(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-519891
(P2023-519891A)
(43)公表日　令和5年5月15日(2023.5.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP　4C063
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	4C086
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10　101	

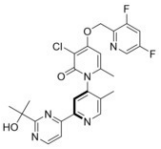
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全152頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-558424(P2022-558424)
(86)(22)出願日　令和3年3月26日(2021.3.26)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月16日(2022.11.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/024316
(87)国際公開番号　WO2021/195475
(87)国際公開日　令和3年9月30日(2021.9.30)
(31)優先権主張番号　63/000,746
(32)優先日　令和2年3月27日(2020.3.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/015,241
(32)優先日　令和2年4月24日(2020.4.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/018,954
最終頁に続く

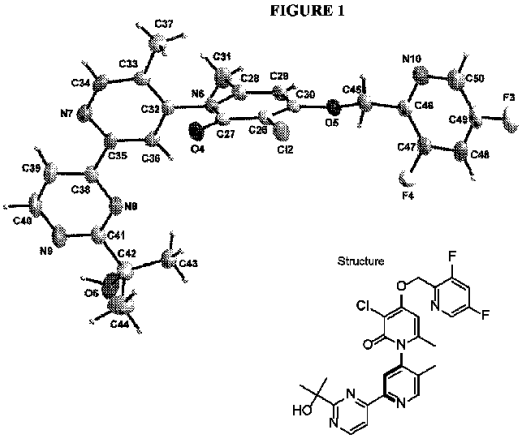
(71)出願人　518293228
アクラリス セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ペンシルベニア １９０８７ ウェイン スイート ２００ リーロード ６４０
(74)代理人　100094569
弁理士　田中 伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100123777
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　置換ピリジノン－ピリジニル化合物のプロセス、組成物、および結晶形態

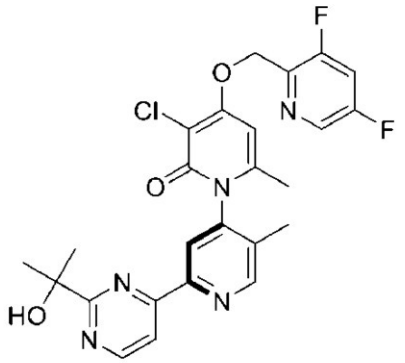
(57)【要約】



の構造の化合物の結晶形態、ＸＲＰＤ、ＴＧＡ、ＤＳＣデータ、および数キロスケールの調製を含む結晶形態を調製する方法を提供する。本化合物を投与することを含むリンパ腫および関節リウマチを含む自己炎症性疾患などのｐ３８媒介性疾患を処置するための医薬組成物および方法も提供し、収率を最大化する方法も提供する。リサイクル手順によって前記化合物の収率を最大化する方法も提供する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物４９ａ：
【化１】

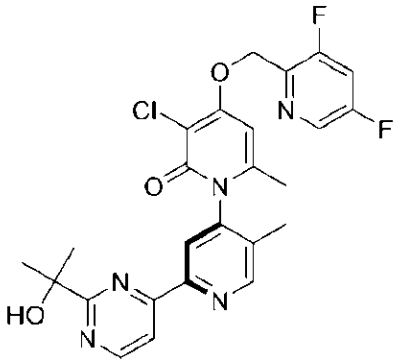


(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

の結晶形態。
【請求項２】
化合物４９ａが遊離塩基である、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項３】
化合物４９ａの前記結晶形態が形態Ａである、請求項１および２のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項４】
結晶形態Ａが、約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項５】
形態Ａが、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項６】
形態Ａが、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項７】
形態Ａが、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項８】
形態Ａが、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項９】
約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１０】
約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の結晶形態。

【請求項１１】
化合物４９ａの対応するＭ異性体を実質的に含まない前、請求項１～８のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１２】
化合物４９ａが約９５％以上の化学的純度を有する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１３】
化合物４９ａの前記結晶形態が、約２０ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、請求項１～１２のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１４】
化合物４９ａの前記結晶形態が、約０．２５ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、請求項１～１２のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１５】
化合物４９ａの前記結晶形態が、他の固体形態を実質的に含まない、請求項１～１２のいずれか１項に記載の結晶形態。
【請求項１６】
化合物４９ａ：
【化２】



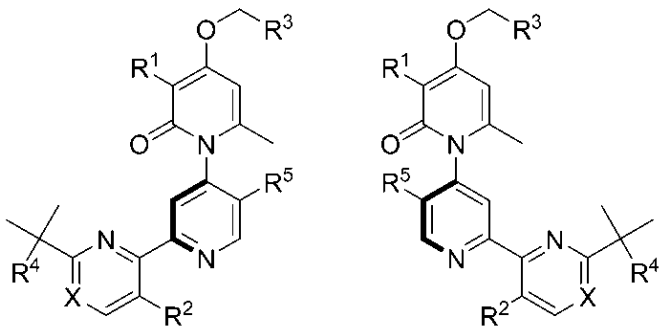
(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

の結晶形態、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１７】
化合物４９ａが遊離塩基である、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
化合物４９ａの結晶形態が形態Ａである、請求項１６および１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
形態Ａが、約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
形態Ａが、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
形態Ａが、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項１８に記載の医薬組成物。

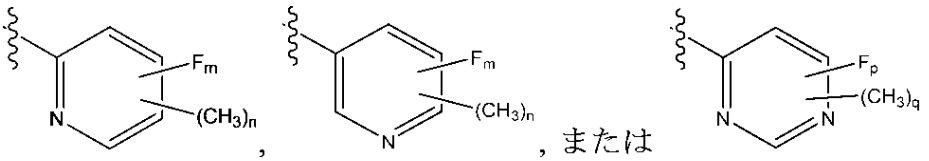
【請求項２２】
形態Ａが、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
形態Ａが、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、請求項１６～２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、請求項１６～２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
化合物４９ａの対応するＭ異性体を実質的に含まない、請求項１６～２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
化合物４９ａが約９５％以上の化学的純度を有する、請求項１６～２６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
化合物４９ａの前記結晶形態が、約２０ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、請求項１６～２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
化合物４９ａの前記結晶形態が、約０．２５ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、請求項１６～２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
化合物４９ａの前記結晶形態が他の固体形態を実質的に含まない、請求項１６～２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
治療有効量が約１０ｍｇ～約３００ｍｇである、請求項１６～３０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
治療有効量が約５０ｍｇである、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
経口医薬組成物である、請求項１６～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
請求項１６～３３のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む錠剤。
【請求項３５】
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することにより、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法であって、

【化３】



(*P*)-Ia　　(*M*)-Ib

（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、
【化４】



からなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、１であり；
ｑは、０または１である）
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を含む溶液を相互変換温度まで加熱して、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物と式（Ｐ）－Ｉａの化合物のアトロプ異性体の混合物を形成することを含む、前記方法。
【請求項３６】
溶液を、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で相互変換温度まで加熱する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
溶液を、相互変換温度まで３時間加熱する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３８】
前記相互変換温度が１１０℃～２１０℃である、請求項３３に記載の方法。
【請求項３９】
前記相互変換温度が１１０℃～１７０℃である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４０】
前記相互変換温度が１１０℃～１５０℃である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４１】
前記相互変換温度が１１０℃～１４０℃である、請求項３３に記載の方法。

【請求項４２】
前記相互変換温度が１１０℃～１２５℃である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４３】
前記相互変換温度が１４５℃～１５０℃である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４４】
溶液が、相互変換温度が１１０℃～１７０℃の溶媒をさらに含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項４５】
溶媒が非プロトン性である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４６】
溶媒がプロトン性である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４７】
溶媒が、Ｎ－メチルピロリドンもしくはジメチルアセトアミドまたはそれらの組み合わせである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４８】
前記溶媒がアルコールである、請求項４４に記載の方法。
【請求項４９】
前記溶媒が約１１０℃～約１５０℃の沸点を有する、請求項４６に記載の方法。
【請求項５０】
前記溶媒がエチレングリコールである、請求項４６に記載の方法。
【請求項５１】
前記溶媒がｎ－ブタノールである、請求項４７に記載の方法。
【請求項５２】
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を含む溶液を、溶媒の沸点まで加熱することを含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項５３】
前記溶媒が非プロトン性である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５４】
前記溶媒がプロトン性である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５５】
前記溶媒が、Ｎ－メチルピロリドンもしくはジメチルアセトアミドまたはそれらの組み合わせである、請求項５１に記載の方法。
【請求項５６】
前記溶媒がアルコールである、請求項５２に記載の方法。
【請求項５７】
前記溶媒が１１０℃～１５０℃の沸点を有する、請求項５４に記載の方法。
【請求項５８】
前記溶媒がエチレングリコールである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５９】
前記溶媒がｎ－ブタノールである、請求項５５に記載の方法。
【請求項６０】
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が複数回繰り返される、請求項３３に記載の方法。
【請求項６１】
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が１回、２回、３回、または４回繰り返される、請求項３３に記載の方法。
【請求項６２】
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が２回繰り返される、請求項３３に記載の方法。
【請求項６３】

式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法により、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有し、対応するＭ異性体を実質的に含まない化合物の、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有し、対応するＰ異性体を実質的に含まない化合物に対する比が、約２：１、約３：１、約４：１、約５：１、約６：１、約７：１、約８：１、約９：１、または約１０：１となる、請求項３３に記載の方法。

【請求項６４】

式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法により、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有し、対応するＭ異性体を実質的に含まない化合物の、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有し、対応するＰ異性体を実質的に含まない化合物に対する比が、約５：１となる、請求項３３に記載の方法。

【請求項６５】

式（Ｐ）－Ｉａの化合物が、（Ｐ）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンであり、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物が、（Ｍ）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンである、請求項３３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２０年３月２７日出願の米国特許仮出願番号第６３，０００，７４６号、２０２０年４月２４日出願の同番号第６３／０１５，２４１号、２０２０年５月１日出願の同番号第６３，０１８／９５４号、２０２０年５月８日出願の同番号第６３／０２２，３０１号、２０２０年５月８日出願の同番号第６３／０２２，２９８号、２０２０年５月１３日出願の同番号第６３／０２４，１６０号、２０２０年７月２０日出願の同番号第６３／０５３，９０３号、２０２０年９月１０日出願の同番号第６３／０７６，６８９号、２０２０年１２月１６日出願の同番号第６３／１２６，１７３号、２０２０年１２月２１日出願の同番号第６３／１２８，５２３号、２０２１年１月１１日出願の同番号第６３／１３６，０８０号、２０２１年１月１３日出願の同番号第６３／１３６，９６７号、２０２１年１月１８日出願の同番号第６３／１３８，６７２号、２０２１年１月２１日出願の同番号第６３／１４０，１１６号、および２０２１年２月１３日出願の同番号第６３／１４９，２３０号の利益を主張するものであり、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【０００２】

本開示は、式（Ｐ）－Ｉａの化合物、またはその誘導体に関する実施形態を含む。

（式中、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり；

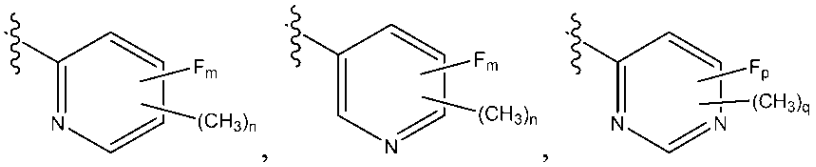
$Ｒ^{1}$は、Ｈ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－$ＣＦ_{3}$からなる群から選択され；

$Ｒ^{2}$は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；

$Ｒ^{3}$は、

【０００３】

【化１】



からなる群から選択され；
R^4は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択され；
R^5は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、１であり；
ｑは、０または１である）

【０００４】

一部の実施形態は、式（Ｐ）－Ｉａの化合物またはその誘導体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

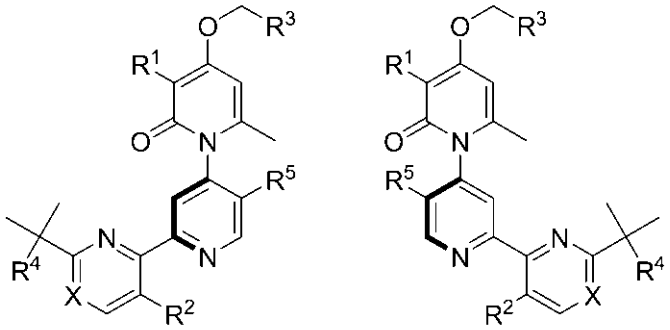
種々の実施形態では、医薬組成物は、１種または複数種の追加の薬学的に活性な化合物をさらに含む。

他の実施形態では、状態を処置するための方法であって、本発明の治療有効量の化合物を単独でまたは他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて対象に投与することを含む方法が提供される。任意の実施形態では、処置される好適な状態としては、これらに限定されないが、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、疼痛、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、線維性疾患、代謝障害、がん、新生物、白血病、リンパ腫、関節リウマチ、および特発性肺線維症が挙げられる。

本開示はまた、式（Ｍ）－Ｉｂの構造：

【０００５】

【化２】



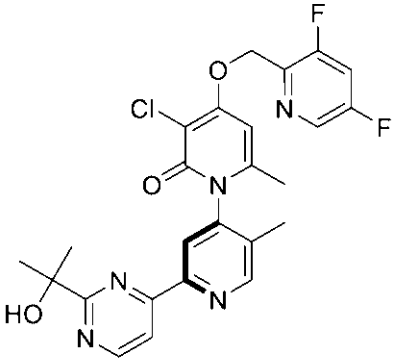
(*P*)-Ia　　(*M*)-Ib

を有する化合物の平衡化または相互変換により、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有する化合物を含む溶液を、化合物が平衡化してアトロプ異性体の混合物を形成する温度まで加熱することを含む方法を提供する。

本開示は、化合物４９ａ、すなわち構造：

【０００６】

【化３】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

の結晶形態を対象とする実施形態を含む。

【０００７】

化合物４９ａの結晶形態は、限定されないが、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、熱重量分析（ＴＧＡ）、ラマン分光法、赤外線分光法、固体ＮＭＲ、および当技術分野で知られている他の分析的特徴付け技術を含む１種または複数種の方法、によって特徴付けることができる。

医薬組成物は、多くの場合、有効成分（ＡＰＩ）の結晶性固体を用いて製剤化される。ＡＰＩの特定の結晶形態は、安定性、溶解速度、およびバイオアベイラビリティーなどの特性に大きな影響を与える可能性がある。不安定性および低溶解度という特徴は、適切な貯蔵寿命を有する組成物を製剤化する能力、または所与の投薬時間枠にわたって所望の量の薬物を効果的に送達する能力を制限する可能性がある。所望の物理的パラメータを達成するために使用される１つの戦略は、ＡＰＩの最も安定な多形体を同定し、安定な結晶多形体を一貫して生成し、組成物の安定性および性能を損なう可能性がある別の固体形態、多形体の混合物、水和物または溶媒和物を生成することを回避する結晶化プロセスを定義することである。

【０００８】

一部の実施形態は、化合物４９ａの結晶形態および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

種々の実施形態では、医薬組成物は、１種または複数種の追加の薬学的に活性な化合物をさらに含む。

他の実施形態では、状態を処置するための方法であって、本発明の治療有効量の化合物４９ａの結晶形態を単独でまたは他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて対象に投与することを含む方法が提供される。任意の実施形態では、処置される好適な状態としては、これらに限定されないが、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、疼痛、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、線維性疾患、代謝障害、がん、新生物、白血病、リンパ腫、関節リウマチ、および特発性肺線維症が挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの、オークリッジ熱振動楕円体描画プログラム（Ｏａｋ　Ｒｉｄｇｅ　Ｔｈｅｒｍａｌ－Ｅｌｌｉｐｓｏｉｄ　Ｐｌｏｔ　Ｐｒｏｇｒａｍ）（ＯＲＴＥＰ）のダイアグラムを示す。この異性体は、（Ｐ）－

３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンであると決定された。

【図２】ＮＭＰ中の化合物４９ｂのラセミ化が、Ｔｏｎｓｅｔ　１１４℃で比較的スムーズに進行し、ラセミ化が沸点より約４０℃低い温度で完了したことを示している。

【図３】エチレングリコール中の化合物４９ｂのラセミ化が、Ｔｏｎｓｅｔ　１３８℃で比較的スムーズに進行し、還流に達する前にラセミ化が完了したことを示している。

【図４】化合物４９ａの結晶形態ＡのＸ線粉末ディフラクトグラムプロットを示し、有意なブラッグ反射の位置、それらの２θ位置および強度値を示す。

【図５】化合物４９ａの結晶形態Ａの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムプロットを示す。

【図６】化合物４９ａの結晶形態Ａのフーリエ変換赤外分光法（ＦＴ－ＩＲ）からの特徴的なスペクトル吸光度プロットを示し、重要なＩＲ活性領域の位置を示す。

【図７】化合物４９ａの純粋相のスケールアップの結果のＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムを示す。

【図８】ｔｉｎｙ－ＴＩＭシステムの配置を示す。

【図９】絶食および摂食状態条件下にて５０ｍｇ用量レベルでの経時的な化合物４９ａの結晶形態Ａの累積生物学的利用可能性を示す（平均±ｓｔｄｅｖｐを示す）。

【図１０】絶食および摂食状態条件下にて５０ｍｇ用量レベルでの経時的な化合物４９ａの結晶形態Ａの生物学的利用可能性を示す（平均±ｓｔｄｅｖｐを示す）。

【図１１】絶食および摂食状態条件下にて５０ｍｇ用量レベルでの腸区画における化合物４９ａの結晶形態Ａの経時的な管腔内濃度を示す（平均±ｓｔｄｅｖｐを示す）。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

定義

本発明の組成物および方法を記載する前に、本発明は、記載されている特定の方法、製剤、組成物、または方法論に限定されないことを理解されたい。これらは変動し得るからである。本記載に使用されている用語は、特定のバージョンまたは実施形態のみを記載することを目的とし、添付の特許請求の範囲のみに限定されることになる本明細書での実施形態の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されたい。他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等のあらゆる任意の方法および材料を本明細書の実施形態を実施または試験するのに使用することができるが、好ましい方法、デバイス、および材料はここに記載されている。本明細書に記述されているすべての刊行物はこれら全体が参照により組み込まれている。本明細書のいかなる開示内容も、先行発明が存在するとして本明細書の実施形態がそのような開示に先行する権利が無いという承認として解釈されるべきではない。

【００１１】

本明細書で使用される場合および添付の特許請求の範囲において、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の言及を含むことにもまた注目されたい。よって、例えば、「ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤」についての言及は、当業者に公知の１種または複数種のｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤およびその同等物などについての言及である。

「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、または「を特徴とする」と同義語である「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という移行用語は、包括的またはオープンエンドであり、追加の、列挙されていない要素または方法ステップを除外するものではない。

本明細書で使用される場合、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ　ｏｆ）」または「からなっている（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語は、組成物、製剤または方法が特定の特許請求された実施形態または請求項に具体的に列挙された要素、ステップ、または

