2-ヒドロキシエチル)-モルホリンをジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (800 mg、33.2 mmol) を加えた。アルコキシド溶液をピリミジン溶液に加え、2 時間攪拌した。溶液を室温まで温め、tert-ブトキシカルボニル無水物 (9.0 g、41.3 mmol) を加えた。一夜攪拌した後、溶液を酢酸エチル (200 mL) 中に注ぎ、次いでこれを水 (3×200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、[2- (6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (5.6 g) を得た。

30

【0537】

[2- (6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (5.6 g) をジオキサン (100 mL) に溶解し、ヒドラジン (6 mL) を加えた。溶液を 1 時間加熱還流し、その時点で溶媒が蒸発した。固体をジクロロメタン (200 mL) に溶解し、10% 炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて [2- (6-ヒドラジノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得て、これを精製せずに次の反応に使用した。

40

【0538】

[2- (6-ヒドラジノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを氷酢酸 (30 mL) に溶解した。この溶液に、亜硝酸ナトリウム (1.3 g) の水溶液 (4 mL) を加えた。反応物を 10 分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) 中に注いだ。次いで、有機層を水 (10

50

0 mL)、10%炭酸ナトリウム(2×100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて[2-(6-アジド-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得て、これを精製せずに次の反応に使用した。

【0539】

[2-(6-アジド-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、テトラヒドロフラン(200 mL)とメタノール(20 mL)の混合物に溶解した。この溶液に炭素上の10%パラジウム(2 g)を加え、反応物を水素雰囲気下で24時間攪拌した。次いで、セライトを介して反応物を濾過し、蒸発させて[2-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5.0 g)を得た。

10

【0540】

[2-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを出発物質として使用し、適切なイソシアネートを使用した点以外は、化合物14(上記参照)と類似の方法で、メチル-{2-[2-モルホリン-4-イル-6-(3-メトリル-ウレイド)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成した。

【0541】

メチル-{2-[2-モルホリン-4-イル-6-(3-メトリル-ウレイド)-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.23 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、この混合物にトリフルオロ酢酸(30 mL)を加えた。溶液を1時間攪拌し、次いで十分な10%炭酸ナトリウム溶液で急冷して、水層のpHを7より大きな値に上昇させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、体積約5 mLに濃縮した。得られた沈殿物を収集して、化合物10(580 mg)を得た。

20

【実施例4】

【0542】

<化合物11(1-[6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-メトリル-尿素)の合成>

30

2-モルホリノ-4,6-ジクロロピリミジン(2.34 g、10 mmol)及びグリコール酸エチル(1.3 g、12 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液に水素化ナトリウム(300 mg、12 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体を酢酸エチル(200 mL)に溶解し、次いでこれを水(2×100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて、(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-酢酸エチルエステル(3.16 g)を得た。

【0543】

(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-酢酸エチルエステル(3.16 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液に1.4 Mの臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液(21.5 mL)を加え、1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体を酢酸エチル(200 mL)に溶解し、次いで水(2×100 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して、1-(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オール(2.58 g)を得た。

40

【0544】

1-(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オール(2.58 g)をジオキサン(50 mL)に溶解し、ヒドラジン(3 mL)を加えた。溶液を1時間加熱還流し、この時点で溶媒は蒸発した。固体

50

をジクロロメタン (200 mL) に溶解し、10%炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて、1-(6-ヒドラジノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得て、これを精製せずに次の反応に使用した。

【0545】

1-(6-ヒドラジノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールを氷酢酸 (30 mL) に溶解した。この溶液に亜硝酸ナトリウム (700 mg) 水溶液 (4 mL) を加えた。反応物を10分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) 中に注いだ。次いで、有機層を水 (100 mL) 及び10%炭酸ナトリウム (2 x 100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて、1-(6-アジド-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールを得て、これを精製せずに次の反応に使用した。

10

【0546】

1-(6-アジド-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールを、テトラヒドロフラン (200 mL) とメタノール (20 mL) の混合物に溶解した。この溶液に、炭素上の10%パラジウム (2 g) を加え、反応物を水素雰囲気下で24時間攪拌した。次いで、セライトを介して反応物を濾過し、蒸発させて、1-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オール (2.0 g) を得た。

20

【0547】

1-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オール (1.03 g, 3.8 mmol) 及びイミダゾール (500 mg, 8 mmol) を、ジメチルホルムアミド (16 mL) に溶解した。この溶液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.2 g, 8 mmol) を加え、72時間攪拌した。この溶液を酢酸エチル (100 mL) 中に注ぎ、次いで水 (3 x 200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して、6-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロポキシ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミン (500 mg) を得た。

30

【0548】

6-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロポキシ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミンを出発物質として使用し、適切なイソシアネートを使用した点以外は、化合物14 (上記参照) と類似の方法で、1-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロポキシ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-3-メトリル-尿素を合成した。

【0549】

1-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-メチル-プロポキシ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-3-メトリル-尿素 (30 mg) を1.0 Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に溶解し、この溶液を一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、次いで水 (2 x 10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物11 (18 mg) を得た。

40

【実施例5】

【0550】

<化合物12 (1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-メトリル-チオ尿素) の合成>

グリコール酸エチルの代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンを使用し、2-モルホリノ-4, 6-ジクロロピリミジンの代わりに6-モルホリノ-2, 4-ジク

50

ロロピリミジンを使用した点以外は、(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-酢酸エチルエステルと類似の方法で、4-[2-(4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-2-イルオキシ)-エチル]-モルホリンを合成した。異性体の分離に、カラムクロマトグラフィーが必要であった。

【0551】

4-[2-(4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-2-イルオキシ)-エチル]-モルホリンを前駆体として使用した点以外は、1-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールと類似の方法で、6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イルアミンを合成した。

10

【0552】

6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イルアミン(1.24 g、4 mmol)及びp-トリルイソシアネート(750 mg、5 mmol)をジメチルホルムアミド(6 mL)に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム(200 mg、8 mmol)を加えた。一夜攪拌した後、溶液を酢酸エチル(20 mL)中に注ぎ、次いでこれを水(3×20 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物12(630 mg)を得た。

【実施例6】

【0553】

20

＜化合物14(1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-尿素)の合成＞

グリコール酸エチルの代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンを使用した点以外は、(6-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-酢酸エチルエステルと類似の方法で、4-[2-(6-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-モルホリンを合成した。

【0554】

4-[2-(6-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イルオキシ)-エチル]-モルホリンを前駆体として使用した点以外は、1-(6-アミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチル-プロパン-2-オールと類似の方法で、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イルアミンを合成した。

30

【0555】

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イルアミン(206 g、4 mmol)及びフェニルイソシアネート(750 mg、5 mmol)を、ジメチルホルムアミド(6 mL)に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム(200 mg、8 mmol)を加えた。一夜攪拌した後、溶液を酢酸エチル(20 mL)中に注ぎ、次いでこれを水(3×20 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物14(630 mg)を得た。

40

【実施例7】

【0556】

＜化合物9(1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素)の合成＞

フェニルイソシアネートの代わりにm-トリルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で化合物9を合成した。