成分のみを含むことを意味する。
本明細書で使用される場合、「から本質的になっている（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｓ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」という用語は、組成物、製剤または方法が特定の特許請求された実施形態または請求項に具体的に列挙された要素、ステップまたは成分のみを含み、特定の実施形態または請求項の基本的および新規の特徴に物質的に影響を与えない追加の要素、ステップまたは成分を含んでもよいことを意味する。例えば、特定された状態（例えば、栄養枯渇）を処置する製剤または方法における唯一の活性成分は、特定の実施形態または請求項において具体的に列挙された治療剤である。

【００１２】

本明細書で使用される場合、２つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであると定義された場合、「相互に排他的」である。例えば、２つの基が組み合わさってシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素である実施形態とは相互に排他的である。同様に、１つの基がCH_2である実施形態は、同じ基がＮＨである実施形態とは相互に排他的である。
本明細書で使用する場合、「その誘導体」という用語は、その塩、その薬学的に許容される塩、そのエステル、その遊離酸形態、その遊離塩基形態、その溶媒和物、その重水素化誘導体、その水和物、そのＮ－オキシド、その包接化合物、そのプロドラッグ、その同位体（例えば、トリチウム、重水素）、またはそれらの組み合わせ、を含む。
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、患者、例えば、哺乳動物への投与が許容される塩基または酸から調製した塩を指す。「薬学的に許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。塩の性質は重大ではないが、ただし、塩は薬学的に許容されるものとする。このような塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基からおよび薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導することができる。

【００１３】

「阻害する」という用語は、標的酵素の作用もしくは機能を限定する、予防するもしくは遮断する、および／または、疾患、状態もしくは障害に関連する１種もしくは複数種の症状の開始を予防する、軽減するもしくは排除する、または疾患、状態もしくは障害を予防する、軽減するまたは排除することを意味する。
値の範囲が開示されている場合、および「ｎ１からｎ２まで」または「ｎ１とｎ２の間」（式中、ｎ１およびｎ２は数である）という表記が使用されている場合、他に特定されていない限り、この表記は、数そのものおよびこれらの間の範囲を含むことを意図する。この範囲は終端値との間および終端値を含めた整数または連続的なものであってもよい。例として、「２から６個の炭素」という範囲は、炭素は整数で存在するので、２、３、４、５、および６個の炭素を含むことを意図する。これに対して、例として、「１から３μＭ（マイクロモル）」という範囲は、１μＭ、３μＭ、およびその間の有効数字のあらゆる数のすべて（例えば、１．２５５μＭ、２．１μＭ、２．９９９９μＭなど）を含むことを意図する。

【００１４】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、それが修飾する数値的な値を認定し、誤差の範囲内での変数としてこのような値を表示することを意図する。例えば、データのチャートまたは表で付与される平均値に対する標準偏差などの特定の誤差の範囲が列挙されていない場合、「約」という用語は、共に使用されている数の数値のプラスマイナス１０％を意味すると考えられるべきである。したがって、約５０％は４５％～５５％の範囲を意味する。

【００１５】

「アシル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、または任意

の他の部分（カルボニルに結合している原子が炭素である）に結合しているカルボニルを指す。「アセチル」基とは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$基を指す。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基とは、カルボニル基を介して親分子部分に結合しているアルキル基を指す。このような基の例として、メチルカルボニルおよびエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例として、ホルミル、アルカノイルおよびアロイルが挙げられる。

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、１つまたは複数の二重結合を有し、２～２０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルケニルは２～６個の炭素原子を含む。「アルケニレン」という用語は、２つまたはそれよりも多くの位置で結合している炭素－炭素二重結合系、例えば、エテニレン［（－ＣＨ＝ＣＨ－）、（－Ｃ::Ｃ－）］を指す。適切なアルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、２－メチルプロペニル、１，４－ブタジエニルなどが挙げられる。他に特定されていない限り、「アルケニル」という用語は「アルケニレン」基を含むことができる。

【００１６】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキルという用語が以下に定義されている通りである、アルキルエーテル基を指す。適切なアルキルエーテル基の例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられる。

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、１～２０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルキルは１～１０個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキルは１～８個の炭素原子を含む。アルキル基は本明細書で定義されたように置換されていてもよい。

アルキル基の例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソ－アミル、ヘキシル、オクチル、ノニル（ｎｏｙｌ）などが挙げられる。「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、２つまたはより多くの位置で結合している直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される飽和脂肪族基、例えば、メチレン（－ＣＨ$_2$－）を指す。他に特定されていない限り、「アルキル」という用語は「アルキレン」基を含むことができる。

【００１７】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分に結合しているアルキル基を指す。適切なアルキルアミノ基は、モノジアルキル化またはジアルキル化されていてもよく、例えば、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－エチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ，Ｎ－エチルメチルアミノなどの基を形成する。

「アルキリデン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素-炭素二重結合の１個の炭素原子が、アルケニル基が結合している部分に属する、アルケニル基を指す。

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキルという用語が上で定義された通りであり、硫黄が1回または２回酸化されていてもよいアルキルチオエーテル（Ｒ－Ｓ－）基を指す。適切なアルキルチオエーテル基の例として、メチルチオ、エチルチオ、ｎ－プロピルチオ、イソプロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、イソ－ブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが挙げられる。

【００１８】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、１つまたは複数の三重結合を有し、２～２０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝の鎖炭化水素基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルキニルは２～６個の炭素原子を

含む。さらなる実施形態では、前記アルキニルは２～４個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、２つの位置で結合している炭素－炭素三重結合、例えば、エチニレン（－Ｃ：：：Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－）を指す。

アルキニル基の例として、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン－１－イル、ブチン－２－イル、ペンチン－１－イル、３－メチルブチン－１－イル、ヘキシン－２－イルなどが挙げられる。他に特定されていない限り、「アルキニル」という用語は「アルキニレン」基を含むことができる。

【００１９】

「アミド」および「カルバモイル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、カルボニル基を介して親分子部分に結合している以下に記載されているようなアミノ基を指し、または逆もまた同様である。「Ｃ－アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されたような、または具体的に列挙された、指定された「Ｒ」基により定義されるようなＲおよびＲ’を有する、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＲＲ’）基を指す。「Ｎ－アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されたような、または具体的に列挙された、指定された「Ｒ」基により定義されるようなＲおよびＲ’を有する、ＲＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－基を指す。「アシルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親部分に結合しているアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例はアセチルアミノ（CH_3C（Ｏ）ＮＨ－）である。

【００２０】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－ＮＲＲ’を指し、ここで、ＲおよびＲ’は独立して水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、それら自体置換されていてもよい。さらに、ＲおよびＲ’が組み合わさって、ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、これらのいずれもが置換されていてもよい。

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、このような多環式環系が一緒に縮合している、１、２または３つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味する。「アリール」という用語は、芳香族基、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントリルを包含する。

「アリールアルケニル」または「アラルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

【００２１】

「アリールアルコキシ」または「アラルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

「アリールアルキニル」または「アラルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキニル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

「アリールアルカノイル」または「アラルカノイル」または「アロイル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アリール置換アルカンカルボン酸から誘導されたアシル基、例えば、ベンゾイル、ナフトイル（ｎａｐｔｈｏｙｌ）、フェニルアセチル、３－フェニルプロピオニル（ヒドロシンナモイル）、４－フェニルブチリル、（２－ナフチル）アセチル、４－クロロヒドロシンナモイルなどを指す。

アリールオキシという用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、オキシを介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

【００２２】
「ベンゾ」および「ベンズ」」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、ベンゼンから誘導される二価の基C_6H_4＝を指す。例としてベンゾチオフェンおよびベンゾイミダゾールが挙げられる。
「カルバメート」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、窒素または酸末端のいずれかから親分子部分に結合していてもよく、本明細書で定義されたように置換されていてもよいカルバミン酸エステル（－ＮＨＣＯＯ－）を指す。
「Ｏ－カルバミル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りである、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ’基を指す。
「Ｎ－カルバミル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りである、ＲＯＣ（Ｏ）ＮＲ’－基を指す。
【００２３】
「カルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独の場合にはホルミル［－Ｃ（Ｏ）Ｈ］を含み、組み合わせた場合には－Ｃ（Ｏ）－基である。
「カルボキシル」または「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、またはカルボン酸塩の場合のような、対応する「カルボン酸」アニオンを指す。「Ｏ－カルボキシ」基とは、Ｒが本明細書で定義された通りである、ＲＣ（Ｏ）Ｏ－基を指す。「Ｃ－カルボキシ」基とは－Ｃ（Ｏ）ＯＲ基を指し、Ｒは本明細書で定義された通りである。
【００２４】
「シアノ」」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－ＣＮを指す。
「シクロアルキル」、または代わりに、「炭素環」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、各環式部分が３～１２個の炭素原子環員を含有し、本明細書で定義されたように置換されていてもよいベンゾ縮合環系であってもよい、飽和または部分的に飽和した、単環式、二環式または三環式アルキル基を指す。ある特定の実施形態では、前記シクロアルキルは５～７個の炭素原子を含む。このようなシクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｎａｐｔｈｙｌ）、インダニル、オクタヒドロナフチル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、アダマンチルなどが挙げられる。「二環式」および「三環式」とは、本明細書で使用される場合、両方の縮合環式、例えば、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンならびに多環式（多中心性）の飽和または部分的に不飽和した種類を含むことを意図する。後者の種類の異性体は一般的に、ビシクロ［１，１，１］ペンタン、カンファー、アダマンタン、およびビシクロ［３，２，１］オクタンにより例示される。
【００２５】
「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で連結している２つの部分を架橋するカルボキシ基を指す。
「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素原子において連結している２つの部分を架橋しているオキシ基を指す。
【００２６】
「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。
「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分に結合しているハロアルキル基を指す。
「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、１個または複数の水素がハロゲンで置き換えられている、上で定義されたような意味を有するアルキル基を指す。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、１つの例として、基内にヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロ原子を有し得る。ジハロアルキル基およびポリハロアルキ

ル基は、２個またはそれよりも多くの同じハロ原子または異なるハロ基の組合せを有し得る。ハロアルキル基の例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」とは、２つまたはそれよりも多くの位置で結合しているハロアルキル基を指す。例として、フルオロメチレン（－ＣＦＨ－）、ジフルオロメチレン（－CF_2－）、クロロメチレン（－ＣＨＣｌ－）などが挙げられる。

【００２７】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、完全に飽和したまたは１～３の不飽和度を含有し、述べられた数の炭素原子ならびにＮ、Ｏ、およびＳから選択される１～３個のヘテロ原子からなる、安定した直鎖もしくは分枝鎖、またはこれらの組合せを指し、ここで、ＮおよびＳ原子は酸化されていてもよく、Ｎヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配置されてもよい。２個までのヘテロ原子は、例えば、－CH_2－ＮＨ－CH_3のように連続していてもよい。

【００２８】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、５～１５員の不飽和のヘテロ単環式の環、または縮合した単環式、二環式、または三環式環系を指し、縮合環の少なくとも１つは芳香族であり、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される少なくとも１個の原子を含有する。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として１～４個のヘテロ原子を含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として１～２個のヘテロ原子を含む。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、５～７個の原子を含む。この用語は、複素環がアリール環と縮合している、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合している、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合している、またはヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合している、縮合した多環式の基も包含する。ヘテロアリール基の例として、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニルなどが挙げられる。例示的三環式ヘテロ環式基として、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【００２９】

「ヘテロシクロアルキル」および、互換的な「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、少なくとも１個のヘテロ原子を環員として含有する、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和の（ただし、非芳香族）単環式、二環式、または三環式ヘテロ環式基をそれぞれ指し、前記各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されてもよい。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル（ｈｅｔｅｒｃｙｃｌｏａｌｋｙｌ）は１～４個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは１～２個のヘテロ原子を環員として含む。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは３～８個の環員を各環内に含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは３～７個の環員を各環内に含む。またさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、５～６個の環員を各環内に含む。「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」は、スルホン、スルホキシド、第３級

窒素環員のＮ－オキシド、ならびに炭素環式縮合およびベンゾ縮合環系を含むことを意図する。さらに、両方の用語はまた、複素環が本明細書で定義されたようなアリール基と、または追加の複素環基と縮合している系も含む。複素環基の例として、アジリジニル、アゼチジニル、１，３－ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ［１，３］オキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。複素環基は、具体的に禁止されていない限り、置換されていてもよい。

【００３０】

「ヒドラジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、単結合で連結された２つのアミノ基、すなわち、－Ｎ－Ｎ－を指す。

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－ＯＨを指す。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合しているヒドロキシ基を指す。

「イミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、＝Ｎ－を指す。

「イミノヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、＝Ｎ（ＯＨ）および＝Ｎ－Ｏ－を指す。

「主鎖内で」という句は、本明細書に開示されている式のいずれか１つの化合物までの、基の結合点から開始する最も長い連続するまたは隣接する炭素原子の鎖を指す。

【００３１】

「イソシアナト」という用語は－ＮＣＯ基を指す。

「イソチオシアナト」という用語は－ＮＣＳ基を指す。

「直鎖の原子」という句は、炭素、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される原子の最も長い直鎖を指す。

「低級」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、具体的に定義されていない限り、１～６個（６を含む）の炭素原子（すなわち、C_1－C_6アルキル）を含有することを意味する。

「低級アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、フェニルまたはナフチルを意味し、いずれも定められたように置換されていてもよい。

「低級ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、１）５または６環員を含む単環式ヘテロアリールであり、１～４個の間の前記員はＮ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子であってよい、または２）二環式ヘテロアリールであり、縮合環のそれぞれは５または６環員を含み、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個の間のヘテロ原子を含む、のいずれかを意味する。

【００３２】

「低級シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、３および６個の間の環員（すなわち、C_3－C_6シクロアルキル）を有する単環式シクロアルキルを意味する。低級シクロアルキルは不飽和であってよい。低級シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

「低級ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、３～６個の間の環員を有し、このうち１～４個の間の環員がＮ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子（すなわち、C_3－C_6ヘテロシクロアルキル）であってよい単環式ヘテロシクロアルキルを意味する。低級ヘテロシクロアルキルの例として、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およ

びモルホリニルが挙げられる。低級ヘテロシクロアルキルは不飽和であってよい。
「低級アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、ＲおよびＲ’が、独立して、水素および低級アルキルから選択され、これらのうちのいずれかは置換されていてもよい、－ＮＲＲ’を指す。
【００３３】
「メルカプチル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、Ｒが本明細書で定義された通りであるＲＳ－基を指す。
「ニトロ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－NO_2を指す。
「Ｎ－オキシド」という用語は、好都合な酸化剤を使用して、分子内に存在する第３級塩基アミンまたはイミンから形成される。
「オキシ」または「オキサ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－Ｏ－を指す。
「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、＝Ｏを指す。
「パーハロアルコキシ」という用語は、水素原子のすべてがハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を指す。
「パーハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、すべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。
【００３４】
「実質的に含まない」という用語は、または本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、「実質的に純粋な」という用語と互換的に使用され、核磁気共鳴（ＮＭＲ）、ガスクロマトグラフィー／質量分析（ＧＣ／ＭＳ）、または液体クロマトグラフィー／質量分析（ＬＣ／ＭＳ）を含む任意の手段により測定される、検出限界内の他のすべての化合物を含まない化合物を指す。実施形態では、実質的に含まないとは、約１．０％未満、約０．５％未満、約０．４％未満、約０．３％未満、約０．２％未満、約０．１％未満、約０．０５％未満、または約０．０１％未満であり得る。
【００３５】
「スルホネート」、「スルホン酸」および「スルホン酸の」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、スルホン酸が塩形成において使用されている－SO_3H基およびそのアニオンを指す。
「スルファニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－Ｓ－を指す。
「スルフィニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－Ｓ（Ｏ）－を指す。
「スルホニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－$S(O)_2$－を指す。
「Ｎ－スルホンアミド」という用語は、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りであるＲＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ’－基を指す。
「Ｓ－スルホンアミド」という用語は、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りである－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲＲ’基を指す。
【００３６】
「チア」および「チオ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、酸素が硫黄で置き換えられている－Ｓ－基またはエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、すなわちスルフィニルおよびスルホニルはチアおよびチオの定義に含まれている。
「チオール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、－ＳＨ基を指す。
「チオカルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独の場合、チオホルミル－Ｃ（Ｓ）Ｈを含み、組み合わせて－Ｃ（Ｓ）－基である。

「Ｎ－チオカルバミル」という用語は、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りであるＲＯＣ（Ｓ）ＮＲ’－基を指す。

「Ｏ－チオカルバミル」という用語は、ＲおよびＲ’が本明細書で定義された通りである－ＯＣ（Ｓ）ＮＲＲ’基を指す。

「チオシアナト」という用語は－ＣＮＳ基を指す。

「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、Ｘがハロゲンであり、Ｒが本明細書で定義された通りである$X_3CS(O)_2NR$－基を指す。

「トリハロメタンスルホニル」という用語は、Ｘがハロゲンである$X_3CS(O)_2$－基を指す。

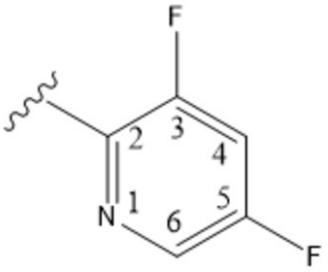
「トリハロメトキシ」という用語は、ＸがハロゲンであるX_3CO－基を指す。

「三置換シリル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、その３つの自由原子価にて置換アミノの定義下にて本明細書で列挙された基で置換された珪素基を指す。例として、トリメチルシリル（ｔｒｉｍｅｔｈｙｓｉｌｙｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどが挙げられる。

「３，５－ジフルオロピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００３７】

【化４】

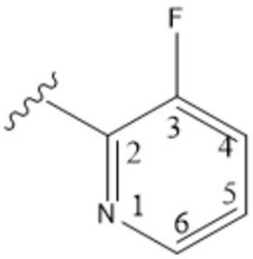


の部分を指す。

「３－フルオロピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００３８】

【化５】

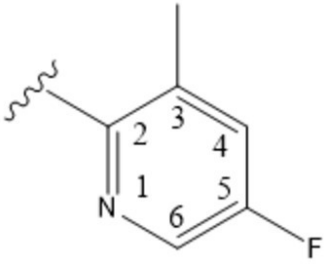


の部分を指す。

「５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００３９】

【化６】

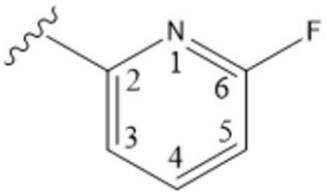


の部分を指す。

「６－フルオロピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００４０】

【化７】

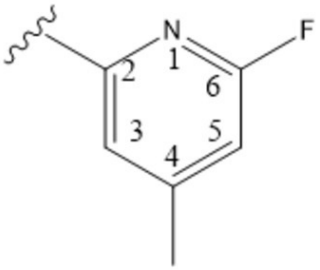


の部分を指す。

「６－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００４１】

【化８】

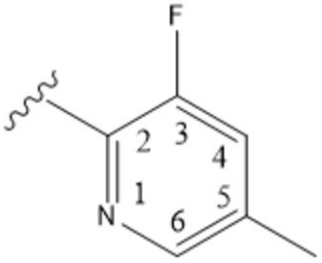


の部分を指す。

「３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００４２】

【化９】

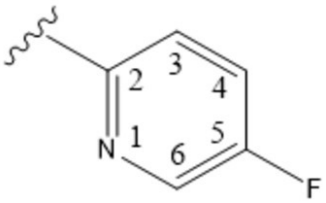


の部分を指す。

「５－フルオロピリジン－２－イル」という用語は、構造：

【００４３】

【化１０】

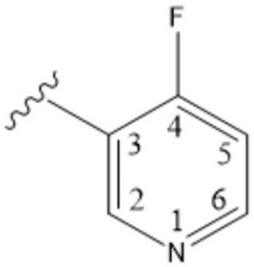


の部分を指す。

「４－フルオロピリジン－３－イル」という用語は、構造：

【００４４】

【化１１】

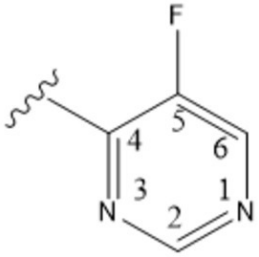


の部分を指す。

「５－フルオロピリミジン－４－イル」という用語は、構造：

【００４５】

【化１２】



の部分を指す。

【００４６】

本明細書のいかなる定義も、他のいずれかの定義と組み合わせて使用することによって、複合構造基について記載することができる。慣例により、任意のこのような定義の付随要素は親部分に結合している。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合しているアルキル基を表し、アルコキシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子に結合しているアルコキシ基を表す。

基が「無効（ヌル）」と定義される場合、前記基は存在しないことを意味する。

【００４７】

「置換されていてもよい」という用語は、先行する基が置換または非置換であってよいことを意味する。置換されている場合、「置換されていてもよい」基の置換基として、制限なしで、単独でまたは組み合わせて、以下の群または特定の指定された一連の群から独立して選択される１つまたは複数の置換基を挙げることができる：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級パーハロアルキル、低級パーハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級パーハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、N_3、SH、SCH_3、C（O）CH_3、CO_2CH_3、CO_2H、ピリジニル、チオフェン、フラニル、低級カルバメート、および低級ウレア。構造的に可能な場合、２つの置換基は一緒に連結して、０～３個のヘテロ原子からなる縮合５、６、または７員の炭素環式または複素環式環を形成する、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成することができる。置換されていてもよい基は、非置換（例えば、$-CH_2CH_3$）、完全置換（例えば、$-CF_2CF_3$）、一置換（例えば、$-CH_2CH_2F$）または完全置換と一置換との間のいずれかの置換レベル（例えば、$-CH_2CF_3$）であってよい。置換に関する認定なしに置換基が列挙されている場合、置換と非置換の両方の形態が包含される。置換基

が「置換」という条件を満たしている場合、置換形態が具体的に意図される。さらに、特定の部分に対する異なる一連の任意の置換基が必要に応じて定義されていてもよく、これらの場合には、任意の置換は、多くの場合、「～で置換されていてもよい」という句の直後に定義されている通りである。

【００４８】

それ自体で出現し、番号指定を有さないＲという用語またはＲ’という用語は、他に定義されない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、これらのいずれもが置換されていてもよい。このようなＲおよびＲ’基は、本明細書で定義されたように置換されていてもよいと理解されたい。Ｒ基が番号指定を有するかどうかに関わらず、Ｒ、Ｒ’およびＲｎ（式中、ｎ＝（１、２、３、…ｎ）である）を含めたすべてのＲ基、すべての置換基、およびすべての用語は、群からの選択に関していずれとも互いに独立していると理解されたい。いずれの可変基、置換基、または用語（例えばアリール、複素環、Ｒなど）が式または一般的構造において１回より多く出現したとしても，その定義は出現ごとに、他のすべての出現における定義から独立したものである。当業者であれば、ある特定の基は親分子に結合していてもよいし、または記載されているように、元素の鎖におけるいずれかの末端からの位置を占有してもよいことをさらに認識するであろう。例えば、非対称の基、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－は、炭素または窒素のいずれかにおいて親部分に結合していてもよい。

【００４９】

本明細書に開示される化合物には、非対称中心が存在する。これらの中心を、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、記号「Ｒ」または「Ｓ」で示す。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態、ならびにｄ－異性体およびｌ－異性体、を含むすべての立体化学的異性体形態、およびそれらの混合物を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から合成的に、あるいはエナンチオマー生成物の混合物の調製、それに続く分離、例としてジアステレオマーの混合物への変換、その後の分離または再結晶化によって、クロマトグラフィー技術、すなわちキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離によって、または当技術分野において既知である任意の他の適切な方法によって、調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販されているか、または当技術分野において公知の技術によって作製および分離することができる。さらに、本明細書で開示されている化合物は、幾何異性体として存在し得る。本発明は、すべてのｃｉｓ、ｔｒａｎｓ、ｓｙｎ、ａｎｔｉ、エントゲーゲン（Ｅ）、およびツザメン（Ｚ）異性体ならびにこれらの適当な混合物を含む。さらに、化合物は、互変異性体として存在してもよい。すべての互変異性異性体が本発明により提供される。さらに、本明細書で開示されている化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどと共に、非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在することができる。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

【００５０】

「結合」という用語は、結合により連結された原子がより大きな下位構造の一部であると考えられる場合、２個の原子間または２つの部分間の共有結合を指す。結合は、他に特定されていない限り、単結合、二重結合、または三重結合であってよい。分子の図中の２個の原子間の破線は、追加の結合がその位置に存在してもよいし、または存在しなくてもよいことを示唆している。

「疾患」という用語は、本明細書で使用される場合すべてが、正常な機能を損なうようなヒトもしくは動物の身体の異常な状態またはヒトもしくは動物の身体の一部分の異常な状態を反映するという意味で、「障害」、「症候群」、および「状態」という用語（医学的状態における状態など）と一般的に同義であることを意図し、これらと互換的に使用されており、典型的に特徴的な兆しおよび症状により明らかとなり、ヒトまたは動物に寿命または生活の質の減少をもたらす。

【００５１】
「併用療法」という用語は、本開示に記載されている状態または障害を処置するために２種またはそれより多くの治療剤を投与することを意味する。このような投与は、これらの治療剤を、例えば活性成分の固定比率を有する単一のカプセル剤で、または各活性成分に対する複数の、別個のカプセル剤で、実質的に同時の方式で共投与することを包含する。加えて、このような投与はまた、各種類の治療剤の逐次的な方式での使用も包含する。どちらの場合にも、処置レジメンは、本明細書に記載されている状態または障害の処置において薬物併用の有益な作用を提供する。
【００５２】
本明細書において「ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤」とは、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ活性に関して、本明細書で一般的に記載されているｐ３８　ＭＡＰ酵素アッセイで測定したときに、約１００μＭ以下のＩＣ$_{50}$、より典型的には約５０μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す化合物を指す。ＩＣ$_{50}$とは、酵素活性（例えば、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ）を最大半量のレベルに減少させる阻害剤の濃度である。本明細書で開示されているある特定の化合物は、３８ＭＡＰキナーゼに対する阻害を示すことが発見された。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約１ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約１μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して、約１μＭ～約５０μＭのＩＣ$_{50}$を示す。ある特定の実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約１０μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す；さらなる実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約５μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す；またさらなる実施形態では、化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約１μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す；またさらなる実施形態では、化合物は、本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼアッセイで測定されたように、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関して約３００ｎＭ以下のＩＣ$_{50}$を示す。
【００５３】
「治療的に有効」という句は、疾患または障害の処置または臨床的評価項目を実行するのに使用される活性成分の量を認定することを意図する。
本明細書で使用される場合、「治療用物質（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ）」または「治療剤（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ａｇｅｎｔ）」または「薬学的活性のある薬剤」という用語は、患者の望ましくない状態または疾患を処置する、これと闘う、回復させる、予防するまたは改善するために利用される薬剤を意味する。部分的に、本発明の実施形態は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置に関する。
組成物の「治療有効量」または「有効量」とは、所望の作用を達成する、すなわち、細胞の活性化、移動、または増殖を阻害する、遮断する、または逆転するために計算された既定の量である。本発明の方法により想定される活性は、必要に応じて医学的治療と予防的処置の両方、または医学的治療もしくは予防的処置を含む。治療的および／または予防的作用を得るために本発明に従い投与される化合物の特定の用量は当然、例えば、投与される化合物、投与経路、および処置を受けている状態を含めた、その事例を取り囲む特定の状況により決定されることになる。化合物は幅広い用量範囲にわたり有効であり、例えば、１日当たりの用量は通常、０．００１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲内、より普通には、０．０１～５ｍｇ／ｋｇの範囲内に入る。しかし、投与される有効量は、処置される状態、投与される化合物の選択、および選択された投与経路を含む関連する状況を考慮して医師により決定されることになり、したがって上記用量範囲は決して本発明の範囲を限定することを意図するわけではないことを理解されたい。本発明の化合物の治療有効量とは通常、それが生理学的に許容される賦形剤組成物で投与された場合、組織内で有効な全身濃度または局所的濃度を達成するのに十分であるような量である。
【００５４】
「治療上許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応なしに患者の組織と接触させて使用するのに適切であり、妥当な損益比に見合い、これらの意図した使用に対して有効であるような化合物、またはその誘導体を指す。

「処置する（ｔｒｅａｔ）」「処置される（ｔｒｅａｔｅｄ）」「処置している（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、本明細書で使用される場合、治療的処置と防止的手段または予防的手段との両方を指し、その目的は、所望しない生理学的状態、障害もしくは疾患を予防するもしくは減速させる（和らげる）こと、または有益なもしくは所望の臨床結果を得ることである。本発明の目的のため、有益なもしくは所望の臨床結果は、これらに限定されないが、症状の軽減；状態、障害または疾患の範囲の減退；状態、障害または疾患の状況の安定化（すなわち、悪化しない）；状態、障害もしくは疾患の発症の遅延、または状態、障害もしくは疾患の進行の減速；状態、障害または病態の回復；および検出可能もしくは検出不能であるかに関わらず、緩解（部分的または全体的であるかに関わらず、その誘導または維持であるかに関わらず）、または状態、障害もしくは疾患の増強もしくは改善を含む。処置は、過剰なレベルの副作用なしに、臨床的に著しい応答を導き出すことを含む。処置はまた、生存期間を、処置を受けなかった場合に予想される生存期間と比較して延長することも含む。処置はまた本質的に予防的なこともある、すなわち、処置は疾患の予防も含み得る。疾患の予防は、例えば、病原体による感染症の予防の場合のように疾患からの完全な保護を含んでもよいし、または疾患の進行の予防を含んでもよい。例えば、疾患の予防は、任意のレベルでの疾患に関係するいずれかの作用を完全に抑え込むことを意味しなくてもよいが、代わりに疾患の症状を臨床的に有意なまたは検出可能なレベルまで予防することを意味し得る。疾患の予防とはまた、疾患が疾患の後期段階まで進行するのを予防し、疾患を患っていない生存期間を、処置を受けていなかった場合の疾患を患っていない生存期間と比較して延長することを意味し得る。

【００５５】

「投与する」とは、治療剤と併せて使用された場合、治療剤を標的組織内、もしくは標的組織上に直接投与すること、または治療剤を患者に投与し、これによって、治療剤が、標的とする組織にプラスに影響することを意味する。よって、本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、本明細書の実施形態の化合物と併せて使用される場合、これらに限定されないが、化合物を標的組織内または標的組織上に提供すること；化合物を患者に、例えば、静脈内注射により全身的に提供し、これによって治療剤が標的組織に到達すること；化合物を、その配列をコードする形態で標的組織へ提供すること（例えば，いわゆる遺伝子治療技術により）を含むことができる。組成物を「投与する」ことは、注射、局所的、経口的、またはこれらの方法のいずれかを他の公知の技術と組み合わせることにより達成することができる。

【００５６】

「患者」という用語は、一般的に「対象」という用語と同じ意味であり、ヒトを含むすべての哺乳動物を含む。患者の例として、ヒト、畜産、例えば、雌ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウサギなど、ならびに伴侶動物、例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、およびウマなどが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

「賦形剤」および「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、一般的に同義であることを意図し、「担体」「薬学的に許容される担体」、「希釈剤」、「薬学的に許容される希釈剤」という用語と互換的に使用される。

【００５７】

「プロドラッグ」という用語は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいてより活性のあるように作られた化合物を指す。本明細書で開示されているある特定の化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)に記載されているようなプロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載されている化合物プロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を受けて化合物をもたらす、構造的に修飾された形態の化合物である。さらに、プロドラッグは、ｅｘ　ｖｉｖｏ環境において化学的または生化学的方法で化合物へと変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を有する経皮パッチリザーバー内に配置された場合、化合物

にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、一部の状況では、化合物、または親薬物よりも投与し易いこともあるので、多くの場合有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能となり得るが、親薬物はそうでない。プロドラッグはまた、医薬組成物中の溶解度が親薬物よりも改善されていることもある。多種多様なプロドラッグ誘導体は、例えば、プロドラッグの加水分解的切断または酸化的活性化に依存するものなど、当技術分野で公知である。プロドラッグの例は、エステルとして投与されるが（「プロドラッグ」）、次に代謝的に加水分解されて、カルボン酸、すなわち活性のある実体となる化合物であるが、これらに制限されない。追加の例は、化合物のペプチジル誘導体を含む。

【００５８】

「治療上許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、水溶性または油溶性または分散性があり、本明細書で定義されたような治療上許容される、本明細書で開示されている化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終の単離および精製の間に、または適当な化合物を別々に、遊離塩基の形態で適切な酸と反応させることにより調製することができる。代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、Ｌ－アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、ＤＬ－マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩（３－ｐｈｅｎｙｌｐｒｏｐｒｉｏｎａｔｅ）、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオネート、ピログルタメート、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、Ｌ－酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラ－トルエンスルホン酸塩（ｐ－トシル酸塩）、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書で開示されている化合物の塩基性基は、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル；塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル（ｓｔｅｒｙｌ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル；ならびに臭化ベンジルおよび臭化フェネチルで四級化することができる。治療上許容される付加塩を形成するために利用することができる酸の例として、無機酸、例えば、塩酸、臭水素酸、硫酸、およびリン酸など、ならびに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などが挙げられる。塩はまたアルカリ金属またはアルカリ土類イオンを有する化合物の配位により形成することができる。したがって、本発明は、本明細書で開示されている化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、およびカルシウム塩を想定している。

【００５９】

略語のリスト

ＡＣＮ	アセトニトリル
ＢＯＣ	ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ｂｕ	ブチル
Ｂｐｙ	２，２’－ビピリジン
ＤＣＡ	ジクロロ酢酸
ＤＣＩ	ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＭ	ジクロロメタンまたは塩化メチレン

ＤＩＰＥＡ　　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ　　ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ　　４－ジメチルアミノピリジンまたはＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ　　１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ　　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　　ジメチルスルホキシド
$CuBr_2$　　臭化銅（ＩＩ）
ＥＤＡＣ　　Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩
ｅｑ．　　当量
Ｅｔ　　エチル
ＥｔＯＡｃ　　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　　エタノール
ＨＰＬＣ　　高圧液体クロマトグラフィー（ｈｉｇｈ　ｐｒｅｓｓｕｒｅ　ｌｉｑｕｉｄ　ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ）
ｈ　　時間
ＩＰＡ　　イソプロピルアルコール
K_2CO_3　　炭酸カリウム
ＫＯｔＢｕ　　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＬＡＨ　　水素化アルミニウムリチウム
ＬＣ／ＭＳ　　液体クロマトグラフィー質量分析
ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ　液体クロマトグラフィータンデム質量分析
ｍＣＰＢＡ　　ｍ－クロロ過安息香酸
Ｍｅ　　メチル
ＭｅＣＮ　　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　　メタノール
$MgSO_4$　　硫酸マグネシウム
ｍＬ　　ミリリットル
ｍｍｏｌ　　ミリモル
ＮａＨ　　水素化ナトリウム
$NaN(TMS)_2$　ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮＣＳ　　ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＭＲ　　核磁気共鳴
ＮＭＰ　　Ｎ－メチルピロリドン
Ｐｄ／Ｃ　　パラジウム炭素
Ｐｈ　　フェニル
ＰＰＡ　　ポリリン酸
ＴＥＡ　　トリエチルアミン
ＴＦＡ　　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン
ＴＯＳＭＩＣ　　トルエンスルホニルメチルイソシアニド
ＴＳＡ　　ｐ－トルエンスルホン酸。

【００６０】

化合物および結晶形化合物

本明細書の実施形態は、化合物を合成および使用する方法とともに、化合物、化合物の結晶形態、および医薬組成物に関し、そのうちのある特定のものは、ｐ３８ＭＡＰキナーゼを阻害することが見出されている。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物、化合物の結晶形態、および医薬組成物を投与することによる患者の疾患の処置方法を含む。

【００６１】

本明細書で開示されているある特定の化合物および化合物の結晶形態は、有用なｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害活性を保有することができ、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼが活発な役割を

果たす疾患または状態の処置または予防において使用することができる。したがって、実施形態はまた、本明細書に開示されている１種または複数種の化合物を、薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物、ならびに化合物および組成物を作製および使用する方法も提供する。ある特定の実施形態は、本明細書の実施形態の化合物を使用してｐ３８　ＭＡＰキナーゼを阻害する方法を提供する。他の実施形態は、このような処置を必要とする患者においてｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明による化合物または組成物を投与することを含む方法を提供する。ｐ３８　ＭＡＰキナーゼの阻害により回復される疾患または状態の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書で開示されているある特定の化合物の使用もまた提供される。

【００６２】

本明細書の任意の実施形態を、特に述べられていない限り、かつ、組合せが相互に排他的ではない限り、他の実施形態のうちの任意の１つまたは複数と組み合わせることができる実施形態もまた提供される。

本明細書で開示されている実施例から選択された化合物もまた提供される。本明細書の実施形態の化合物はまた、その誘導体、または本明細書の実施形態の前述の化合物の組合せを指すことができる。