【実施例8】

【0557】

＜化合物13(1-(2-プロモ-4-メチル-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-チ

50

オ尿素)の合成>

フェニルイソシアネートの代わりに3-ブロモ-p-トリルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で化合物13を合成した。

【実施例9】

【0558】

<化合物15(1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-p-トリル-尿素)の合成>

フェニルイソシアネートの代わりにp-トリルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で、化合物15を合成した。

【実施例10】

【0559】

<化合物16(1-(3-メトキシフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素)の合成>

フェニルイソシアネートの代わりに3-メトキシフェニルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で、化合物16を合成した。

【実施例11】

【0560】

<化合物17(1-(4-クロロフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素)の合成>

フェニルイソシアネートの代わりにp-クロロフェニルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で、化合物17を合成した。

【実施例12】

【0561】

<化合物18(1-(2-メトキシフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素)の合成>

フェニルイソシアネートの代わりに2-メトキシフェニルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で、化合物18を合成した。

【実施例13】

【0562】

<化合物19(1-ベンジル-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素)の合成>

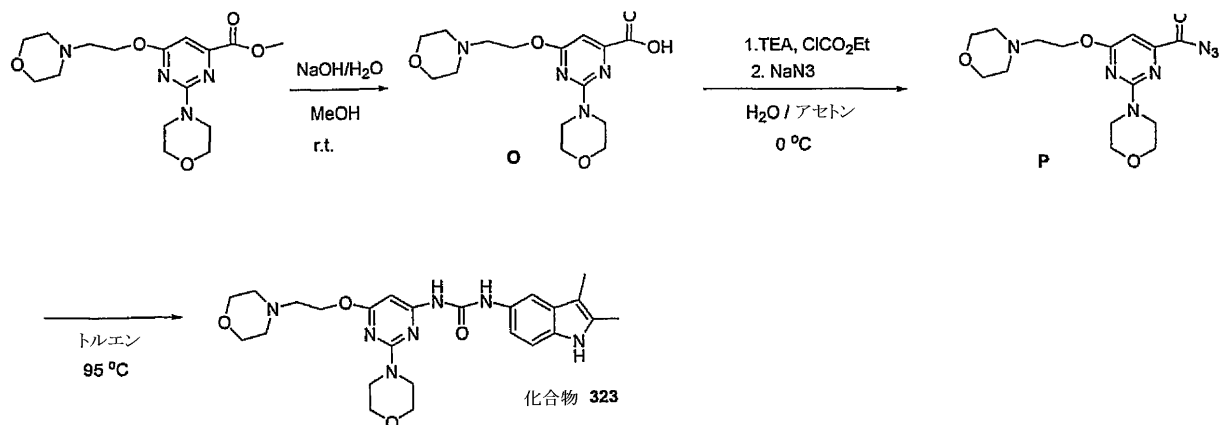
フェニルイソシアネートの代わりにベンジルイソシアネートを使用した点以外は、化合物14と類似の方法で、化合物19を合成した。

【実施例14】

【0563】

<化合物323(1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素)の合成>

【化 3 5 2】



【0 5 6 4】

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(2.4 g、6.68 mmol)のメタノール5 mL中の懸濁液に、水酸化ナトリウム(0.3 g、7.43 mmol)の水溶液(1 mL)を加え、TLCにより出発物質が消費されることが示されるまで、得られた溶液を室温で攪拌した。反応混合物を37% HCl(0.58 mL、7.43 mmol)で中和した。殆どの溶媒を減圧下で除去して沈殿生成物を得て、これを濾過し、95%エタノール2×10 mLで洗浄して、真空乾燥した。NaClを含む粗2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(O)2.67 gを、更に精製せずに、次のステップに使用した。

20

【0 5 6 5】

^1H NMR(DMSO- d_6): δ 6.51(s, 1H)、4.44(t, $J=5.7$ Hz, 2H)、3.72(m, 4H)、3.65(m, 4H)、3.57(m, 8H)、2.71(t, $J=5.7$ Hz, 2H)。

【0 5 6 6】

化合物O(2.2 g、~6.5 mmol)の水(6 mL)/アセトン(3 mL)混合物の懸濁液に、0°Cで、アセトン(5 mL)中のトリエチルアミン(1.1 mL、7.9 mmol)、アセトン(5 mL)中のエチルクロロホルメート(0.9 mL、11.6 mmol)を連続して加え、得られた溶液をその温度で30分間攪拌した。反応混合物に、アジ化ナトリウム(0.7 g、10.8 mmol)の水溶液(2.5 mL)を加えて、ガスを発生させ、高粘度の懸濁液を形成し、これを0°Cで1時間攪拌した。氷水(15 mL)を懸濁液に加え、黄色の固体を濾過し、水(2×10 mL)、次いでエーテル(10 mL)で洗浄して乾燥し、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボニルアジド(P)、2 g(84.7%)を得た。

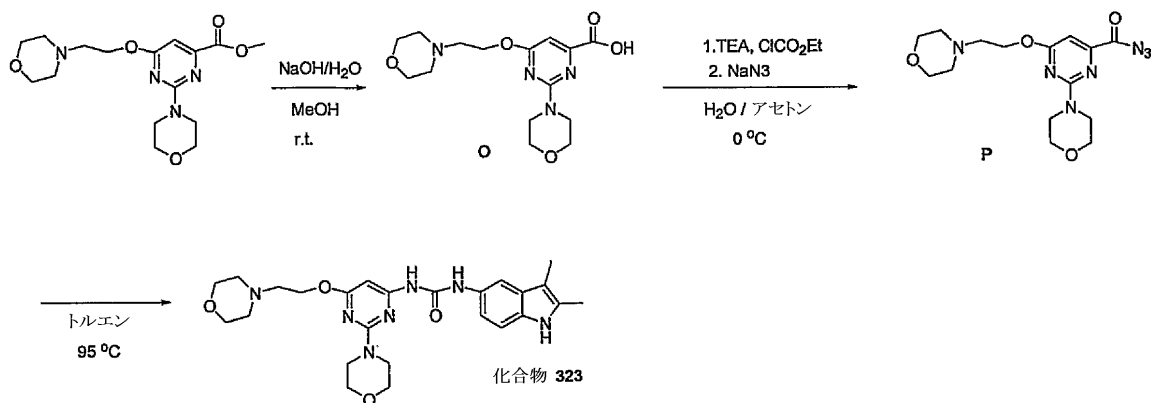
30

【0 5 6 7】

^1H NMR(CDCl₃): δ 6.71(s, 1H)、4.56(t, $J=5.7$ Hz, 2H)、3.81、3.74(m, 12H)、2.77(t, $J=5.7$ Hz, 2H)、2.55(m, 4H); C₁₅H₂₁N₇O₄についてのESMS計算値: 363.17; 実測値: 364.1(M+1)⁺。

40

【化 3 5 3】



10

【0 5 6 8】

2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (2.4 g、6.68 mmol) のメタノール、5 mL 中の懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.3 g、7.43 mmol) の水溶液 (1 mL) を加え、TLC により出発物質が消費されたことを示す迄、得られた溶液を室温で攪拌した。反応混合物を 37% HCl (0.58 mL、7.43 mmol) で中和した。大部分の溶媒を減圧除去し、沈殿生成物を得て、これを濾過し、95% エタノール 2 × 10 mL で洗浄し、真空乾燥した。NaCl を含む粗 2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (O)、2.67 g を、更に精製することなく次のステップに使用した。