【００６３】

個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術は、適切なエナンチオ富化したまたは光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ体分割を含む。代わりに、ラセミ体（またはラセミ前駆体）は、適切な光学活性化合物、例えば、アルコール、または、化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合、酸または塩基、例えば、酒石酸または１－フェニルエチルアミンなどと反応させることもできる。生成したジアステレオマー混合物はクロマトグラフィーおよび／または分別結晶化で分離することができ、ジアステレオ異性体の１つまたは両方は当業者に周知の手段で対応する純粋なエナンチオマーに変換させることができる。本明細書の実施形態のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、通常、０～５０％イソプロパノール、通常２～２０％、および０～５％のアルキルアミン、通常０．１％のジエチルアミンを含む炭化水素、通常ヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を有する非対称樹脂上でＨＰＬＣを使用して、エナンチオ富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が生成される。立体異性体集合体は、当業者に公知の従来の技術により分離することができる。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994)を参照されたい。

【００６４】

アトロプ異性体は、回転に対する立体ねじれ障壁が配座異性体の単離を可能にするくらい十分に高い場合、単結合の周りの束縛回転から生じる立体異性体である。Oki (Oki, M; Topics in Stereochemistry 1983, 1）は、アトロプ異性体を、所与の温度において１０００秒を超える半減期で相互変換する配座異性体として定義した。記載および特許請求された本明細書の実施形態の範囲は、化合物のラセミ体ならびに個々のアトロプ異性体（その対応するアトロプ異性体を「実質的に含まない」エナンチオマー）および立体異性体富化した混合物、すなわち、アトロプ異性体の混合物を包含する。

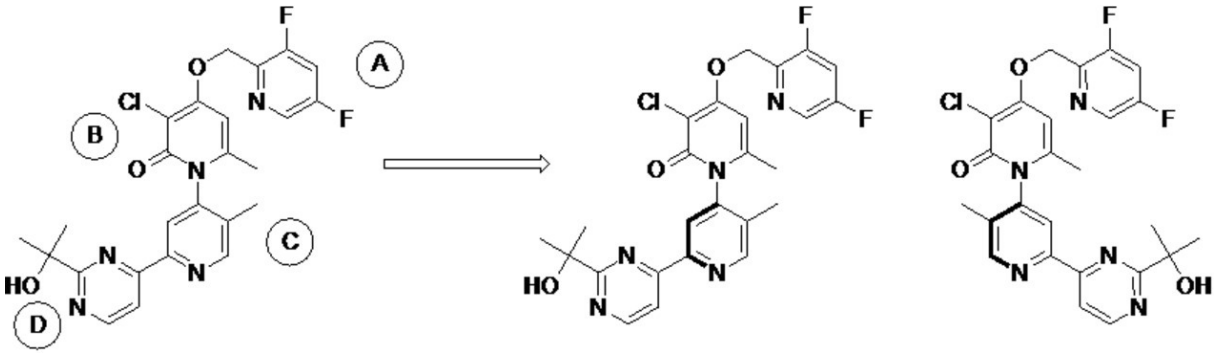
アトロプ異性体の分離はキラル分割方法、例えば、選択的結晶化などにより行うことができる。アトロプエナンチオ選択的またはアトロプ選択的合成において、１つのアトロプ異性体は他を犠牲にして形成される。アトロプ選択的合成は、クニホロンの全合成における、Ｃｏｒｅｙ－Ｂａｋｓｈｉ－Ｓｈｉｂａｔａ（ＣＢＳ）触媒（プロリンから誘導された非対称触媒）などのキラル助剤の使用により、または異性化反応で１つのアトロプ異性体が他よりも有利になる場合、熱力学の平衡化に基づく手法により行うことができる。

「アトロプ異性」という用語は、置換基の立体ひずみによる単結合の周りの束縛回転から生じる異性のタイプを指す。この現象により、軸不斉を示す立体異性体が生成される。

以下のスキームは、本発明の特定のピリジノン－ピリジン化合物に関する「アトロプ異性」を示している：

【００６５】

【化１３】



表題化合物のＢ環とＣ環との間の結合は妨げられ、容易に回転することができない。回転に対する立体ひずみ障壁は十分に高いため、個々の配座異性体を単離することができる。本発明の化合物は、アトロプ異性体、すなわちキラル回転異性体としても存在し得る。本発明は、ラセミ体、分割されたアトロプ異性体、およびそれらの混合物を包含する。アトロプ異性体は、二酸化炭素およびエタノール／メタノールの移動相を使用した超臨界流体クロマトグラフィーによって分離することができる。

【００６６】

アトロプ異性体は一般に安定であるが、多くの場合、熱的に平衡化することができる。アトロプ異性体は、同一であるが反対の旋光度を有する。各アトロプ異性体は、酵素または受容体に結合すると異なる特性を有する場合があり、多くの場合、一方の異性体は他方よりも強力であり得る。アトロプ異性体は医薬として頻繁に使用される。公知の例としては、バンコマイシンおよび誘導体が挙げられる。

アトロプ異性体の配置は、Bringmann, G. et. al., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5384およびそこに引用されている参考文献に記載されているように、置換基の相対位置を説明するための命名法（Ｍ）－および（Ｐ）－を使用して記載することができる。構造は描画の通りに示されるが、（Ｐ）－または（Ｍ）－異性体のいずれかが望ましい場合があり、記載された方法は、（Ｐ）－または（Ｍ）－立体異性体の相互変換に有用であることが理解される。

「相互変換」または「立体配座相互変換」という用語は、平衡化を含むがこれに限定されない、本開示のアトロプ異性体間の任意の変化を指す。

【００６７】

「平衡化」という用語は、順方向および逆方向の比率が相殺される化学反応を指す。平衡化は動的または静的である。平衡状態における反応は、等量の反応物と生成物を含む必要はない。

本明細書で実施形態の化合物の適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。これらの塩のすべては、例えば、化合物を適当な酸または塩基で処置することにより、本明細書で実施形態の対応する化合物から従来の手段で調製することができる。

薬学的に許容される酸として、無機酸、例えば塩酸、臭水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、リン酸および二リン酸；ならびに有機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、メシル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β－ヒドロキシ酪酸、マロン酸、ガラクト酸（ｇａｌａｃｔｉｃ）、ガラクツロン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、ムコ酸、アスコルビン酸、シュウ酸、パントテン

酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、キシナホ酸（１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸）、ナパジシル酸（１，５－ナフタレン二スルホン酸）などが挙げられる。

【００６８】

薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、アルキルアミン、アリールアルキルアミン、ヘテロシクリルアミン、環状アミン、天然由来のアミンなどを含む、第１級、第２級および第３級アミンの塩、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が挙げられる。

【００６９】

本明細書の実施形態による他の好ましい塩は、当量のアニオン（X^-）がＮ原子の正電荷に付随している第４級アンモニウム化合物である。X^-は、様々な鉱酸のアニオン、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオンなど、または有機酸のアニオン、例えば、酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、マンデル酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオンおよびｐ－トルエンスルホン酸イオンであってよい。X^-は好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオンまたはトリフルオロ酢酸イオンから選択されるアニオンである。より好ましくはX^-は塩化物イオン、臭化物イオン、トリフルオロ酢酸イオンまたはメタンスルホン酸イオンである。

本明細書で使用される場合、Ｎ－オキシドは、好都合な酸化剤を使用して分子内に存在する第３級塩基アミンまたはイミンから形成される。

【００７０】

本明細書の実施形態の化合物は、非溶媒和形態と溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒和物という用語は、本明細書で本明細書の実施形態の化合物およびある量の１個または複数の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体について記載するように使用されている。前記溶媒が水の場合、水和物という用語が利用される。溶媒和物形態の例として、水、アセトン、ジクロロメタン、２－プロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、またはこれらの混合物と結合している本明細書の実施形態の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書の実施形態において、１個の溶媒分子は、本明細書の実施形態の化合物の１個の分子に結合している、例えば、水和物であり得ることが具体的に想定される。

さらに、本明細書の実施形態において、１個より多くの溶媒分子が本明細書の実施形態の化合物の１個の分子に結合していてもよい、例えば、二水和物が具体的に想定される。加えて、本明細書の実施形態において１個未満の溶媒分子が本明細書の実施形態の化合物の１個の分子に結合していてもよい、例えば、半水和物が具体的に想定される。さらに、本明細書の実施形態の溶媒和物は、化合物の非溶媒和物形態の生物学的有効性を保持する本明細書の実施形態の化合物の溶媒和物として想定される。

【００７１】

本明細書の実施形態はまた、同じ原子番号を有する原子ではあるが、普通、自然界に見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により、１個または複数の原子が置き換えられている、本明細書の実施形態の同位体標識された化合物を含

む。本明細書の実施形態の化合物に包含するのに好適な同位体の例として、水素同位体、例えば、^{2}Ｈおよび^{3}Ｈなど、炭素同位体、例えば、^{11}Ｃ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃなど、塩素同位体、例えば、^{31}Ｃｌなど、フッ素同位体、例えば、^{18}Ｆなど、ヨウ素同位体、例えば、^{123}Ｉおよび^{125}Ｉなど、窒素同位体、例えば、^{13}Ｎおよび^{15}Ｎなど、酸素同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{17}Ｏおよび^{18}Ｏなど、リン同位体、例えば、^{32}Ｐなど、および硫黄同位体、例えば、^{35}Ｓなどが挙げられる。本明細書の実施形態のある特定の同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものなどは、薬物および／または基質組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、^{3}Ｈ、および炭素－１４、^{14}Ｃは、これらの組込みの容易さおよび素早い検出手段の点からこの目的に対して特に有用である。より重い同位体、例えば、重水素、２Ｈなどによる置換は、より大きな代謝安定性、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期の増加または必要投与量の減少などから生じるある特定の治療上の利点をもたらすことができ、したがって一部の状況において好ましいこともある。ポジトロン発光同位体、例えば、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏおよび^{13}Ｎなどによる置換は、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）実験において有用であり得る。

【００７２】

本明細書の実施形態の同位体標識された化合物は、当業者に公知の従来の技術により、またはそうでなければ利用していた非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を使用して本明細書に記載されている類似の方法により一般的に調製することができる。

好ましい同位体標識された化合物として、本明細書の実施形態の化合物の重水素化誘導体が挙げられる。本明細書で使用される場合、重水素化誘導体という用語は、特定の位置において少なくとも１個の水素原子が重水素で置き換えられている本明細書の実施形態の化合物を包含する。重水素（Ｄまたは^{2}Ｈ）は、０．０１５モル％の天然存在度で存在する安定な水素同位体である。

【００７３】

水素重水素交換（重水素組込み）は、共有結合した水素原子が重水素原子で置き換えられる化学反応である。前記交換（組込み）反応は、全体的または部分的であり得る。

通常、本明細書の実施形態の化合物の重水素化誘導体は、化合物上の重水素化の潜在的な部位として指定された部位に存在する各重水素に対して、少なくとも３５００（５２．５％重水素組込み）の同位体濃縮係数（同位体の存在度と、その同位体の天然存在度との比率、すなわち、分子内の所与の位置における、水素に代わる重水素の組込みのパーセンテージ）を有する。

一部の実施形態では、同位体濃縮係数は少なくとも５０００（７５％重水素）である。一部の実施形態では、同位体濃縮係数は少なくとも６３３３．３（９５％重水素組込み）である。一部の実施形態では、同位体濃縮係数は少なくとも６６３３．３（９９．５％重水素組込み）である。重水素化の部位として指定された部位に存在する各重水素の同位体濃縮係数は他の重水素化部位に依存しないことが理解される。

同位体濃縮係数は、質量分析法（ＭＳ）および核磁気共鳴（ＮＭＲ）を含む、当業者に公知の従来の分析法を使用して決定することができる。

【００７４】

本明細書に記載されている化合物のプロドラッグもまた本明細書の実施形態の範囲内である。よって、本明細書の実施形態の化合物のある特定の誘導体は、（これらの誘導体はそれら自体は、わずかな薬理学的活性しか有さない、または薬理学的活性を有さなくてもよい）、体内または身体上に投与された場合、例えば、加水分解的開裂により、所望の活性を有する本明細書の実施形態化合物へと変換され得る。このような誘導体を「プロドラッグ」と呼ぶ。プロドラッグの使用に対するさらなる情報については、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)およびBioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)において見出すことができる。

本明細書の実施形態によるプロドラッグは、例えば、本明細書の実施形態の化合物に存在する適当な官能基を、例えば、Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)に記載されているような、「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分で置き換えることにより生成することができる。

【００７５】

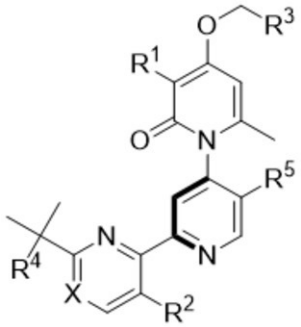
本明細書で開示されている化合物は、治療上許容される塩として存在できる。本発明は、酸付加塩を含む塩の形態で上記に列挙された化合物を含む。適切な塩は、有機酸と無機酸の両方と共に形成されるものを含む。このような酸付加塩は通常薬学的に許容される。しかし、非薬学的に許容される塩である塩は、対象とする化合物の調製および精製において有用となり得る。塩基性の付加塩も形成することができ、薬学的に許容され得る。塩の調製および選択のより完全な考察については、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

塩基性付加塩は、化合物の最終の単離および精製の間に、カルボキシ基を、適切な塩基、例えば、金属カチオンの水酸化物イオン、炭酸イオン、もしくは炭酸水素イオンまたはアンモニアもしくは有機第１級、第２級、もしくは第３級アミンと反応させることにより調製することができる。治療上許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性第４級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルフェネチルアミン、１－エフェナミン、およびＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどが挙げられる。塩基付加塩の形成に対して有用な他の代表的な有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

本開示は、式（Ｐ）－Ｉａの構造：

【００７６】

【化１４】



(*P*)-Ia

を有する化合物、または、その誘導体を提供する。

（式中、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり；

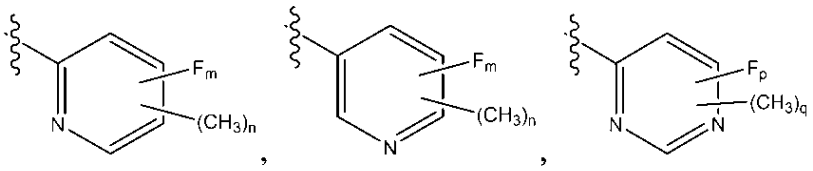
R^1は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－CF_3からなる群から選択され；

R^2は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；

R^3は、

【００７７】

【化１５】



からなる群から選択され；
R^4は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択され；
R^5は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、１であり；
ｑは、０または１である）

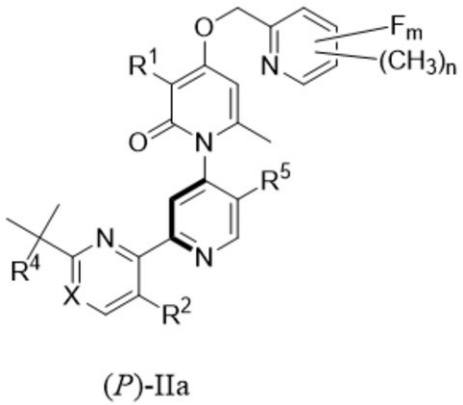
【００７８】

ある特定の実施形態では、R^3は、３，５－ジフルオロピリジン－２－イル、３－フルオロピリジン－２－イル、５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル、６－フルオロピリジン－２－イル、６－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル、３－フルオロ－５－メチルピリジン－２－イル、および５－フルオロピリジン－２－イル、からなる群から選択される。

一部の実施形態は、式（Ｐ）－ＩＩａの構造：

【００７９】

【化１６】



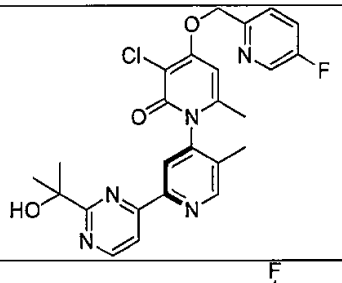
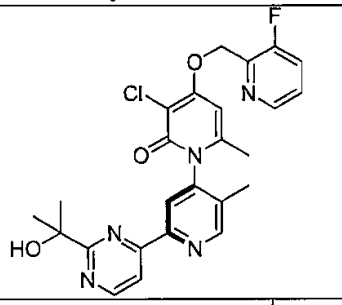
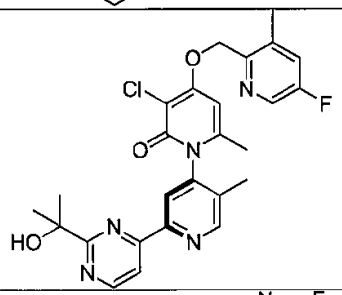
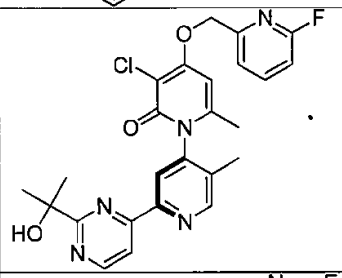
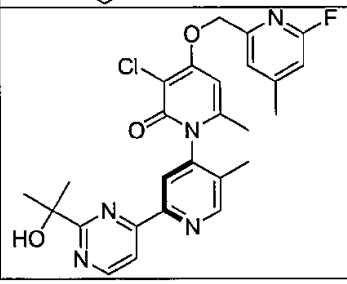
(*P*)-IIa

を有する化合物、または、その誘導体に関する。
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
R^1は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_3$からなる群から選択され；
R^2は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
R^4は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択され；
R^5は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは０または１である）

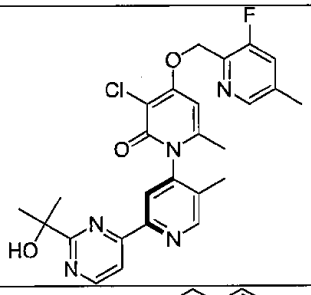
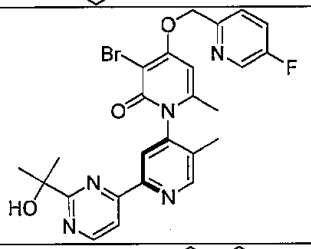
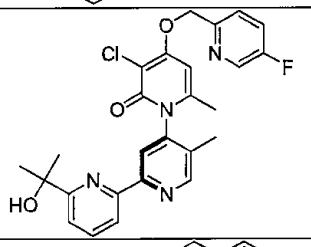
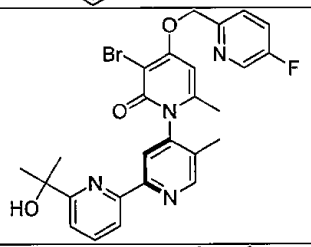
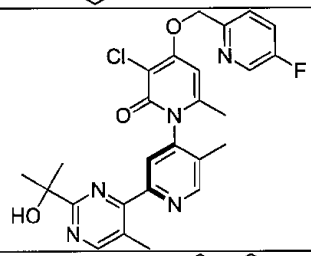
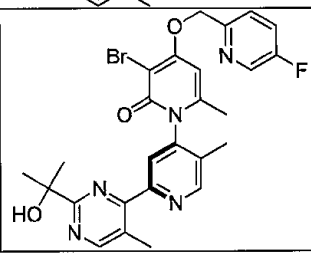
式（Ｐ）－ＩＩａの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：

【００８０】

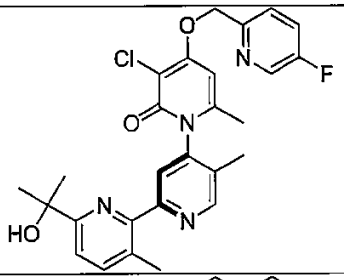
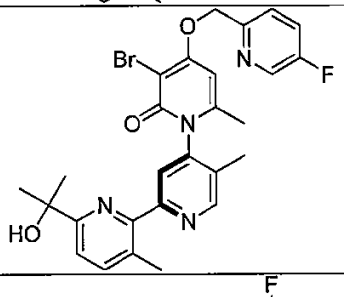
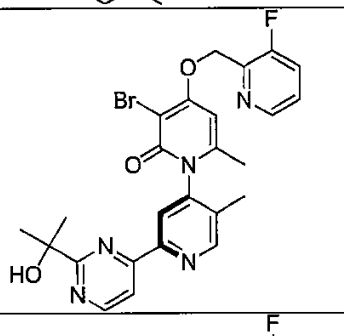
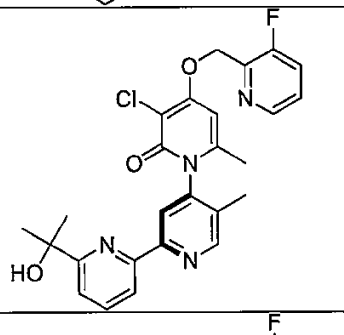
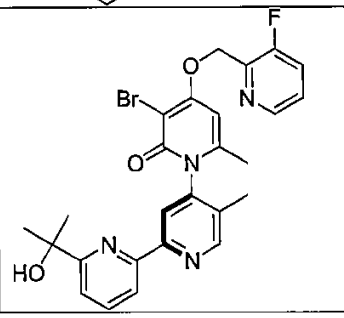
【表Ａ－１】

番号	構造式	化合物名
1a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
2a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
3a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
4a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
5a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

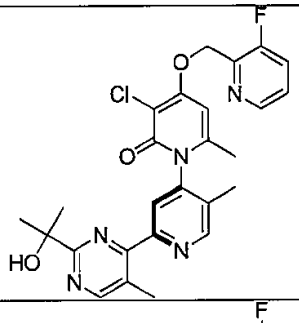
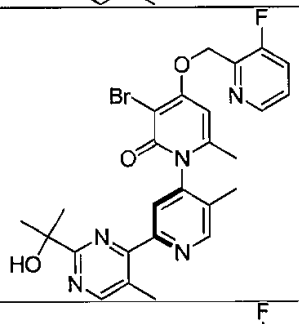
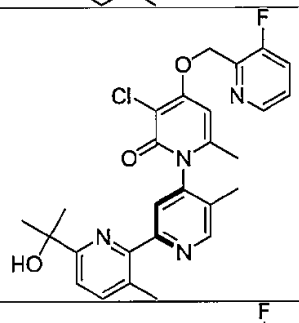
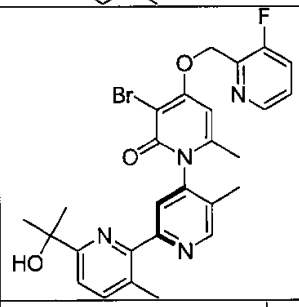
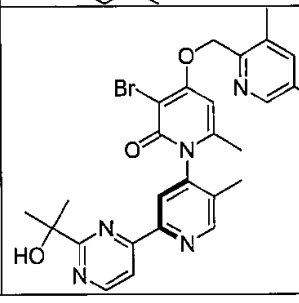
【表Ａ－２】

6a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
7a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
8a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
9a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
10a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
11a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

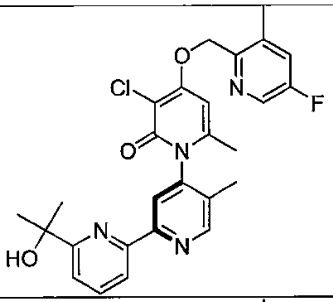
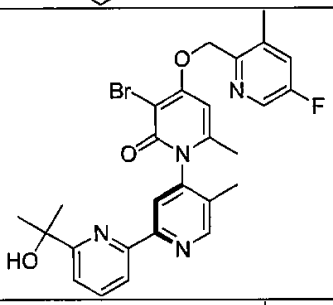
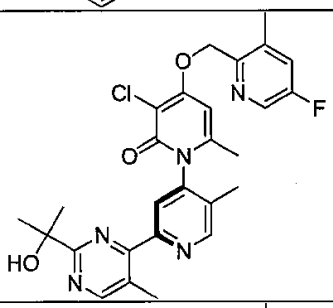
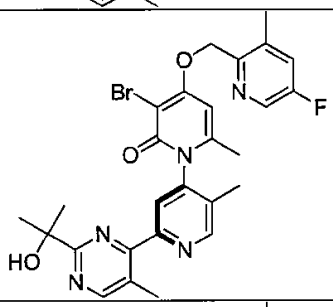
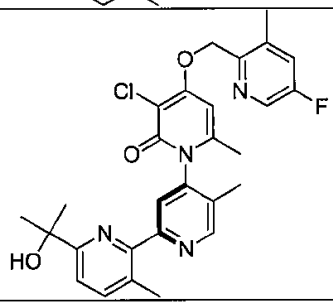
【表Ａ－３】

12a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
13a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
14a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
15a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
16a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

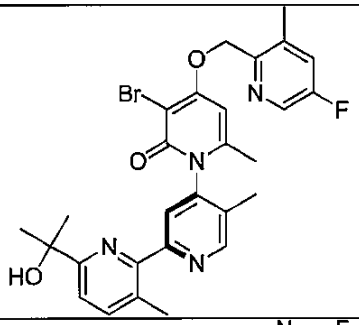
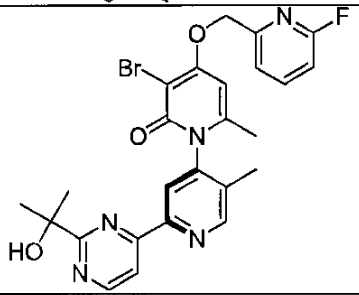
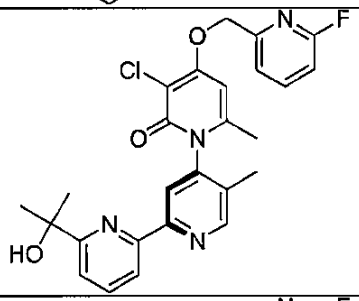
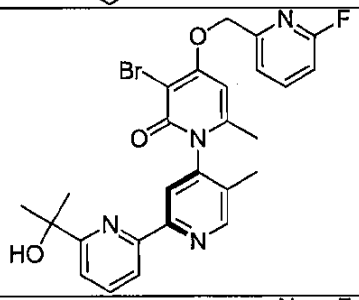
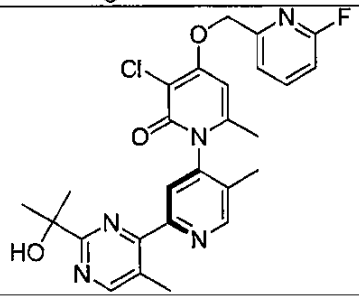
【表Ａ－４】

17a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
18a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
19a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
20a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
21a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

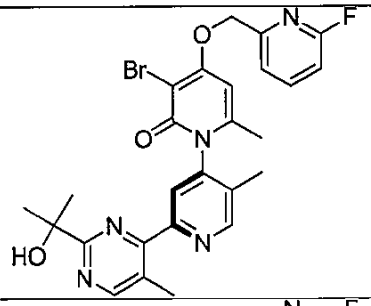
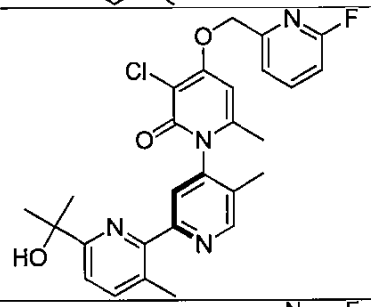
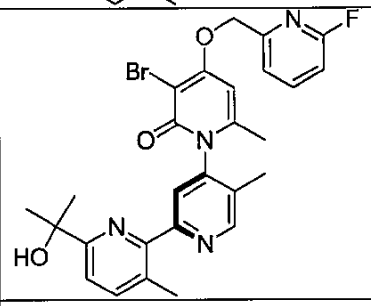
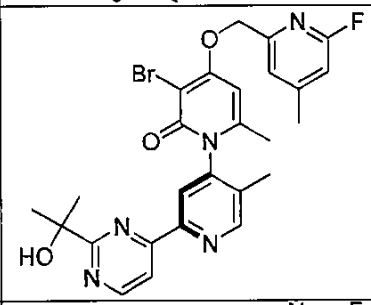
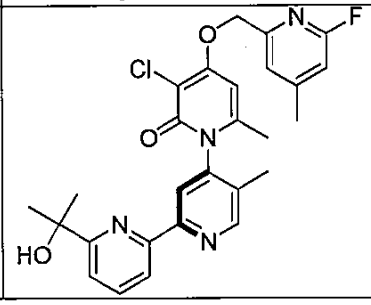
【表Ａ－５】

22a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
23a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
24a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
25a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
26a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

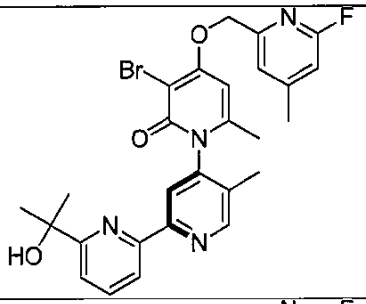
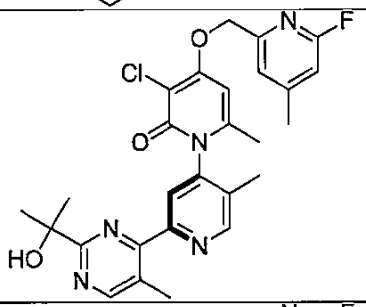
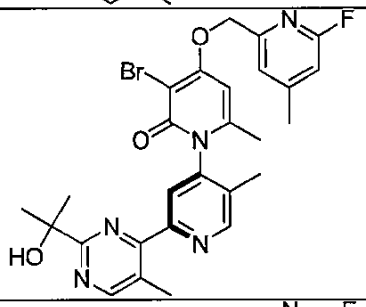
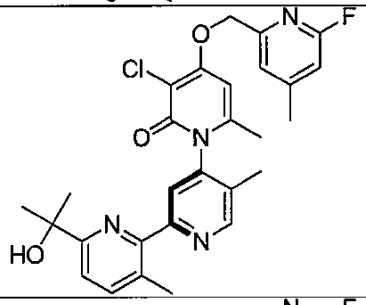
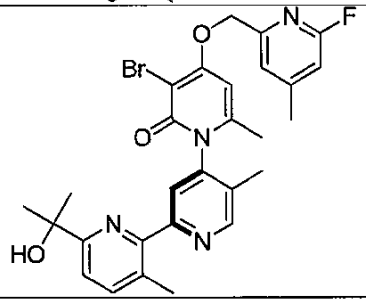
【表Ａ－６】

27a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
28a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
29a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
30a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
31a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

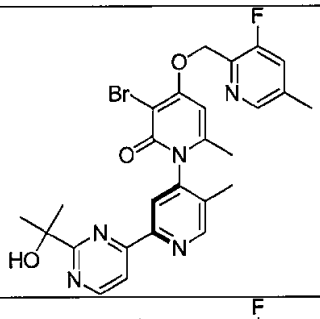
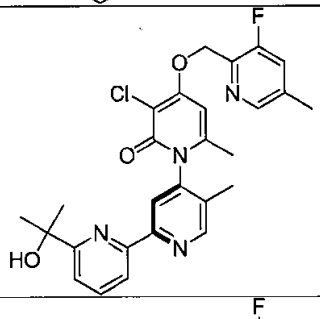
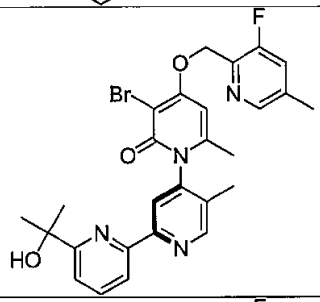
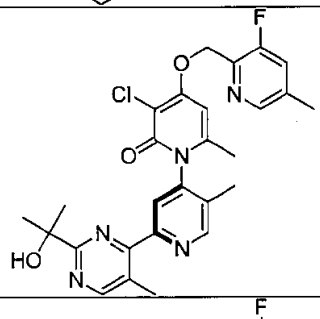
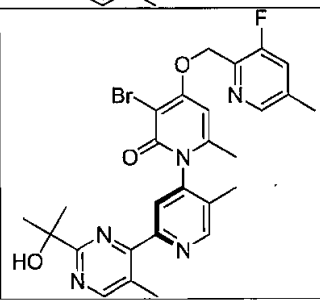
【表Ａ－７】

32a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
33a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
34a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
35a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
36a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

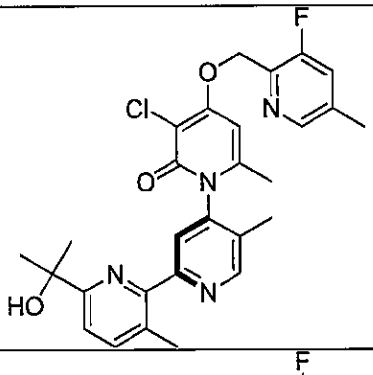
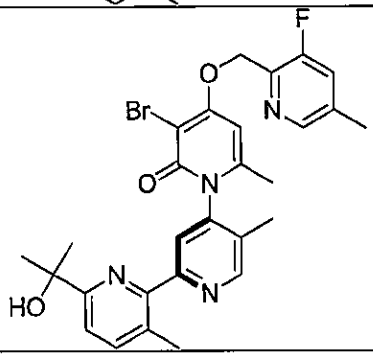
【表Ａ－８】

37a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
38a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
39a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
40a		(P)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
41a		(P)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

【表Ａ－９】

42a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
43a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
44a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
45a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
46a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

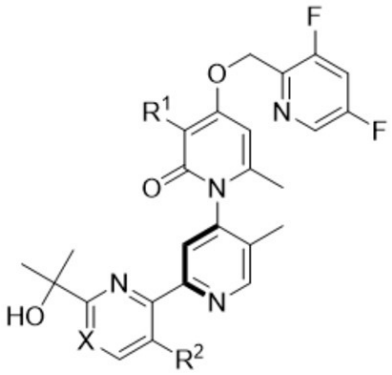
【表Ａ－１０】

47a		(P)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
48a		(P)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

一部の実施形態は、式（Ｐ）－ＩＩＩａの構造：

【００８１】

【化１７】



(*P*)-IIIa

を有する化合物、および、その誘導体に関する。

（式中、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり；

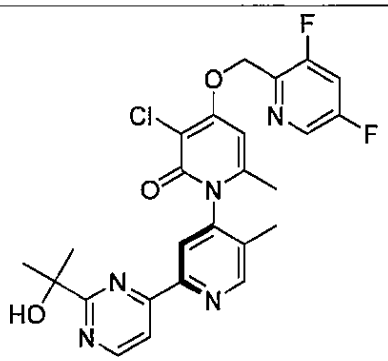
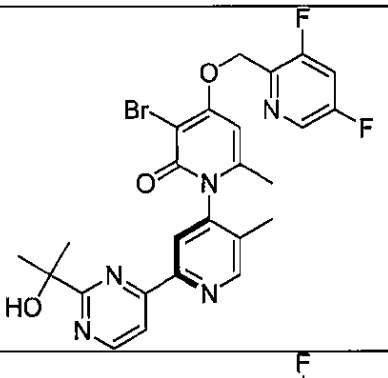
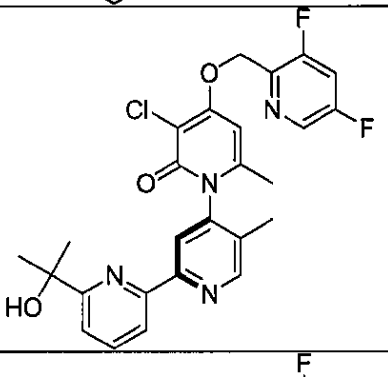
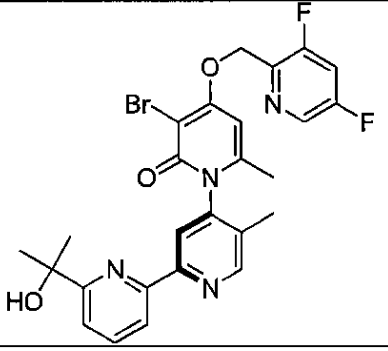
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；

Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）

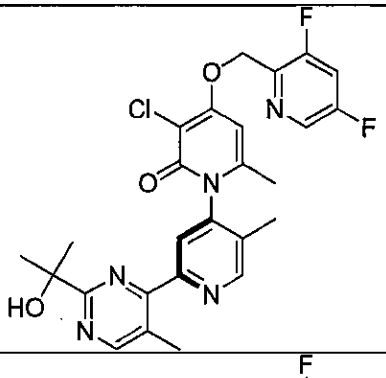
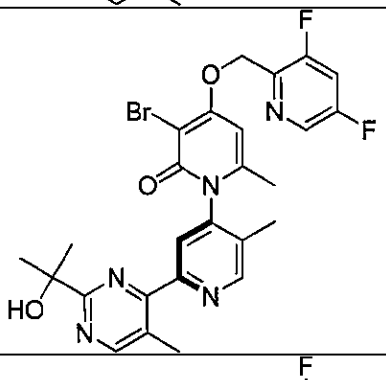
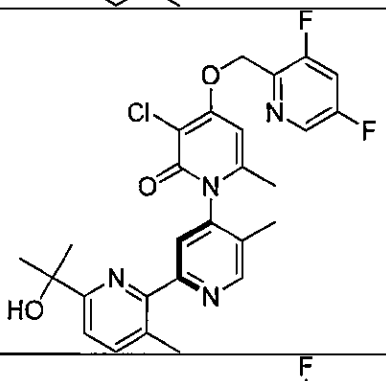
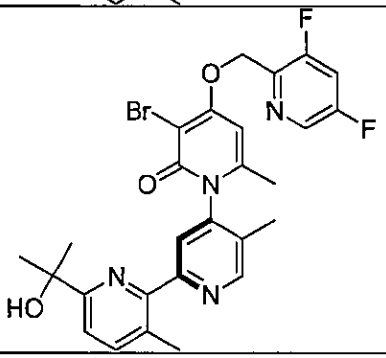
式（Ｐ）－ＩＩＩａの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：

【００８２】

【表Ｂ－１】

番号	構造式	化合物名
49a		(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
50a		(P)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
51a		(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
52a		(P)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