20

【0 5 6 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 6.51 (s、1H)、4.44 (t、J = 5.7 Hz、52H)、3.72 (m、4H)、3.65 (m、4H)、3.57 (m、8H)、2.71 (t、J = 5.7 Hz、2H)。

【0 5 7 0】

0°C の、化合物 O (2.2 g、~6.5 mmol) の水 (6 mL) / アセトン (3 mL) 混合物中の懸濁液に、アセトン (5 mL) 中のトリエチルアミン (1.1 mL、7.9 mmol) とアセトン (5 mL) 中のエチルクロロホルメート (0.9 mL、11.6 mmol) を連続して加え、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。アジ化ナトリウム (0.7 g、10.8 mmol) の水溶液 (2.5 mL) を反応混合物に加えて、ガスを発生させ、高粘度の懸濁液を形成し、これを 0°C で 1 時間攪拌した。氷水 (15 mL) を懸濁液に加え、黄色の固体を濾過し、水 (2 × 10 mL)、次いでエーテル (10 mL) で洗浄し、乾燥して、2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボニルアジド (P)、2 g (84.7%) を得た。

30

【0 5 7 1】

^1H NMR (CDCl₃) : δ 6.71 (s、1H)、4.56 (t、J = 5.7 Hz、2H)、3.81、3.74 (m、12H)、2.77 (t、J = 5.7 Hz、2H)、2.55 (m、4H) ; C₁₅H₂₁N₇O₄ についての ESMs 計算値 : 363.17 ; 実測値 : 364.1 (M+1)⁺。

40

【0 5 7 2】

95°C の、攪拌された 5-アミノ-2,3-ジメチルインドール (292 mg、1.82 mmol) のトルエン溶液 (10 mL) に、化合物 P (0.6 g、1.65 mmol) を 5 部に分けて 15 分間以内に加えた。反応混合物を更に 10 分間加熱した後、冷却した。沈殿した尿素を濾過し、酢酸エチル 2 × 10 mL で洗浄して、粗 1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素 (化合物 323)、0.61 g (75%) を、85% を超える純度で得た。ジクロロメタン-メタノール混合物か

50

らの再結晶により、化合物 3 2 3 を高純度で得た。

【0573】

^1H NMR (CDCl_3) : δ 10.57 (s、1H)、9.81 (s、1H)、9.19 (s、1H)、7.48 (s、1H)、7.14 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H)、6.97 (d、 $J=7.0\text{ Hz}$ 、1H)、6.20 (s、1H)、4.35 (m、2H)、3.68、3.56 (m、12H)、2.64 (m、2H)、2.44 (m、4H)、2.28 (s、3H)、2.11 (s、3H) ; $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$ についての ESM S 計算値 : 495.26 ; 実測値 : 496.2 ($\text{M}+1$)⁺。

【実施例 15】

【0574】

<合成された化合物の ESM S>

合成された各化合物に関して、ESM S を計算及び測定した。

【表 1】

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1	480.25	481.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	2	472.22	473.2
[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルエステル	3	453.20	454.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-5-イル)-アミド	4	444.19	445.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド	5	419.20	420.2
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素	9	442	443.1
1-[6-(2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素	10	386	387.1
1-[6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素	11	401	402.1
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-p-トリル-チオ尿素	12	458	459.1
1-(2-ブromo-4-メチル-フェニル)-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-チオ尿素	13	536	537.0
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-尿素	14	428	429.0
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-p-トリル-尿素	15	442	443.0
1-(3-メトキシ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	16	458	459.1
1-(4-クロロ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	17	462	463.0
1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	18	458	459.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
1-ベンジル-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	19	442	443.1
[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルエステル	20	453.20	454.1
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	21	480.21	481.0
2,6-ジモルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	22	436.22	437.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3,4-ジメチル-フェニル)-アミド	23	441.24	442.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	24	494.26	495.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド	25	456.21	457
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	26	456.25	457.1
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(4-オキシモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	27	496.24	497.1
6-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	28	381.18	392.0
6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	29	479.25	480.2
4,6-ジモルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	30	435.23	436.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸メチル(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	31	508.28	509.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミド	32	476.16	477.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(9-エチル-9H-カルバゾール-2-イル)-アミド	33	522.24	523.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	34	420.19	421.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-メチル-ピリジン-2-イル)-アミド	35	420.19	421.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸ベンゾチアゾール-6-イルアミド	36	462.15	463.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸ナフタレン-2-イルアミド	37	455.20	456.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸キノリン-6-イルアミド	38	456.19	457.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸キノリン-5-イルアミド	39	456.19	457.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸インダン-5-イルアミド	40	453.24	454.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)-アミド	41	480.25	481.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	42	478.27	479.1
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド	43	456.18	457.0
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド	44	427.19	428.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド	45	485.18	486.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-フェニル)-アミド	46	441.24	442.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-プロモフェニル)-アミド	47	491.12	492.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	48	418.0	419.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-アセチルアミノフェニル)-アミド	49	470.23	471.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-スルファモイルフェニル)-アミド	50	492.18	493.0
2,6-ジモルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3,4-ジメチルフェニル)-アミド	51	397.21	398.0
2,6-ジモルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-カルバモイルフェニル)-アミド	52	412.19	413.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルカルバモイルフェニル)-アミド	53	484.24	485.1
インドール-1-イル-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-メタノン	54	437.21	438.1
(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-メタノン	55	453.24	453.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド	56	427.22	428.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノフェニル)-アミド	57	456.25	457.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-アミド	58	510.26	511.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	59	482.19	483.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-アミド	60	457.23	458.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシフェニル)-アミド	61	429.20	430.0
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド	62	419.20	420.2
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	63	472.22	473.2
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-アミド	64	476.16	477.2
2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エトキシ]-6-モルホリン-4-イル-N-m-トリル-イソニコチンアミド	65	477.23	478.1
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-イソニコチンアミド	66	479.25	480.2
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素	67	434.21	435.2
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-m-トリル-尿素	68	434.21	435.1
1-メチル-3-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-1-m-トリル-尿素	69	448.22	449.5
1-(4,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル)-3-m-トリル-尿素	70	397.21	398.1
1-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-3-m-トリル-尿素	71	434.21	435.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸1H-インドール-5-イルエステル	72	445.18	446.1
1H-インドール-5-カルボン酸[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド	73	444.19	445.1
1H-インドール-5-カルボン酸[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミド	74	444.19	445.1
3-メチル-N-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド	75	419.20	420.1
N-[4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル]-イソニコチンアミド	76	406.18	407.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 - [4-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジ ン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イ ル] -アミド	77	410.17	411.1
6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン- 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン 酸N'-m-トリル-ヒドラジド	78	434.21	435.4
2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン- 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン 酸N'-m-トリル-ヒドラジド	79	434.21	435.4
6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン -4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボ ン酸N'-m-トリル-ヒドラジド	80	442.23	443.1
6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン -4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボ ン酸N'-(3,4-ジメチル-フェニル)-ヒド ラジド	81	456.25	457.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン -4-イル-エトキシ)-イソニコチン酸N'-m -トリル-ヒドラジド	82	441.24	442.2
[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジ ン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル] -カルバミン酸m-トリルエステル	83	435.19	436.1
(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イ ル)-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピ リジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4- イルメチル]-アミン	84	458.24	459.2
N-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-ピリ ジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イ ル]-N'-m-トリル-オキサリアミド	85	462.20	463.1
N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N'-[2- モルホリン-4-イル-6-(2-ピリジン-2- イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-オキ サルアミド	86	464.18	465.1
N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-N'-[6- モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-2- イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-オキ サルアミド	87	464.18	465.1
[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジ ン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル] -カルバミン酸m-トリルエステル	88	435.48	436.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン -4-イル-2-オキソ-エチルアミノ)-ピリミ ジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H- インドール-5-イル)-アミド	89	493	494.2
2-モルホリン-4-イル-6-(4-ピリジン- 2-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン- 4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インド ール-5-イル)-アミド	90	512	513.3

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 1	4 5 4	4 5 5. 3
6-ジブチルアミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 2	4 7 8	4 7 9. 3
6-ジエチルアミノ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 3	4 2 2	4 2 3. 2
6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 4	4 7 9	4 8 0. 2
6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 5	4 3 7	4 3 8. 3
[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸	9 6	4 2 4	
[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ]-酢酸メチルエステル	9 7	4 3 8	
6-{[(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-メチル]-アミノ}-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 8	4 8 1	4 8 2. 2
6-[2-(4-カルバモイル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	9 9	5 3 4	5 3 5. 2
6-[2-(4-ヒドロキシ-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1 0 0	5 0 7	5 0 8. 3
6-({[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1 0 1	4 8 1	4 8 2. 2
6-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1 0 2	5 3 4	5 3 5. 2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	103	539	540.3
6-(カルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	104	423	424.2
6-(エチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	105	451	452.2
6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチルアミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	106	506	507.2
6-{[(ブチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-アミノ}-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	107	493	494.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	108	477	478.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	109	491	492.3
6-(シクロペンチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	110	491	492.3
2-モルホリン-4-イル-6-[(m-トリルカルバモイル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	111	513	514.2
6-(ジメチルカルバモイルメチル-アミノ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	112	451,	452.2
6-[メチル-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-2-,モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	113	492	
6-[メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	114	507	

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-オキソ-2- ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ピリミジン -4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フ ェニル)-アミド	115	490	
6-[メチル-(2-オキソ-2-ピペリジン-1- イル-エチル)-アミノ]-2-モルホリン-4- イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチ ルアミノ-フェニル)-アミド	116	468	
6-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-2- モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カル ボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-アミド	117	437	
1-(3-ブロモ-フェニル)-3-[6-モルホ リン-4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル- エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	118	506	507.0
1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[6-モ ルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4- イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿 素	119	496	497.0
1-インダン-5-イル-3-[6-モルホリン- 4-イル-2-(2-モルホリン-4-イル-エト キシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	120	468	469.4
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モル ホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4- イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル) -尿素	121	496	497.1
1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[6-モ ルホリン-4-イル-2-(2-モルホリン-4- イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿 素	122	456	457.1
1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-3- -[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モルホ リン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イ ル]-尿素	123	472	473.3
1-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-モル ホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4- イル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素	124	478	479.3
1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[2-モル ホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イ ル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	125	446	447.3
1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-モルホ リン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル- エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	126	462	463.3
1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-モルホ リン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル- エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	127	453	454.3
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モル ホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4- イル]-3-(3-ニトロ-フェニル)-尿素	128	473	474.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
1-(2-ブロモフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	129	506	507.2
1-(3-ヨードフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	130	554	555.2
1-(3-エチルフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	131	456	457.3
1-(2-クロロフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	132	462	463.3
1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	133	515	516.2
1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	134	499	500.3
1-(6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	135	503	504.1
1-(2-メチルキノリン-6-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	136	493	494.3
1-(1H-インドール-5-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	137	467	468.2
1-(5-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エーテル)-ピリミジン-4-イル]-尿素	138	494	495.2
1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	139	519	520.2
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-キノリン-5-イル-尿素	140	479	480
1-(5-シクロプロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	141	476	477.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(4-p-トリル-チアゾール-2-イル)-尿素	1 4 2	5 2 5	5 2 6. 2
1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	1 4 3	4 4 4	4 4 5. 2
1-(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	1 4 4	4 8 4	4 8 5. 2
4, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド; メタンスルホン酸との複合体	1 4 5	5 3 1. 2 2	4 3 6. 2
6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸 (1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1 4 6	4 9 3. 2 7	4 9 4. 1
4, 6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸 (1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	1 4 7	4 4 9. 2 4	4 5 0. 1
6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド; メタンスルホン酸との複合体	1 4 8	5 7 5. 2 4	4 8 0. 2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-アミド	1 4 9	4 4 8. 1 6	4 4 9. 1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (5-カルバモイル-ピリジン-2-イル)-アミド	1 5 0	4 5 7. 2 1	4 5 8. 2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (2-ピロリジン-1-イル-ピリジン-4-イル)-アミド	1 5 1	4 8 3. 2 6	4 8 4. 1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (3-アセチル-フェニル)-アミド	1 5 2	4 5 5. 2 2	4 5 6. 1
(E)-N-(3-(1-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)エチル)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド	1 5 3	4 9 7. 2 8	4 9 8. 2
(E)-N-(3-(1-(メトキシイミノ)エチル)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド	1 5 4	4 8 4. 2 4	4 8 5. 1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-モルホリン-4-イル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	155	455.25	456.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	156	437.24	438.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	157	413.24	414.1
4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	158	437.24	438.1
4-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	159	413.24	414.1
4-メトキシアミノ-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	160	371.20	372.1
4-メトキシアミノ-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	161	395.20	396.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	162	366.24	367.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-シクロプロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アミド	163	461.18	462.0
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノメチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アミド	164	472.28	473.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド	165	428.22	429.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(アセチル-メチル-アミノ)-フェニル]-アミド	166	442.23	443.1
(E)-N-(3-(1-(2,2-ジメチルヒドラジノ)エチル)フェニル)-6-((2-メトキシ	167	455.26	456.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
シエチル) (メチル) アミノ) - 2-モルホリノピ リミジン-4-カルボキサミド			
6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カル ボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5 -イル) -アミド	168	350. 17	351. 2
4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -6 -モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボ ン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル) -アミド	169	476. 25	477. 1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン -4-イル-エトキシ) -ピリミジン-4-カルボ ン酸 [3-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) -フェニル] -アミド	170	505. 24	506. 1
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル- 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4'] ビピリジニル-2'-カルボン酸 (2, 3-ジメチ ル-1H-インドール-5-イル) -アミド	171	449. 24	450. 1
6-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ [4. 5] デカ-8-イル) -2-モルホリン-4-イル -ピリミジン-4-カルボン酸 (2, 3-ジメチル -1H-インドール-5-イル) -アミド	172	492. 25	493. 1
6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カル ボン酸 (2, 3-ジメチル-1H-インドール- 5-イル) -アミド	173	450. 24	451. 1
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル- 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4'] ビピリジニル-2'-カルボン酸 (3-エチル-1 H-インドール-5-イル) -アミド	174	449. 24	450. 1
6-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スピロ [4. 5] デカ-8-イル) -2-モルホリン-4-イル -ピリミジン-4-カルボン酸 (3-エチル-1H -インドール-5-イル) -アミド	175	492. 25	493. 1
2'-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5 -イルカルバモイル) -6'-モルホリン-4-イ ル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4'] ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステ ル	176	505. 27	506. 1
6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カル ボン酸 (3-エチル-2-メチル-1H-インド ール-5-イル) -アミド	177	464. 25	465. 1
6-(4-メチル-ピペリジン-1-イル) -2- モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボ ン酸 (3-エチル-1H-インドール-5-イル) アミド	178	448. 26	449. 1
2-モルホリン-4-イル-6-ピペリジン-1 -イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (3-エチル -1H-インドール-5-イル) -アミド	179	434. 24	435. 1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]dec-8-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	180	506.26	507.1
4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸(3-エチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	181	476.25	477.1
6'-モルホリン-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	182	433.25	434.1
6-(4-カルバモイル-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	183	491.26	492.1
6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド	184	476.25	477.1
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド;メタンスルホン酸との複合体	185	571.25	476.2
4-ヒドロキシ-6'-モルホリン-4-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド	186	475.26	476.1
6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	187	436.22	437.1
6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-SH-カルバゾール-3-イル)-アミド;メタンスルホン酸との複合体	188	572.24	477.3
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	189	424.22	425.2
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	190	520.22	521.3
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド	191	480.21	481.3