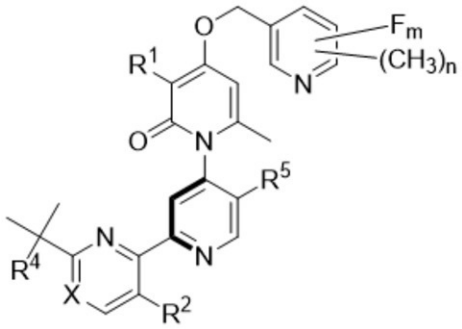
【表Ｂ－２】

53a		(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
54a		(P)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
55a		(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
56a		(P)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

一部の実施形態は、式（Ｐ）－ＩＶａの構造：

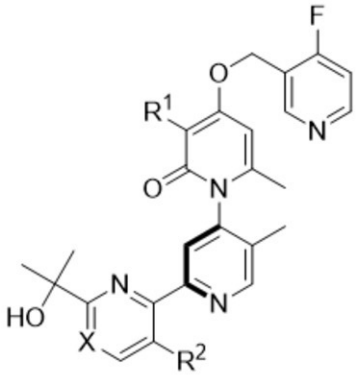
【００８３】

【化１８】



(*P*)-IVa

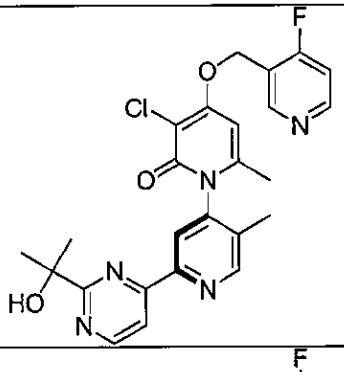
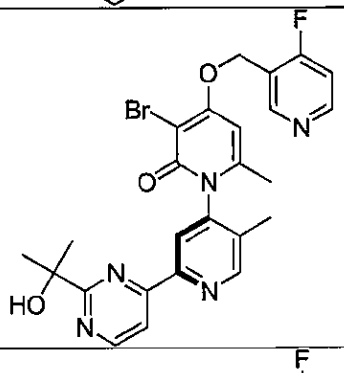
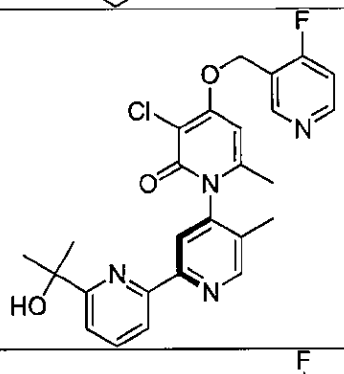
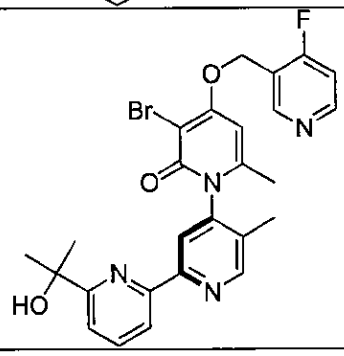
を有する化合物、または、その誘導体に関する。
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは０または１である）
一部の実施形態は、式（Ｐ）－Ｖａの構造：
【００８４】
【化１９】



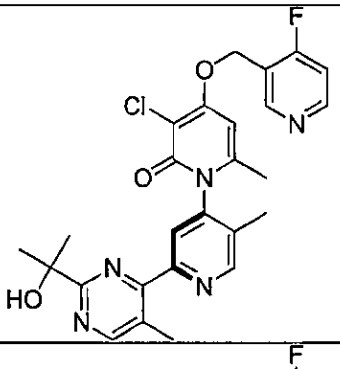
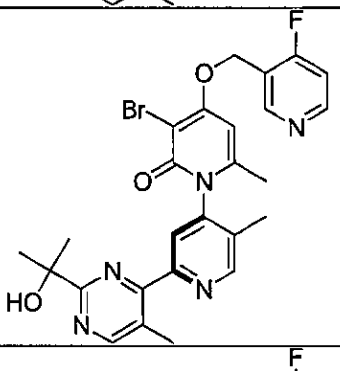
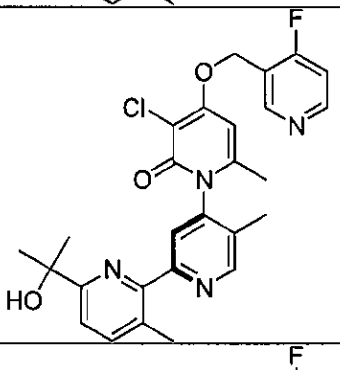
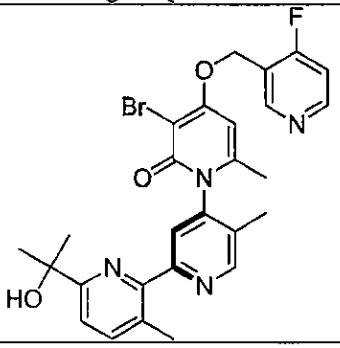
(*P*)-Va

を有する化合物、または、その誘導体に関する。
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；
Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）
式（Ｐ）－Ｖａの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：
【００８５】

【表Ｃ－１】

番号	構造式	化合物名
57a		(P)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
58a		(P)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
59a		(P)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
60a		(P)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

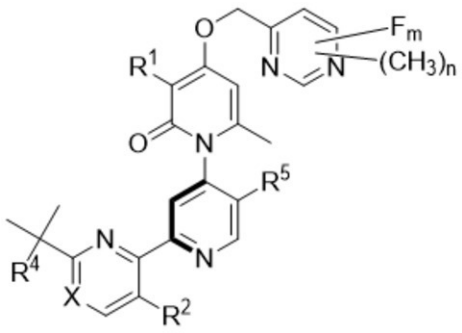
【表Ｃ－２】

61a		(P)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
62a		(P)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
63a		(P)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
64a		(P)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

一部の実施形態は、式（Ｐ）－ＶＩａの構造：

【００８６】

【化２０】

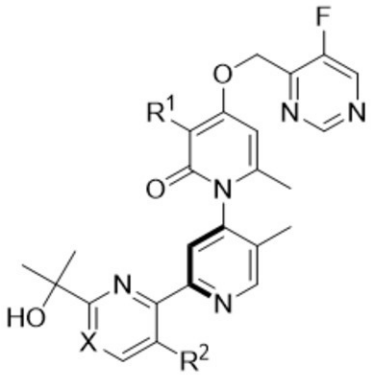


(*P*)-VIa

を有する化合物、またはその誘導体に関する。
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｐは１であり；
ｑは０または１である）
一部の実施形態は、式（Ｐ）－ＶＩＩａの構造：

【００８７】

【化２１】

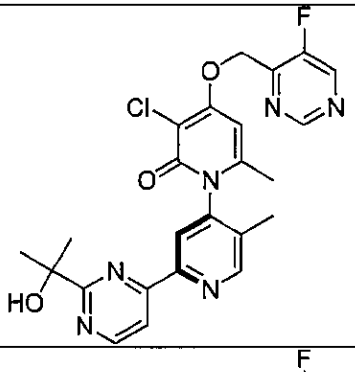
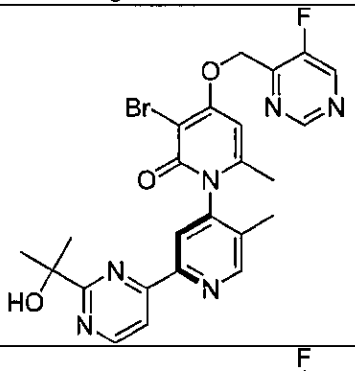
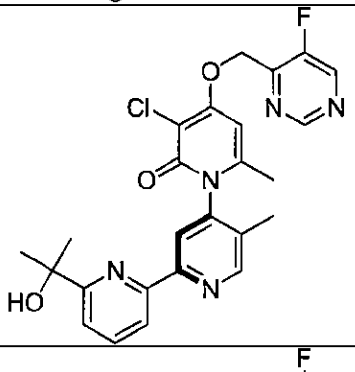
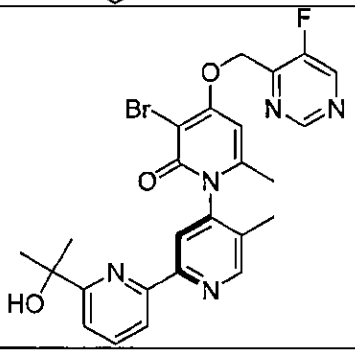


(*P*)-VIIa

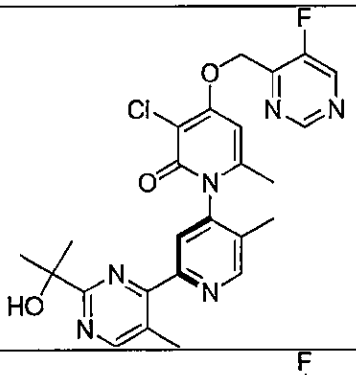
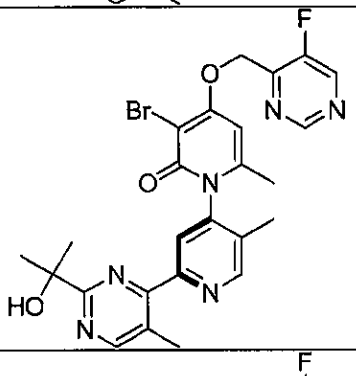
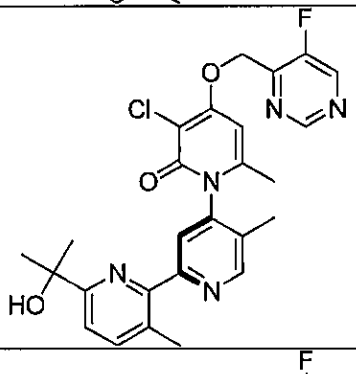
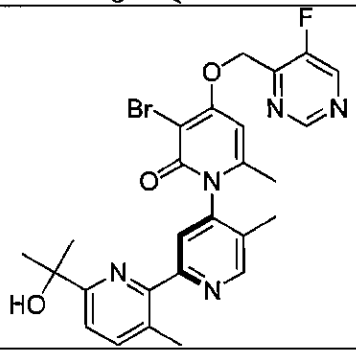
を有する化合物、またはその誘導体に関する。
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；
Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）
式（Ｐ）－ＶＩＩａの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：

【００８８】

【表Ｄ－１】

番号	構造式	化合物名
65a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
66a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
67a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
68a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

【表Ｄ－２】

69a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
70a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
71a		(P)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
72a		(P)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

【００８９】

ある特定の実施形態では、式（Ｐ）－Ｉａ、式（Ｐ）－ＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＶａ、式（Ｐ）－Ｖａ、式（Ｐ）－ＶＩａ、および式（Ｐ）－ＶＩＩａの化合物のそれぞれは、それらの対応するＭ異性体を実質的に含まない。

【００９０】

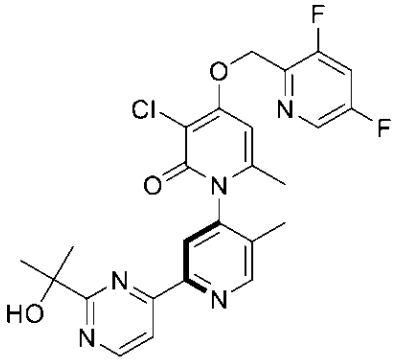
一部の実施形態では、式（Ｐ）－Ｉａ、式（Ｐ）－ＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＶａ、式（Ｐ）－Ｖａ、式（Ｐ）－ＶＩａ、または式（Ｐ）－ＶＩＩａの化合物のいずれか１つの化学的純度は、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９８．５％以上、約９９％以上、約９９．５％以上、約９９．８％以上、約９９．９％以上、約９９．９１％以上、約９９．９２％以上、約９９．９３％以上、約９９．９４％以上、約９９．９５％以上、約９９．９６％以上、約９９．９７％以上、約９９．

９８％以上、または約９９．９９％以上である。

【００９１】

本開示は、化合物４９ａ：

【化２２】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

の結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を対象とする実施形態を含む。

【００９２】

一部の実施形態では、化合物４９ａは遊離塩基である。

一部の実施形態では、化合物４９ａは薬学的に許容される塩（ｓａｌｅ）である。

一部の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ＨＣｌ塩である。

一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態は、形態Ａである。

一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態は、無水である。

【００９３】

一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａは、約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。一部の実施形態では、形態Ａは、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。一部の実施形態では、結晶形態Ａは、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。一部の実施形態では、結晶形態Ａは、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａは、図４のＸＲＰＤパターンを特徴とする。

【００９４】

一実施形態では、図５に示される代表的なＴＧＡサーモグラムに実質的に対応するＴＧＡサーモグラフを有する化合物４９ａの結晶形態Ａが本明細書に提供される。一部の実施形態では、ごくわずかな質量損失が観察される。化合物４９ａの結晶形態Ａについて、ＴＧＡにより２５～２５６℃の間で質量損失（０．７％）が観察される。

一実施形態では、図５に示されるものと実質的に対応するＤＳＣサーモグラムを有する化合物４９ａの結晶形態Ａが本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａは、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする。

【００９５】

一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基は、約０．０１ｍｏｌ％以下、約０．０２ｍｏｌ％以下、約０．０３ｍｏｌ％以下、約０．０４ｍｏｌ％以下、約０．０５ｍｏｌ％以下、約０．０６ｍｏｌ％以下、約０．０７ｍｏｌ％以下、約０．０８ｍｏｌ％以下、約０．０９ｍｏｌ％以下、約０．１ｍｏｌ％以下、約０．１５ｍｏｌ％以下、約０．２ｍｏｌ％以下、約０．２５ｍｏｌ％以下、約０．３ｍｏｌ％以下、約０．３５ｍｏｌ％以下、約０．４ｍｏｌ％以下、約０．４５ｍｏｌ％以下、約０．５ｍｏｌ％以下、約０．５５ｍｏｌ％以下、約０．６ｍｏｌ％以下、約０．６５ｍｏｌ％以下、約０．７ｍｏｌ％以下、約０．７５ｍｏｌ％以下、約０．８ｍｏｌ％以下、約０．８５ｍｏｌ％以下、約０．９ｍｏｌ％以下、約０．９５ｍｏｌ％以下、約１ｍｏｌ％以下、約２ｍｏｌ％以下、約３ｍｏｌ％以下、約４ｍｏｌ％以下、約５ｍｏｌ％以下、約６ｍｏｌ％以下、約７ｍｏｌ％以下、約８ｍｏｌ％以下、約９ｍｏｌ％以下、約１０ｍｏｌ％以下、約１１ｍｏｌ％以下、約１２ｍｏｌ％以下、約１３ｍｏｌ％以下、約１４ｍｏｌ％以下、約１５ｍｏｌ％以下、約１６ｍｏｌ％以下、約１７ｍｏｌ％以下、約１８ｍｏｌ％以下、約１９ｍｏｌ％以下、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含有する。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基は、約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含有する。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基は、化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を実質的に含まない。

【００９６】

一部の実施形態では、化合物４９ａは、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９８．５％以上、約９９％以上、約９９．５％以上、または約９９．８％以上、の化学的純度を有する。一部の実施形態では、化合物４９ａは、実質的に純粋である。

【００９７】

一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態は、約０．０１ｍｏｌ％以下、約０．０２ｍｏｌ％以下、約０．０３ｍｏｌ％以下、約０．０４ｍｏｌ％以下、約０．０５ｍｏｌ％以下、約０．０６ｍｏｌ％以下、約０．０７ｍｏｌ％以下、約０．０８ｍｏｌ％以下、約０．０９ｍｏｌ％以下、約０．１ｍｏｌ％以下、約０．１５ｍｏｌ％以下、約０．２ｍｏｌ％以下、約０．２５ｍｏｌ％以下、約０．３ｍｏｌ％以下、約０．３５ｍｏｌ％以下、約０．４ｍｏｌ％以下、約０．４５ｍｏｌ％以下、約０．５ｍｏｌ％以下、約０．５５ｍｏｌ％以下、約０．６ｍｏｌ％以下、約０．６５ｍｏｌ％以下、約０．７ｍｏｌ％以下、約０．７５ｍｏｌ％以下、約０．８ｍｏｌ％以下、約０．８５ｍｏｌ％以下、約０．９ｍｏｌ％以下、約０．９５ｍｏｌ％以下、約１ｍｏｌ％以下、約２ｍｏｌ％以下、約３ｍｏｌ％以下、約４ｍｏｌ％以下、約５ｍｏｌ％以下、約６ｍｏｌ％以下、約７ｍｏｌ％以下、約８ｍｏｌ％以下、約９ｍｏｌ％以下、約１０ｍｏｌ％以下、約１１ｍｏｌ％以下、約１２ｍｏｌ％以下、約１３ｍｏｌ％以下、約１４ｍｏｌ％以下、約１５ｍｏｌ％以下、約１６ｍｏｌ％以下、約１７ｍｏｌ％以下、約１８ｍｏｌ％以下、約１９ｍｏｌ％以下、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの他の固体形態、例えば非晶質形態を含有する。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａは、他の固体形態を実質的に含まない。

【００９８】

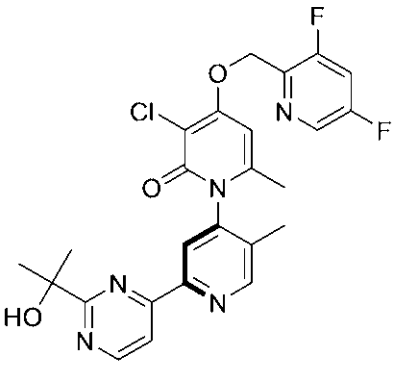
医薬組成物

本明細書の一部の実施形態は、本明細書の実施形態の化合物または化合物の結晶形態、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。一部の実施形態では、組成物のそれぞれは、式（Ｐ）－Ｉａ、式（Ｐ）－ＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＶａ、式（Ｐ）－Ｖａ、式（Ｐ）－ＶＩａ、および式（Ｐ）－ＶＩＩａから選択される化合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、対応するＭ異性体を実質的に含まない。

本開示は、化合物４９ａ：

【００９９】

【化２３】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

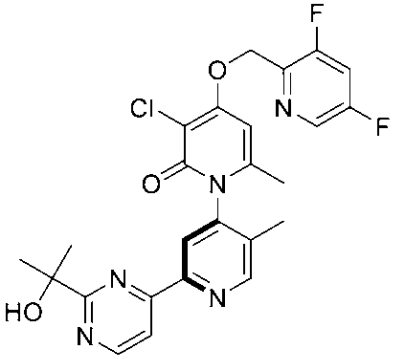
化合物 49a

の結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする実施形態を含む。

本開示はまた、化合物４９ａ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基、および化合物４９ｂ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基：