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-N-(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-7-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	192	548.2	549.3
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	193	410.21	411.2
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	194	410.21	411.2
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-6-(メトキシ(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	195	509.28	510.3
N-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-6-(メトキシアミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	196	372.19	373.2
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(2-オキソインドリン-5-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	197	468.21	469.1
N-(3-(3,3-ジエチルウレイド)フェニル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-4-カルボキサミド	198	527.29	528.2
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	199	484.21	485.2
N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシ-6-イル)-6-(2-メトキシエチル(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	200	429.2	430.2
N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-6-(2-メトキシエチル(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	201	434.21	435.2
6-(2-メトキシエチル(メチル)アミノ)-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	202	436.22	437.2
N-(5,6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-6-(2-メトキシエチル(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	203	456.19	457.2
N-(2,5-ジエトキシ-4-モルホリノメチル)-6-(2-メトキシエチル(メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	204	544.3	545.3

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
N- (3-イソプロピルフェニル) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	205	413. 24	414. 2
N- (1-アセチルインドリン-5-イル) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	206	454. 23	455. 2
6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N- (3- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	207	453. 21	454. 2
6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N- (3- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	208	452. 23	453. 1
6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノ-N- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド	209	439. 18	440. 2
N- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	210	415. 19	416. 2
6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N- (1-メチルインドリン-6-イル) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	211	426. 24	427. 2
N- (5- (ジメチルアミノ) -2-フルオロフェニル) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	212	432. 23	433. 2
N- (3-イソプロピルフェニル) -2-モルホリノ-6- (2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	213	455. 25	456. 2
N- (1-メチルインドリン-6-イル) -2-モルホリノ-6- (2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	214	468. 25	469. 2
N- (3- (ジメチルアミノ) -4-フルオロフェニル) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	215	432. 23	433. 2
N- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -2-モルホリノ-6- (2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	216	467. 23	468. 2
6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	217	425. 22	426. 2
N- (3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -2-モルホリノ-6- (2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	218	484. 21	485. 2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ)-N-(1, 3, 3-トリメチル-2-オキソインドリン-5-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド	219	510.26	511.2
N-(1-エチル-1H-インドール-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	220	480.25	481.2
N-(1-エチルインドリン-6-イル)-2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエトキシ) ピリミジン-4-カルボキサミド	221	482.26	483.3
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸 (3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	222	494.23	495.2
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸 (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド	223	506.23	507.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-(2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-オクタジュートロモルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸 (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド	224	514.31	515.3
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル)-アミド	225	443.25	444.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 [3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-フェニル]-アミド	226	453.24	454.1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 [5-(4-クロロ-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミド	227	485.19	486.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミド	228	418.23	419.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (4-イソプロピル-3-メチル-フェニル)-アミド	229	427.26	428.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸 (4-ブromo-3-メチル-フェニル)-アミド	230	463.12	464.1

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(3-メタンスルホニル-フェニル)- アミド	231	449.17	449.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(3-ベンゾイル-フェニル)-アミド	232	475.22	476.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(2-p-トリル-エチル)-アミド	233	413.24	414.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(3, カルバモイル-4-モルホリン- 4-イル-フェニル)-アミド	234	499.25	500.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸[3-(4-ブロモ-1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)-フェニル]アミド	235	529.14	530.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(5-tert-ブチル-[1, 3, 4]- チアジアゾール-2-イル)-アミド	236	435.21	436.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(5-メチル-イソキサゾール-3- イル)-アミド	237	376.19	377.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(4, 6-ジメチル-ピリジン-2- イル)-アミド	238	400.22	401.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(3-メチル-イソチアゾール-5- イル)-アミド	239	392.16	393.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(4, 6-ジメチル-ピリジン-2- イル)-アミド	240	401.22	402.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(2, 3-ジメチル-キノキサリン-6- イル)-アミド	241	451.23	452.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(3-キノキサリン-2-イル-フェニル)- アミド	242	499.23	500.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸(5, 7-ビス-トリフルオロメチル- [1, 8]ナフチリジン-2-イル)-アミド	243	559.18	560.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸 (3-トリフルオロメトキシ-フェニ ル)-アミド	244	455. 18	456. 1
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]- 2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4- カルボン酸 [3-(2-メチル-チアゾール-4- イル)-フェニル]-アミド	245	468. 19	469. 1
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-2-モルホリノ-6-(2-(ピペラジン -1-イル)エトキシ)ピリミジン-4-カルボキ サミド	246	479. 26	480. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(メチルアミノ)-2-モルホリノ ピリミジン-4-カルボキサミド	247	380. 20	381. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(ジメチルアミノ)-2-モルホリノ ピリミジン-4-カルボキサミド	248	394. 21	395. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミ ド	249	473. 17	474. 1
6-(2-シアノエトキシ)-N-(2, 3-ジメ チル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホ リノピリミジン-4-カルボキサミド	250	420. 19	421. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミ ド	251	449. 25	450. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(2-メトキシエチルアミノ)-2- モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	252	424. 22	425. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-メチル-2-モルホリノピリミジン- 4-カルボキサミド	253	365. 19	366. 2
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-ヒドロキシ-2-モルホリノピリミジ ン-4-カルボキサミド	254	367. 16	368. 1
N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール-5- イル)-6-(2, 3-ジメチル-1H-インド ール-5-イルアミノ)-2-モルホリノピリミジ ン-4-カルボキサミド	255	509. 25	510. 2
6-(2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキ シ)-N-(2, 3-ジメチル-1H-インドール -5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カル ボキサミド	256	480. 25	481. 2
6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イ ル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサ ミド	257	477. 25	478. 2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)-N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	258	482.26	483.2
N-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノ-6-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド	259	450.24	451.2
(S)-6-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	260	463.23	464.2
6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-カルボキサミド	261	463.23	464.2
6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノ-N-(2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	262	503.26	504.2
1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素	263	380.20	381.2
1-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)-3-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)尿素	264	492.26	493.2
1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-((2-メトキシエチル)メチル)アミノ)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素	265	453.25	454.2
1-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-イル)-3-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)尿素	266	506.28	507.2
1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(6-メチル-2-モルホリノピリミジン-4-イル)尿素	267	394.21	395.2
1-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)尿素	268	527.28	528.2
1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)尿素	269	541.29	542.3
1-(3-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-3-(2-モルホリノ-6-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)尿素	270	508.29	509.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-メチル-2-ニトロフェニル)-アミド	271	472.21	473.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-アミノ-5-メチルフェニル)-アミド	272	442.23	443.0
6-(2-アミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	273	410.21	411.0
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1,3-ジオキサ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	274	496.21	497.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1H-インドール-6-イル)-アミド	275	452.22	453.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド	276	458.19	459.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-アミノフェニル)-アミド	277	428.22	429.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-アミド	278	482.26	483.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メトキシフェニル)-アミド	279	443.22	444.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチルアミノフェニル)-アミド	280	442.23	443.3
2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	281	464.25	465.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3,5-ジメチルフェニル)-アミド	282	441.24	442.3
2,6-ジモルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	283	450.24	451.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-フェニルアミノフェニル)-アミド	284	504.25	505.3

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-1-イル-フェニル)-アミド	285	478.23	479.3
6-(2-メチルアミノ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	286	438.24	439.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-クロロ-フェニル)-アミド	287	447.17	448.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-3-メチル-フェニル)-アミド	288	470.26	471.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-メチル-4-メチルアミノ-フェニル)-アミド	289	456.25	457.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-4-メチル-フェニル)-アミド	290	470.26	471.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(4-メチル-3-メチルアミノ-フェニル)-アミド	291	456.25	457.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	292	414.20	415.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(5-モルホリン-4-イル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アミド	293	489.24	490.3
{2-[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸メチルエステル	294	468.21	469.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-モルホリン-4-イル-フェニル)-アミド	295	498.26	499.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2,3,4,テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド	296	468.25	469.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド	297	428.22	429.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸m-トリルアミド	298	371.20	372.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド	299	482.26	483.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジエチルアミノ-フェニル)-アミド	300	484.28	485.2
6-(2-メトキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	301	425.21	426.2
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	302	414.24	415.2
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	303	400.22	401.2
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロール-1-イル-フェニル)-アミド	304	422.21	423.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド	305	479.23	480.2
2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	306	412.22	413.2
6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	307	411.19	412.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(イソプロピル-メチル-アミノ)-フェニル]-アミド	308	484.28	485.2
6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ジメチルアミノ-フェニル)-アミド	309	387.19	388.2
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-アミド	310	426.24	427.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド	311	437.22	438.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸[3-(エチル-メチル-アミノ)-フェニル]-アミド	312	470.26	471.3
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド	313	479.23	480.3
6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	314	439.22	440.2
6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-アミド	315	423.20	424.1
[6-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イルカルバモイル)-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエステル	316	481.23	482.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド	317	482.26	483.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-アミド	318	482.26	483.1
6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシ-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	319	381.18	382.1
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシ-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-アミド	320	496.24	497.2
2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-カルボン酸(1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-アミド	321	496.28	497.2
2-モルホリン-4-イル-6-[2-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エトキシ]-ピリミジン-4-カルボン酸(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-アミド	322	514.23	フラグメント 394.2 (M1+1) 122.0 (M2+1); M1+M2= 514.2

10

20

30

40

化合物	化合物 NO.	ESMS (計算値)	ESMS (M+1) (実測値)
1- (2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	323	495.26	496.2
1-(3-アミノフェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	324	443.23	444.2
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-尿素	325	521.28	522.3
1-{6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-3-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-イル)-尿素	326	465.25	466.2
1-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-尿素	327	494.24	495.2
1-(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	328	494.24	495.2
1-(4-イソプロピル-3-メチル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	329	484.28	485.3
1-(3-イソプロピル-フェニル)-3-[2-モルホリン-4-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-4-イル]-尿素	330	470.26	471.3

10

20

30

【実施例16】

【0575】

<インビトロアッセイ>

[試薬]

Staphylococcus aureus Cowan I (SAC) を Calbiochem 社 (La Jolla, CA) から入手し、リポ多糖 (LPS、Serratia marcescens) を Sigma 社 (St. Louis, MO) から入手した。ヒト及びマウス組み換え IFN γ を、各々 Boehringer Mannheim 社 (Mannheim, Germany) 及び Pharmingen 社 (San Diego, CA) から購入した。

40

【0576】

[ヒトインビトロアッセイ]

ヒト PBMC を、Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech 社製、Uppsala, Sweden) を用いた遠心分離により単離し、10% ウシ胎児血清 (FCS)、100 U/mL ペニシリン、及び 100 μ g/mL ストレプトマイシンを添加した RPMI 培地中で調製した。PBMC を 96-ウェルプレートのウェル内に、 5×10^5 細胞/ウェル濃度でプレーティングし、IFN γ (30 U/mL) を加えて 22 時間プライミングし、LPS (1 μ g/mL) を加えて、又は IFN γ (100 U/mL

50

）を加えて刺激し、次いでSAC（0.01%）を加えて刺激した。試験対象のピリミジン化合物をDMSOに溶解し、96-ウェルプレートにウェルに加えた。最終的なDMSO濃度を、化合物フリーのコントロールを含む全培地で0.25%に調整した。ヒトTHP-1細胞をウェル内にプレATINGし、IFN γ （100U/mL）を加えて22時間プライミングし、異なる濃度のピリミジン化合物の存在下、SAC（0.025%）を加えて刺激した。サイトカインの測定のため、18時間後に細胞フリーの上清を採取した。MTSの生体内還元を用いて、細胞生存率を評価した。化合物処理グループ対化合物フリーコントロールでの吸光度比を測定することにより、細胞の生存を推定した。

【0577】

抗ヒト抗体を用いたサンドイッチELISA、即ちR&D Systems社製（Berkeley, CA）のヒトIL-12p40 ELISAキット、及びEndogen社製（Cambridge, MA）のヒトIL-12p70又はIL-10 ELISAキットを用いて、上清を、IL-12p40、IL-12p70、又はIL-10の量に関して検定した。検定は、製造業者の使用説明書に準拠した。