【０１００】

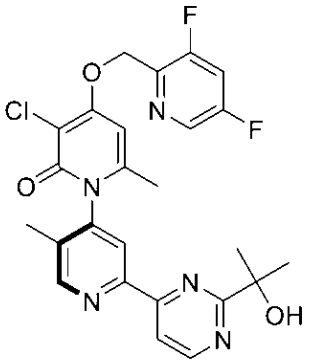
【化２４】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

…



(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物 49b

（ここで、化合物４９ａ、その薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基の、化合物４９ｂ、その薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基に対するモル比は、約４：１である）および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

【０１０１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されている医薬組成物は、化合物４９ａの薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される塩はＨＣｌ塩である。

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａを遊離塩基として含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ｂを遊離塩基として含む。

一部の実施形態では、本明細書に開示されている医薬組成物は、化合物４９ａの結晶形態を含む。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態は形態Ａである。

本明細書に開示されている医薬組成物の一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａが無水であることを含む。

【０１０２】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする化合物４９ａの結晶形態Ａを含む。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、形態Ａは、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、

結晶形態Ａは、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、結晶形態Ａは、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、図４のＸＲＰＤパターンを特徴とする化合物４９ａの結晶形態Ａを含む。

【０１０３】

一実施形態では、医薬組成物の化合物４９ａの結晶形態Ａは、図５に示される代表的なＴＧＡサーモグラムに実質的に対応するＴＧＡサーモグラフを有する。本明細書に開示されている医薬組成物の一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａについて、ごくわずかな質量損失が観察され、ＴＧＡにより２５～２５６℃の間で質量損失（０．７％）が観察される。

一実施形態では、医薬組成物の化合物４９ａの結晶形態Ａは、実質的に図５に示されるものに対応するＤＳＣサーモグラムを有する。ある特定の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態Ａは、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする。

【０１０４】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含み、約０．０１ｍｏｌ％以下、約０．０２ｍｏｌ％以下、約０．０３ｍｏｌ％以下、約０．０４ｍｏｌ％以下、約０．０５ｍｏｌ％以下、約０．０６ｍｏｌ％以下、約０．０７ｍｏｌ％以下、約０．０８ｍｏｌ％以下、約０．０９ｍｏｌ％以下、約０．１ｍｏｌ％以下、約０．１５ｍｏｌ％以下、約０．２ｍｏｌ％以下、約０．２５ｍｏｌ％以下、約０．３ｍｏｌ％以下、約０．３５ｍｏｌ％以下、約０．４ｍｏｌ％以下、約０．４５ｍｏｌ％以下、約０．５ｍｏｌ％以下、約０．５５ｍｏｌ％以下、約０．６ｍｏｌ％以下、約０．６５ｍｏｌ％以下、約０．７ｍｏｌ％以下、約０．７５ｍｏｌ％以下、約０．８ｍｏｌ％以下、約０．８５ｍｏｌ％以下、約０．９ｍｏｌ％以下、約０．９５ｍｏｌ％以下、約１ｍｏｌ％以下、約２ｍｏｌ％以下、約３ｍｏｌ％以下、約４ｍｏｌ％以下、約５ｍｏｌ％以下、約６ｍｏｌ％以下、約７ｍｏｌ％以下、約８ｍｏｌ％以下、約９ｍｏｌ％以下、約１０ｍｏｌ％以下、約１１ｍｏｌ％以下、約１２ｍｏｌ％以下、約１３ｍｏｌ％以下、約１４ｍｏｌ％以下、約１５ｍｏｌ％以下、約１６ｍｏｌ％以下、約１７ｍｏｌ％以下、約１８ｍｏｌ％以下、約１９ｍｏｌ％以下、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含有する。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含み、約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含有する。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を含み、化合物４９ａの対応するＭ異性体、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を実質的に含まない。

【０１０５】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９８．５％以上、約９９％以上、約９９．５％以上、または約９９．８％以上、の化学的純度を有する化合物４９ａを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａを実質的に純粋な形態で含む。

【０１０６】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、約０．０１ｍｏｌ％以下、約０．０２ｍｏｌ％以下、約０．０３ｍｏｌ％以下、約０．０４ｍｏｌ％以下、約０．０

５ｍｏｌ％以下、約０．０６ｍｏｌ％以下、約０．０７ｍｏｌ％以下、約０．０８ｍｏｌ％以下、約０．０９ｍｏｌ％以下、約０．１ｍｏｌ％以下、約０．１５ｍｏｌ％以下、約０．２ｍｏｌ％以下、約０．２５ｍｏｌ％以下、約０．３ｍｏｌ％以下、約０．３５ｍｏｌ％以下、約０．４ｍｏｌ％以下、約０．４５ｍｏｌ％以下、約０．５ｍｏｌ％以下、約０．５５ｍｏｌ％以下、約０．６ｍｏｌ％以下、約０．６５ｍｏｌ％以下、約０．７ｍｏｌ％以下、約０．７５ｍｏｌ％以下、約０．８ｍｏｌ％以下、約０．８５ｍｏｌ％以下、約０．９ｍｏｌ％以下、約０．９５ｍｏｌ％以下、約１ｍｏｌ％以下、約２ｍｏｌ％以下、約３ｍｏｌ％以下、約４ｍｏｌ％以下、約５ｍｏｌ％以下、約６ｍｏｌ％以下、約７ｍｏｌ％以下、約８ｍｏｌ％以下、約９ｍｏｌ％以下、約１０ｍｏｌ％以下、約１１ｍｏｌ％以下、約１２ｍｏｌ％以下、約１３ｍｏｌ％以下、約１４ｍｏｌ％以下、約１５ｍｏｌ％以下、約１６ｍｏｌ％以下、約１７ｍｏｌ％以下、約１８ｍｏｌ％以下、約１９ｍｏｌ％以下、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの他の固体形態、例えば非晶質形態を含有する化合物４９ａの結晶形態を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、他の固体形態を実質的に含まない化合物４９ａの結晶形態を含む。

【０１０７】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を、治療有効量で含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、化合物４９ａ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基、および化合物４９ｂ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基を、治療有効量で組み合わせて含む。

【０１０８】

本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約９００ｍｇ、約１ｍｇ～約８００ｍｇ、約１ｍｇ～約７００ｍｇ、約１ｍｇ～約６００ｍｇ、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１ｍｇ～約４００ｍｇ、約１ｍｇ～約３００ｍｇ、約１ｍｇ～約２００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約５０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約３００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約４００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約５００ｍｇ、約５ｍｇ～約３００ｍｇ、約１０ｍｇ～約３００ｍｇ、約５０ｍｇ～約３００ｍｇ、約１００ｍｇ～約３００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１５０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ、約６０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約５０ｍｇ～約１２０ｍｇ、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲であり得る。具体例としては、例えば、約１０００ｍｇ、約９００ｍｇ、約８００ｍｇ、約７００ｍｇ、約７５０ｍｇ、約６００ｍｇ、約５００ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２００ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１００ｍｇ、約９０ｍｇ、約８０ｍｇ、約７０ｍｇ、約６０ｍｇ、約５０ｍｇ、約４０ｍｇ、約３０ｍｇ、約２０ｍｇ、約１０ｍｇ、または上記で開示された範囲の間の任意の値を含む。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約５ｍｇ～約３００ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約２４０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約２００ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約１６０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約１２０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約１００ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約８０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約６０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約５０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約４０ｍｇである。本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、治療有効量は、約１０ｍｇである。

【０１０９】
本明細書に開示される医薬組成物の一部の実施形態では、化合物４９ａ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基の、化合物４９ｂ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基に対するモル比は、約４．３：１である、約４．６：１、約４．９：１、約５．２５：１、約５．７：１、約６．１：１、約６．７：１、約７．３：１、約８．１：１、約９：１、約１０：１、約１１．５：１、約１３．３：１、約１５．７：１、約１９：１、約２４：１、約３２．３：１、約４９：１、約９１：１、約１１０．１：１、約１２４：１、約１４１．９：１、約１６５．７：１、約１９９：１、約２４９：１、約３３２．３：１、約３９９：１、約４９９：１、および約９９９：１である。
一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、経口医薬組成物である。
一部の実施形態では、経口医薬組成物は錠剤の形態である。
【０１１０】
本明細書に記載されている化合物を原薬として投与することが可能であり得る一方、それらを医薬組成物として提示することもまた可能である。したがって、本明細書で開示されている、１つまたは複数のある特定の化合物を、１種または複数種の薬学的に許容されるその賦形剤と、任意に１種または複数種の他の治療用成分と一緒に含む医薬組成物が本明細書で提供されている。賦形剤は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。医薬組成物の適正な製剤は選択される投与経路に依存する。周知の技術、および賦形剤のいずれも適切であり、当技術分野で理解されるものとして使用することができる。本明細書で開示されている医薬組成物は、当技術分野で公知の任意の方式、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠の作製、粉砕、乳化、カプセル化、封入または圧縮方法の手段により製造することができる。
一部の実施形態では、本明細書の実施形態による使用のための医薬組成物は、１種または複数種の生理学的に許容される賦形剤を使用する従来の方式で製剤化することができる。
【０１１１】
組成物には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜、経皮、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または膣内投与に対して適切なものが含まれるが、ただし、最も適切な経路は、例えば、レシピエントの状態および障害に依存し得る。組成物は、デポー注射またはインプラントによる投与に対して適切なものを含むことができる。組成物は、吸入による投与に対して適切なもの、例えば、気体、蒸気、または粉末などを含むことができる。組成物は、例えば、ネブライザー、加湿器、吸入器および気化器などを介するエアゾール剤としての投与に対して適切なものを含むことができる。組成物は、好都合に単位剤形で提示することができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。通常、これらの方法は、本明細書で開示されている化合物（「活性成分」）を、１種または複数種の副成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般的に、組成物は活性成分を液体担体または微細に分割された固体担体または両方と均一におよび密に合わせ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の組成物へと成形することにより調製される。
【０１１２】
経口投与に対して適切な本明細書で開示されている化合物の組成物は、それぞれが既定量の活性成分を含有する独立した単位、例えば、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤などとして、粉末もしくは粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提示されてもよい。活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペースト剤として提示されてもよい。
【０１１３】
経口的に使用することができ医薬組成物として、錠剤、ゼラチンで作製された押し込み型のカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤

で作製された軟質の、密閉カプセル剤が挙げられる。錠剤は、任意に１種または複数種の副成分と共に圧縮または成型することにより作製される。圧縮錠は、適切な機器内で活性成分を自由流体、例えば、粉末または粒剤などの形態で圧縮し、任意に結合剤、不活性希釈剤、または滑沢剤、界面活性剤もしくは分散剤と混合することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らした粉末状化合物の混合物を適切な機器内で成型することによって作製することができる。錠剤は、コーティングしたり、刻みをいれたりしてもよく、その中の活性成分のゆっくりとした放出または制御放出を提供するように製剤化することもできる。経口投与用のすべての組成物は、このような投与に対して適切な投与量であるべきである。押し込み型カプセル剤は、活性成分を、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、および／または滑沢剤、例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム、任意に安定剤と混合して含有することができる。軟質カプセル剤内で、活性化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール中に溶解または懸濁させることができる。加えて、安定剤を加えてもよい。糖衣錠コアは適切なコーティングを伴って提供される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用することができ、これは、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。活性化合物の用量の異なる組合せを識別するまたは特徴付けるために染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに加えることができる。

【０１１４】

本化合物は、注射による、例えば、ボーラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤化することができる。注射用組成物は、例えば、アンプルまたは多回用量容器内に、保存剤が加えられた単位剤形で提示されてもよい。医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳液などの形態を取ることができ、製剤化剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤を含有することができる。組成物は、単回用量または多回用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに入れて提示することができ、使用直前に、無菌液体担体、例えば、生理食塩水または発熱物質を含まない滅菌水の添加のみが必要な粉末形態または冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。即時調製注射液および懸濁液は、以前に記述された種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【０１１５】

非経口投与のための医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および対象レシピエントの血液との等張性を組成物に付与する溶質を含有することができる活性化合物の水性および非水性（油性）滅菌注射液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加する物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含有することができる。任意に、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させて、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする適切な安定剤または薬剤を含有することができる。

以前に記載した医薬組成物に加えて、化合物はまたデポー剤調製物として製剤化することもできる。このような長時間作用型組成物は、インプランテーション（例えば、皮下または筋肉内）により、または筋肉注射により投与することができる。よって、例えば、化合物は、適切なポリマー性物質または疎水性物質（例えば、許容される油中の乳剤など）またはイオン交換樹脂と共に、または難溶性の誘導体、例えば、難溶性塩として製剤化することができる。

【０１１６】

口腔内頬側または舌下の投与のため、医薬組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤、ロゼンジ剤、パステル剤、またはゲル剤の形態を取ることができる。このような組成物は、活性成分を香味づけたベース、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガント中

に含むことができる。
化合物はまた、従来の坐剤基剤、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどを含有する坐剤または保持性浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化することもできる。
【０１１７】
本明細書で開示されているある特定の化合物は局所的投与、すなわち非全身投与することができる。これは、本明細書で開示されている化合物を外部から表皮または口腔に適用すること、ならびにこのような化合物を耳、眼および鼻に滴下することを含む。対照的に、全身投与とは、経口、静脈内、腹腔内および筋肉内投与を指す。
【０１１８】
一部の実施形態では、局所投与に対して適切な医薬組成物として、皮膚を介して炎症部位に浸透するのに適切な液体または半液体調製物、例えば、眼、耳または鼻への投与に対して適切な溶液、粉末、流体乳剤、流体懸濁液、半固体、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ゲル剤、ゼリー、発泡剤、塗布剤、ローション剤、およびドロップ剤が挙げられる。局所投与のための活性成分は、例えば、組成物の０．００１％～１０％ｗ／ｗ（質量）を含み得る。ある特定の実施形態では，活性成分は、１０％ｗ／ｗもの量を含み得る。他の実施形態では、活性成分は５％ｗ／ｗ未満を含み得る。ある特定の実施形態では、活性成分は２％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗを含み得る。他の実施形態では、活性成分は０．１％～１％ｗ／ｗの組成物を含み得る。
【０１１９】
局所的または経皮的投与のためのゲル剤は、一般的に、揮発性溶媒、不揮発性溶媒、および水の混合物を含み得る。ある特定の実施形態では、緩衝溶媒系の揮発性溶媒構成成分は低級（C_1－C_6）アルキルアルコール、低級アルキルグリコールおよび低級グリコールポリマーを含み得る。さらなる実施形態では、揮発性溶媒はエタノールである。揮発性溶媒構成成分は、浸透促進剤として作用すると考えられ、その一方でまたそれが蒸発する際に皮膚に冷却作用をもたらす。緩衝溶媒系の不揮発性溶媒部分は、低級アルキレングリコールおよび低級グリコールポリマーから選択される。ある特定の実施形態では、プロピレングリコールが使用される。不揮発性溶媒は、揮発性溶媒の蒸発を遅らせ、緩衝溶媒系の蒸気圧を減少させる。この不揮発性溶媒構成成分の量は、揮発性溶媒と同様に、使用される薬学的化合物または薬物により決定される。系内の不揮発性溶媒が少なすぎる場合、揮発性溶媒の蒸発により、薬学的化合物は結晶化することがあり、過剰量は、溶媒混合物からの薬物放出が弱いため、バイオアベイラビリティーの欠如をもたらし得る。緩衝溶媒系の緩衝構成成分は、当技術分野で一般的に使用されているいずれの緩衝液から選択することができ、ある特定の実施形態では、水が使用される。成分の公比は、不揮発性溶媒約２０％、揮発性溶媒約４０％、および水約４０％である。局所的組成物に加えることができるいくつかの任意の成分が存在する。これらとして、これらに限定されないが、キレート化剤およびゲル化剤が挙げられる。適当なゲル化剤として、これらに限定されないが、半合成のセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）および合成ポリマー、および化粧品用薬剤を挙げることができる。
【０１２０】
ローション剤として、皮膚または眼への適用に対して適切なものが挙げられる。洗眼液は、殺菌剤を含有してもよい滅菌水溶液を含むことができ、ドロップ剤の調製のための方法と類似の方法で調製することができる。皮膚への適用のためのローション剤または塗布剤はまた、乾燥を速め、皮膚を冷却するための薬剤、例えば、アルコールまたはアセトン、および／または加湿剤、例えば、グリセロールまたは油、例えば、ヒマシ油または落花生油を含むことができる。
【０１２１】
クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤は、外部適用のための活性成分の半固体医薬組成物である。これらは、細かく分割したまたは粉末形態で活性成分を、単独で、または水性もしくは非水性流体中の溶液もしくは懸濁液中で、適切な装置の助けを借りて、グリース

状または非グリース状基剤と共に混合することにより作製することができる。基剤は、炭化水素、例えば、硬質、軟質または流動パラフィン、グリセロール、蜜ろう、金属石鹸；粘液；天然由来の油、例えば、アーモンド油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ヒマシ油またはオリーブ油；羊毛脂もしくはその誘導体または脂肪酸、例えば、ステアリン酸またはオレイン酸を、アルコール、例えば、プロピレングリコールまたはマクロゲルと一緒に含むことができる。医薬組成物は、任意の適切な界面活性剤、例えば、アニオン性、カチオン性または非イオン性界面活性剤など、例えば、ソルビタンエステルまたはそのポリオキシエチレン誘導体を組み込むことができる。懸濁剤、例えば、天然ガム、セルロース誘導体、または無機材料、例えば、ケイ素質シリカ、およびラノリンなどの他の成分も含めることができる。

【０１２２】

ドロップ剤は、滅菌された水性または油性の溶液または懸濁液を含むことができ、活性成分を、殺菌剤および／もしくは抗菌剤ならびに／または任意の他の適切な保存剤の適切な水溶液に、さらにある特定の実施形態では、界面活性剤を含む適切な水溶液に溶解することにより調製することができる。次いで、生成した溶液を濾過で浄化し、適切な容器に移し、次いでこれを密閉し、オートクレーブにより、または９８～１００℃で３０分間維持することにより滅菌することができる。あるいは、溶液を濾過によって滅菌し、無菌技術によって容器に移してもよい。ドロップ剤に含めるのに好適な殺菌剤および殺真菌剤の例は、硝酸フェニル水銀または酢酸フェニル水銀（０．００２％）、塩化ベンズアルコニウム（０．０１％）および酢酸クロルヘキシジン（０．０１％）である。油性溶液の調製に対して適切な溶媒はグリセロール、希釈アルコールおよびプロピレングリコールを含む。

例えば、口腔内頬側または舌下などの口内への局所投与のための医薬組成物として、香味づけた基剤、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガント内に活性成分を含むロゼンジ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの基剤中に活性成分を含むパステル剤が挙げられる。