10

【0578】

〔マウスインビトロアッセイ〕

Balb/cマウス（Taconic社製、Germantown, NY）を、Mycobacterium tuberculosis H37Ra（Difco社製、Detroit, MI）で免疫感作した。脾臓細胞を5日間回収し、平底96-ウェルプレート内で、10% FCS及び抗生物質を添加したRPMI培地中にて、 1×10^6 細胞/ウェルに調製した。次に、脾臓細胞を、試験対象の化合物の存在下、IFN γ （60ng/mL）とSAC（0.025%）（LPS（SACの代わりに20 μ g/mLを使用する））との組み合わせで刺激した。サイトカインの測定のために、24時間後に細胞フリーの上清を採取した。化合物の調製と、細胞生存率の評価は、上述したように実施した。マウスアッセイにおいて、化合物273を試験して、IL-12に関して1248nMのIC₅₀を有することが見出された。マウスIL-12p70、IL-10、IL-1 β 、及びTNF α を、Endogen社製のELISAキットを使用して、製造業者の使用説明書に従って測定した。

20

【0579】

ピリミジン化合物の生物活性を、ヒトPBMC又はTHP-1細胞を用いて試験した。表2に、代表的な結果を示す。

30

【表 2】

I C ₅₀ の 範囲	化 合 物
< 1 μ M	1, 2, 4, 5, 9, 10, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 51, 67, 78, 80, 81, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 125, 126, 127, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 139, 143, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 193, 194, 195, 196, 205, 211, 214, 215, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 290, 291, 294, 295, 298, 301, 302, 303, 304, 307, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 319, 320, 322, 323, 324, 325, 326, 329, 330
$\geq 1 \mu$ M	11, 12, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 119, 120, 122, 123, 124, 128, 129, 133, 134,
	138, 140, 141, 142, 144, 149, 152, 157, 162, 163, 164, 165, 166, 170, 190, 191, 192, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 212, 213, 216, 217, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 249, 272, 274, 276, 279, 284, 287, 288, 289, 292, 293, 296, 297, 299, 300, 305, 308, 318, 321, 327, 328

10

20

30

【実施例 17】

【0580】

<インビボアッセイ>

[A. アジュバント関節炎]

ラットのアジュバント関節炎の処置：熱殺菌し、粉碎した *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) H37Ra を、不完全フロイントアジュバントに懸濁して作製した 0.1 mL の 10 mg/mL 細菌懸濁液を、雌の Lewis ラットに皮下注射（尾の基部）して、アジュバント関節炎（AA）を誘導した。マイコバクテリウムの導入から 7 日目に開始して、1 日 1 回、7 日間（7 日目から 14 日目）、ラットに化合物 1 又はビヒクルを経口投与した。重要な期間中（免疫性付与から 10 日後から 25 日後）、各動物の多発性関節炎の発現を、肉眼での検査で毎日監視し、関節炎インデックスを割り当てた。

40

【0581】

多発性関節炎の強度を、以下のスキームに従って採点した：（a）関節の紅斑、膨張、及び変形に基づき、各足を 0 から 3 に類別する：紅斑又は膨張がない場合 0；膨張が少なくとも一つの関節について検出された場合 0.5；軽度の膨張及び紅斑 1；足根及び手根

50

の両方の膨張及び紅斑 2；強直及び骨の変形 3。従って、4つの足に関して最大スコアは、12である。(b)身体の他の部分に関する類別：各耳において、赤みかかっている場合 0.5；結節が存在する場合もまた 0.5；結合組織膨張（鞍鼻）1；尾に結節及び捻れが存在する場合 1。従って、可能な最高関節炎インデックスは、16である。

【0582】

AAモデルを用いた実験を、4回繰り返した。化合物1の経口投与は、用量依存的に、関節炎スコアを再現可能に低下させ、多発性関節炎の発達を遅延させた。このモデルで使用した関節炎スコアは、監視した構造の炎症状態の反映であり、従って結果は、試験化合物が、この病理の態様を軽減する能力を示している。図1に示すように、Mycobacterium tuberculosis (MTB) チャレンジ後のラットへの化合物1の投与は、ビヒクル対照の投与と比較して関節炎インデックスを低下させた。

10

【0583】

[B. クロウン病：ラットのジニトロベンゼンスルホン酸誘導型炎症性腸症候群モデル]

体重 200 ± 20 g で 24 時間断食した、雄又は雌の Wistar ラットを使用した。2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸 (DNBS、0.5 mL エタノール 30% 中 25 mg) の結腸点滴により、遠位結腸炎を誘導し、その後、カニューレを通して空気 (2 mL) を静かに注入して、溶液を確実に結腸内に残留させた。試験化合物及び／又はビヒクルを、DNBS 点滴の 24 時間前及び 2 時間前に経口投与した後、連日 5 日間経口投与した。一の対照グループを、ビヒクル単独で同様に処置した一方、他のグループをビヒクル及び DNBS で処置した。試験化合物の最後の一回を投与してから 24 時間後に、動物をと殺し、各結腸を除去して計量した。次いで、結腸対一身体の重量比を、下記式に従い、各動物について計算した：結腸 (g) / BW $\times 100$ 。ビヒクル対照グループに対するビヒクル対照 + DNBS グループの比の「正味」の増大を、試験物質処置グループとの比較の基礎として使用して、「差し引き %」として表した。

20

【0584】

[C. クロウン病 CD4⁺CD45RB^{high}T細胞-再構成 SCID 結腸炎モデルマウス]

脾臓細胞を正常な雌 BALB/c マウスから準備した。細胞精製のために、以下の抗マウス抗体を用いて、非 CD4⁺T 細胞を標識した：B220 (RA3-6B2)、CD11b (M1/70)、及び CD8 α (53-6.72)。全ての抗体は BioSource 社 (Camarillo, CA) から入手した。M450 抗ラット IgG-被覆磁気ビーズ (Dynal, Oslo, Norway) を使用して抗体を結合し、MPC-1 磁気濃縮器を用いてネガティブセレクションを行った。次に細胞選別のために、CD4⁺高発現細胞を、FITC-結合 CD45RB (16A、Pharmingen 社製、San Diego, CA) 及び PE-結合 CD4 (CT-CD4、Caltag 社製、Burlingame, CA) を用いて標識した。CD4⁺CD45RB^{high}細胞を、操作上、CD45RB-染色 CD4⁺細胞の上部 40% として定義して、無菌条件下でフローサイトメトリーにより選別した。回収した細胞を PBS 中に 4×10^6 / mL の濃度で再懸濁し、雌の C. B-17 SCID マウスの腹腔内に 100 μ L 注射した。本発明の化合物のピリジン及び／又はビヒクルを、移植の翌日から開始して、一日一回、週に 5 日間経口投与した。移植 SCID マウスを週に 1 回計量し、その臨床的状态を監視した。

30

40

【0585】

結腸組織サンプルを 10% 緩衝ホルマリン中で固定し、パラフィンで包埋した。上行結腸、横行結腸、及び下行結腸から収集した切片 (4 μ m) を切り、ヘマトキシリン及びエオジンで染色した。結腸炎の重症度を、遠位結腸切片の組織学的検査に基づき決定し、それにより結腸炎症の範囲を、4つの各基準においてスケール 0 から 3 に等級付けた：腺窩の伸長、細胞浸潤、杯細胞の欠損、及び腺窩膿瘍の数。

【0586】

新たに獲得した結腸標本から、LP リンパ球を単離した。パイエル板を除去した後、結

50

腸をCa/MgフリーHBSSで洗浄し、0.5cm断片に切断し、EDTA(0.75mM)、DTT(1mM)、及び抗生物質(アンホテリシン2.5μg/mL、ゲンタマイシン50μg/mL、シグマ社製)を含有するHBSS中で、37℃で15分間、2回インキュベートした。次に、組織を更に0.5mg/mLコラゲナーゼD、0.01mg/mL DNase I(Boehringer Mannheim社製)、及び抗生物質を含有するRPMIにて37℃で消化した。次に、LP細胞を40%から100%のパーコール勾配(Pharmacia社製、Uppsala、Sweden)中において、層に形成させ、40%から100%境界面の細胞から、リンパ球に富んだ集団を単離した。

【0587】

サイトカイン産生を測定するために、48-ウェルプレートを、炭酸緩衝液(PH9.6)中において、10μg/mLマウス抗CD3ε抗体(145-2C11)を用いて、4℃にて一夜被覆した。次いで、5×10⁵LP細胞を、プレコートしたウェル内で、1μg/mL可溶性抗CD28抗体(37.51)の存在下、0.5mlの完全培地中で培養した。精製抗体はPharmingen社から入手した。48時間後、培地上清を除去し、サイトカインの産生を試験した。Endogen社製(Cambridge、MA)ELISAキットを用い、製造業者の使用説明書に従って、マウスIFNγを測定した。

【実施例18】

【0588】

<破骨細胞形成>

ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を、健康なドナーの血液から単離した。細胞を、マルチウェルプレート内の、10%FBSを含有するRPMI1640培地中に7.5×10⁵細胞/mLで播種した。20ng/mLのヒト組み換えNF-κB活性化受容体リガンド(RANKL)、及び10ng/mLのヒトM-CSFを用い、様々な用量の試験化合物の存在下で、破骨細胞形成を誘導した。培養から48時間後、RANKL及びM-CSFを再度補給し、そして更に2日間培養した。次いで、培養した細胞で、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)を染色した。3核以上を有するTRAP-陽性細胞を、破骨細胞と認定した。CKK-8アッセイ(Dojindo社製、Gaithersburg、Md)により、24時間インキュベートして、総細胞生存率を評価した。

【0589】

<他の実施態様>

本明細書に開示した特徴、特定の実施態様、及び特定の置換基の全ては、任意に組み合わせることができる。本明細書に開示したそれぞれの特徴、実施態様、又は置換基は、同一な、等価な、又は同様の目的に寄与する代替的な特徴、実施態様、又は置換基で置き換えることができる。化合物の場合、特定の値を任意に組み合わせて、安定な構造を形成させることができる。更に、一の種類の化学構造における置換基(好ましいか否かに係わらず)についての特定の値を、同一又は異なる種類の化学構造における他の置換基(好ましいか否かに係わらず)についての値と組み合わせうる。従って、特に明示しない限り、開示した各特徴、実施態様、又は置換基は、等価な又は同様の特徴、実施態様、又は置換基の一般的な、一連のものに過ぎない。

【0590】

上記の記載から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に解明することができ、本発明の趣旨及び範囲から逸脱せずに、本発明に様々な変更及び修正を為して様々な用途及び状況に適合させることができる。例えば、本明細書に記載した複素環式化合物と構造的に類似した化合物も合成することができ、そのIL-12活性の阻害に関してスクリーニングすることができ、本発明の実施のために使用することができる。従って、他の実施態様も特許請求の範囲内に含まれる。

【0591】

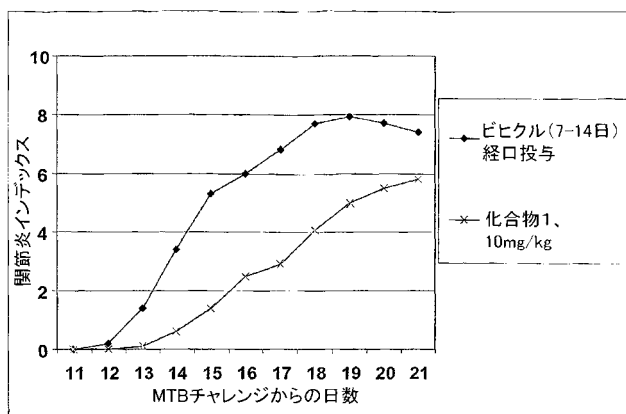
本明細書全体に引用した全ての特許、特許出願、及び刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書の一部をなす。

【図面の簡単な説明】

【0592】

【図1】本発明の化合物を投与したラットにおける、時間の関数としての関節炎インデックスである。

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/40952
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/535(2006.01);C07D 413/00(2006.01) USPC: 514/235.8;544/123 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) U.S. : 514/235.8; 544/123		
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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,759,412 B2 (STROBEL et al) 06 July 2004 (06.07.2004), column 52, lines 30-68.	55
A	US 6,756,380 B1 (BOS et al) 29 June 2004 (29.06.2004), column 42, lines 22-68.	55
A	US 4,568,677 (ALKER et al) 04 February 1986 (04.02.1986), column 23, lines 19-27.	55
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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 29 March 2006 (29.03.2006)		Date of mailing of the international search report 21 APR 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Susanah Chung Telephone No. 571-272-6098

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/40952

Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, e.g., Q, U, V, Z, W, R1, R2, R3, R4, C, G, Y, X, n and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to form a meaningful written opinion on these claims. A written opinion will be provided for the first discernable invention, which is Claim 55, limited to compounds containing the same core.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/40952

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-54 and 56-74
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 239/48	(2006.01)	C 0 7 D 239/48	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 239/47	(2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 213/86	(2006.01)	C 0 7 D 213/86	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 5/30	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 5/30	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 31/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/08	

A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 5/40	(2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/40
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
		A 6 1 P 25/32

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 スン リジュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ハーバード デポット ロード 148

(72)発明者 コスティック エレナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン フォレスト ストリート 46 アパート
ビー.

(72)発明者 プレツェウロカ テレサ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 テュークスベリー メリマク メドース レーン 23

(72)発明者 エヌジー ハワード ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベルモント ウスター ストリート 17 ナンバー1

(72)発明者 チマナマダ ディネッシュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォルサム リバティーストリート 26ービー

(72)発明者 デムコ ザカリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サマーヴィル セントジェームス アベニュー 31ビー

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH04

4C055 AA01 BA03 BA42 BA52 BA53 BB02 BB08 BB10 BB17 CA01
DA52 DA58 DB02 DB08 DB17

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB04 BB08 BB09 CC12 CC29 CC34
CC41 CC51 CC52 CC54 CC58 CC61 CC62 CC67 CC75 CC79
CC81 CC82 CC92 DD03 DD04 DD06 DD08 DD12 DD14 DD15
DD22 DD25 DD29 EE01

4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH03 JJ01 KK01 PP14 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 BC74 BC79 BC82 BC84 BC85
CB09 CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA02
MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA07 ZA08 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33
ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA67 ZA68 ZA75

ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZA97	ZB05	ZB08	ZB11	ZB13	ZB15
ZB21	ZB26	ZB33	ZB35	ZB37	ZC03	ZC06	ZC08	ZC11	ZC35
ZC37	ZC39	ZC52							