【０１２３】

吸入による投与のために、化合物は、好都合なことに、インサフレーター、ネブライザー加圧式パックまたはエアゾールスプレー剤を送達する他の好都合な手段で送達することができる。加圧式パックは、適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体を含むことができる。加圧エアゾール剤の場合、投与量単位は、定量を送達する弁を提供することにより決定することができる。代わりに、吸入または吹送法による投与のため、本発明による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物のパウダーミックスおよび適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンなどの形態を取ることもできる。粉末組成物は、単位剤形で、例えば、吸入器もしくはインサフレーターの助けを借りてそこから粉末を投与することができるカプセル剤、カートリッジ、ゼラチンまたはブリスターパックなどで提示することもできる。

【０１２４】

好ましい単位投与量医薬組成物は、本明細書で以下に列挙されている活性成分の有効用量、またはその適当な画分を含有するものである。

特に上述された成分に加えて、上記に記載された医薬組成物は、対象とする医薬組成物の種類を考慮して、当技術分野の他の従来薬剤を含むことができ、例えば経口投与に対して適切な医薬組成物は香味剤を含むことができることを理解されたい。

化合物は、１日当たり０．１～５００ｍｇ／ｋｇの用量で投与することができる。成人ヒトに対する用量範囲は一般的に５ｍｇ～２ｇ／日である。独立した単位で提供される錠剤または他の提示形態は、好都合なことに、このような投与量で有効である量の１種または複数種の化合物を含有しても、またはその複数分として、例えば、５ｍｇ～５００ｍｇ、普通は約１０ｍｇ～２００ｍｇを含有する単位を含有してもよい。

担体材料と組み合わせて、単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置され

る宿主および特定の投与モードに応じて変動することになる。

【０１２５】

医薬品として利用する場合、化合物は医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は薬学分野で周知の方式で調製することができ、局部的処置または全身処置が所望されるかどうか、および処置すべき領域に応じて、様々な経路で投与することができる。開示化合物または組成物の投与は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含めた、粉末またはエアゾール剤の吸入または吹送法；気管内または鼻腔内により）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、局所的（皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、または膣内投与であってよい。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは点滴；または脳内、例えば、髄腔内または側脳室内投与を含む。非経口投与は単一のボーラス投与の形態であるか、または例えば、連続的な潅流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物は、発泡剤、経皮パッチ、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、溶液、流体乳剤、流体懸濁剤、半固体、ペースト剤、ドロップ剤、坐剤、スプレー剤、液体および散剤を含むことができる。従来の薬学的担体、水性、粉末または油性の基剤、増粘剤などが必要または望ましいこともある。コーティングしたコンドーム、手袋などもまた有用となり得る。一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、加湿剤、可溶化剤、保存剤などと共にこのような医薬組成物中に含有することができる。当業者であれば、手引きとしての様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、Modern Pharmaceutics, 5th Edition, Banker & Rhodes, CRC Press (2009);およびGoodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 13th Edition, McGraw Hill, New York (2018)を閲覧することができる。

【０１２６】

一部の実施形態では、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患を処置する方法は、本明細書で開示されている実施形態の医薬組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、化合物は治療有効量内である。一部の実施形態では、治療有効量は本明細書で開示されている量である。

一部の実施形態では、医薬組成物を作製する方法は、活性成分を賦形剤と混合すること、賦形剤を使用して活性成分を希釈すること、または例えば、カプセル剤、サシェ剤、紙、もしくは他の容器の形態で、担体内に活性成分を包み込むことを含む。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、賦形剤は固体、半固体、または液体の材料であり得、活性成分に対してビヒクル、担体または媒体として作用する。よって、医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ剤、エアゾール剤（固体としてまたは液体媒体で）、軟膏剤、例えば、１０質量％までの活性化合物を含有する、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐剤、注射可能な滅菌溶液、ならびに滅菌包装された粉末の形態であり得る。

【０１２７】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ剤、および共晶溶媒、共晶ベースのイオン性液体、またはイオン性液体を含むメチルセルロースが挙げられる。加えて、医薬組成物は滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤、例えば、メチル－およびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤；ならびに香味剤を含むことができる。医薬組成物は、当技術分野で公知の手順を利用することにより患者に投与した後で活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出が生じるように製剤化することができる。

【０１２８】

医薬組成物は単位剤形に製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、各単位が所望の治療効果をもたらすように計算した既定量の活性物質を、適切な医薬賦形剤と一緒に含有する、ヒト対象および他の哺乳動物のための一単位剤形として適切な物理的に独立した単位を指す。

【０１２９】

活性化合物は、幅広い投与量範囲にわたり有効であり得、治療有効量で一般的に投与することができる。しかし、実際に投与される化合物の量は普通、処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に従い医師により決定されることになることを理解されたい。

【０１３０】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約０．０１％～約５０％の本明細書で開示されている１つまたは複数の化合物を含むことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物は、約０．０１％～約５０％、約０．０１％～約４５％、約０．０１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０１％～約２０％、約０．０１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０５％～約５０％、約０．０５％～約４５％、約０．０５％～約４０％、約０．０５％～約３０％、約０．０５％～約２０％、約０．０５％～約１０％、約０．１％～約５０％、約０．１％～約４５％、約０．１％～約４０％、約０．１％～約３０％、約０．１％～約２０％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約５％、約０．５％～約５０％、約０．５％～約４５％、約０．５％～約４０％、約０．５％～約３０％、約０．５％～約２０％、約０．５％～約１０％、約０．５％～約５％、約１％～約５０％、約１％～約４５％、約１％～約４０％、約１％～約３５％、約１％～約３０％、約１％～約２５％、約１％～約２０％、約１％～約１５％、約１％～約１０％、約１％～約５％、約５％～約４５％、約５％～約４０％、約５％～約３５％、約５％～約３０％、約５％～約２５％、約５％～約２０％、約５％～約１５％、約５％～約１０％、約１０％～約４５％、約１０％～約４０％、約１０％～約３５％、約１０％～約３０％、約１０％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約１５％の量内、またはこれらの範囲のうちの１つの範囲内の値である。具体例は、約０．０１％、約０．０５％、約０．１％、約０．２５％、約０．５％、約０．７５％、約１％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、またはこれらの値のうちのいずれか２つの値の間の範囲を含むことができる。これらはすべて医薬組成物の質量パーセンテージを表す。一部の実施形態では、医薬組成物は局所投与に対して適切である。一部の実施形態では、医薬組成物は経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または膣内の投与に対して適切である。

【０１３１】

一部の実施形態では、治療有効量は、例えば、処置が行われる特定の使用、化合物の投与方式、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従い変動し得る。医薬組成物中の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特徴（例えば、疎水性）、および投与経路を含むいくつかの要因に応じて変動し得る。例えば、化合物は、約０．１～約１０％ｗ／ｖの化合物を含有する非経口投与用の水性の生理学的緩衝液で提供することができる。化合物に対するいくつかの典型的な用量範囲は１日当たり約１μｇ／ｋｇ～約１ｇ／ｋｇ（体重）である。一部の実施形態では、用量範囲は１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ（体重）である。一部の実施形態では、用量範囲は、１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ（体重）である。投与量は、疾患または障害の種類および進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的効力、賦形剤の医薬組成物、およびその投与経路などの変数に依存する可能性が高い。有効用量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたは動物モデル試験システムから誘導された用量反応曲線から外挿することができる。

患者に投与される化合物または組成物の量は、何が投与されか、投与の目的、例えば、予防または療法、患者の状態、投与の方式などに応じて変動することになる。治療的用途において、組成物は、すでに疾患を患っている患者に、疾患およびその合併症の症状を治癒させるまたは少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で投与することができる。

【０１３２】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質と称する場合、医薬組成物が同等に治療的に有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤へと容易に再分割され得るように、活性成分は通常医薬組成物全体にわたり均一に分散している。次いで、この固体の予備製剤を、例えば、約０．１～約１０００ｍｇの活性成分を含有する上記に記載されている種類の単位剤形へと再分割する。

【０１３３】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングしてもよく、またはさもなければ混合して、長期的作用という利点をもたらす剤形を提供することもできる。例えば、錠剤または丸剤は内剤および外剤の構成成分を含むことができ、後者は前者の上に被さった外被の形態である。２つの構成成分は、胃の中での崩壊に耐え、内側の構成成分が無傷で十二指腸へと送り出されることまたは放出を遅延させることを可能にする働きをする腸溶層で分離してもよい。このような腸溶層またはコーティングに対して様々な材料を使用することができ、このような材料は、いくつかのポリマー酸およびポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【０１３４】

経口的投与または注射による投与のために本発明の化合物および組成物を組み込むことができる液体形態として、水溶液、適切に香味づけたシロップ剤、水性または油性懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、またはピーナッツ油などの食用油を有する香味づけた乳剤、ならびにエリキシル剤および類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。

吸入または吹送法のための組成物として、薬学的に許容される、水性もしくは有機溶媒またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体組成物は、上記に記載されているような適切な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、局部的または全身作用のために、経口経路または経鼻呼吸経路により投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧溶液は直接噴霧装置から吸うことができ、または噴霧装置をフェイスマスクテント、または間欠的陽圧呼吸機器に取り付けることもできる。溶液、懸濁液、または粉末組成物を、組成物を適当な方式で送達するデバイスから経口的にまたは経鼻的に投与することができる。

【０１３５】

一部の実施形態では、患者へ投与される医薬組成物は、上記に記載されている医薬組成物の形態であり得る。一部の実施形態では、これらの組成物は、従来の殺菌技術で滅菌することができ、または無菌化濾過してもよい。水溶液は、そのまま使用するようにパッケージ化し、または凍結乾燥されてもよく、この凍結乾燥した調製物を投与前に滅菌された水性担体と合わせる。一部の実施形態では、化合物の調製物のｐＨは、約３～約１１、約５～約９、約５．５～約６．５、または約５．５～約７．５である。ある特定の前述の賦形剤、担体、または安定剤の使用が薬学的塩の形成をもたらすことを理解されたい。

組成物は、本明細書に記載の１種または複数種の追加の医薬、例えば、化学療法剤、ステロイド、抗炎症性化合物、または免疫抑制剤をさらに含むことができる。

【０１３６】

使用の方法

本発明は、対象におけるｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介機能を調節する方法であって、本明細書に開示されている治療有効量の化合物の投与を含む方法に関する。ある特定の実施形態では、式（Ｐ）－Ｉａ、式（Ｐ）－ＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＩＩａ、式（Ｐ）－ＩＶａ

、式（Ｐ）－Ｖａ、式（Ｐ）－ＶＩａ、および式（Ｐ）－ＶＩＩａの本明細書に開示される各化合物、またはそれらを含む医薬組成物は、それらの対応するＭ異性体を実質的に含まない。

一部の実施形態では、対象におけるｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介機能を調節する方法は、治療有効量の化合物４９ａの結晶形態、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、これらの方法に従って投与される化合物４９ａは、その対応するＭ異性体を実質的に含まない。一部の実施形態では、化合物４９ａの結晶形態は形態Ａである。

【０１３７】

本発明はまた、少なくとも１種のｐ３８　ＭＡＰキナーゼ機能を阻害する方法であって、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼを、本明細書に記載されている化合物に接触させるステップを含む方法に関する。ｐ３８　ＭＡＰキナーゼの細胞表現型、細胞増殖、活性、活性のあるｐ３８　ＭＡＰキナーゼにより生成される生化学的出力の変化、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼの発現、またはｐ３８　ＭＡＰキナーゼの天然結合パートナーとの結合をモニターして、本明細書に記載の化合物で達成されるｐ３８　ＭＡＫキナーゼ調節のレベルを決定することができる。このような方法は、疾患の処置のモード、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、または生化学的アッセイなどであってもよい。

ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物、またはこれらの組合せを投与することを含む方法もまた本明細書に提供されている。ある特定の実施形態では、治療有効量の本明細書で開示されている化合物、またはこれらの組合せは、医薬組成物の形態であってよい。実施形態では、医薬組成物は薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

【０１３８】

実施形態では、本発明の化合物により処置されるｐ３８　ＭＡＰキナーゼに関連する疾患または障害として、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物、または心血管もしくは脳血管障害が挙げられる。よって、一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者においてｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量の提供された化合物、またはその組成物を投与することを含む方法を提供する。このようなｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患または障害として、本明細書に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。

任意の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、慢性または急性の炎症性または自己免疫性胃腸障害、炎症性または自己免疫性皮膚障害、神経炎症性障害、炎症性心疾患、炎症性肺疾患、炎症性ミオパチー、炎症性骨障害または疾患、周期性発熱症候群、および前述の疾患に関連する疼痛または掻痒症を処置するのに好適である。

【０１３９】

任意の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物はまた、瘢痕／線維性疾患または障害、および種々のタイプのがんおよび過剰増殖性障害を処置するために使用することができる。

任意の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、炎症性関節炎、例として関節リウマチ（ＲＡ）、脊椎関節炎、例として強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎およびライター症候群、若年性関節リウマチ（ＪＩＡ）、全身開始若年性関節リウマチ、特発性関節炎（ＪＩＡ）（全身性（ＳＪＩＡ）を含む）、および痛風；マックルウェルズ症候群（ＭＷＳ）、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）、および家族性寒冷自己炎症症候群（ＦＣＡＳ）を含むクリオピリン関連自己炎症症候群（ＣＡＰＳ）；肺気腫、慢性気管支炎、および喘息（アレルギー性および非アレルギー性）を含む慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、化膿性汗腺炎（ＨＳ）；尋常性乾癬などの乾癬；クローン病または潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患（ＩＢＤ）による大腸炎、および炎症性腸疾患関連関節炎；急性心膜炎、再発性心膜炎、および慢性心膜炎を含む心膜炎；特発性肺線維症を含む肺の炎症または線維症；転移性乳がん、および膵臓がんの処置に好適である。

【０１４０】
任意の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、家族性地中海熱（ＦＭＦ）；腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）；成人発症型スティル病；壊疽性膿皮症；骨吸収障害（がん（乳がんなど）に関連するものなど）；転移性黒色腫；キャッスルマン病；リポジストロフィを伴う慢性非定型好中球性皮膚症（ＣＡＮＤＬＥ）の処置に好適である。
任意の実施形態では、本明細書に記載の方法に従って処置される状態は掻痒症であり、これは他の状態に関連する場合があり、例えば、化膿性汗腺炎関連の掻痒症、炎症関連の掻痒症、関節リウマチ関連の掻痒症、乾癬関連の掻痒症、およびＴＨ１７関連炎症関連の掻痒症であり得る。
【０１４１】
任意の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、ライム病；サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）；成人呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）；慢性または急性気管支炎；表皮水疱症（ＥＢ）；水疱性類天疱瘡；若年性皮膚筋炎；炎症性尋常性白斑（辺縁を含む）；尋常性天疱瘡；腸炎；多発性筋炎；筋炎、骨がん；肺がん；炎症性骨障害、例として慢性再発性多発性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化過剰症、および骨炎（ＳＡＰＨＯ）症候群、マジード症候群、インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症(ＤＩＲＡ)、およびチェルビズム；骨吸収（自己免疫疾患に関連するものなど）；神経炎症性疾患、例としてアルツハイマー病（ＡＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）、多発性硬化症（ＭＳ）、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、急性視神経炎（ＡＯＮ）、横断性脊髄炎、および視神経脊髄炎（ＮＭＯ）；ベーチェット病；エンドトキシンショック（例えば、毒素性ショック症候群（ＴＳＳ）およびその他の全身性グラム陰性菌感染症）；腱付着部炎；結節性多発動脈炎（ＰＡＮ）；慢性疼痛；リウマチ性多発筋痛；慢性同種移植片拒絶；シェーグレン症候群；シュニッツラー症候群（ＳｃｈＳ）、の処置に好適である。
【０１４２】
任意の実施形態では、前記ｐ３８ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患または障害は、皮膚障害、掻痒症、脱毛障害、がん、新生物、アルツハイマー病、炎症状態、結合組織疾患および自己免疫性状態から選択される。
任意の実施形態では、前記ｐ３８ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患または障害は、新生物、悪性腫瘍、骨髄増殖性障害、造血性新生物、以下を含む骨髄性新生物：骨髄線維症、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、急性および慢性白血病、リンパ腫、菌状息肉腫を含む皮膚リンパ腫、他の骨髄性悪性腫瘍、および骨髄異形成症候群である。
【０１４３】
一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、調節不全のサイトカイン、酵素および／または炎症性メディエーターの産生、安定性、分泌、翻訳後プロセシングから生じる障害を有する患者を処置するために使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、感染症（例えば、ウイルス感染症）およびある特定の薬物（ＣＡＲ　Ｔ細胞療法）を含む様々な要因によって引き起こされる全身性炎症反応であるサイトカイン放出症候群を有する患者を処置するために使用される。上記障害において調節不全の可能性があるサイトカインの例としては、インターロイキン１、２、６、８、１０、１２、１７、２２、および２３と共に、腫瘍壊死因子アルファおよびインターフェロンアルファ、ベータ、およびガンマが挙げられる。調節不全の可能性がある炎症性メディエーターの例としては、一酸化窒素、プロスタグランジン、およびロイコトリエンが挙げられる。酵素の例としては、シクロオキシゲナーゼ、一酸化窒素シンターゼ、およびマトリックスメタロプロテアーゼが挙げられる。
医薬としての使用のための、本明細書で開示されているような化合物もまた本明細書に提供されている。
【０１４４】
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置のための医薬としての使用のための、本明細書で開示されている化合物もまた本明細書で提供されている。

医薬として本明細書で開示されている化合物の使用もまた提供されている。
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置のための医薬としての、本明細書で開示されている化合物の使用もまた提供されている。
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書で開示されている化合物もまた提供されている。
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置のための本明細書で開示されている化合物の使用もまた提供されている。
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼを、本明細書で開示されている化合物に接触させるステップを含む、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼの阻害の方法もまた本明細書に提供されている。

【０１４５】

本明細書に開示される化合物および組成物は、様々なモード、例えば経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または膣内の投与で投与することができる。任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、利用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与の時間、投与経路、排出速度、薬物併用、処置を受けている正確な障害、および処置を受けている徴候または状態の重症度を含む様々な要因に依存することになる。また、投与経路は状態およびその重症度に応じて変動し得る。
ヒトの処置に対して有用であることに加えて、本明細書で開示されているある特定の化合物および組成物は、哺乳動物、げっ歯類、などを含む伴侶動物、珍しい動物および飼育動物の獣医学的治療に対しても有用となり得る。より好ましい動物として、ウマ、イヌ、およびネコが挙げられる。

【０１４６】

併用療法

本開示の化合物および医薬組成物は、別の医薬の逐次的または共投与によりｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害を予防または処置するために使用することができる。
本発明の化合物は、単独で、または状態、例えば、上記で以前に記述されたものなどを処置するための他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物および他の薬学的活性のある化合物は、同時に（同じ剤形として、または別個の剤形として、のいずれかで）または逐次的に投与することができる。したがって、一実施形態では、本発明は、対象に、治療有効量の１種または複数種の本発明の化合物および１種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物を投与することにより状態を処置するための方法を含む。

【０１４７】

ある特定の事例では、本明細書に記載されている化合物の少なくとも１つを、別の医薬と組み合わせて投与することが適切であり得る。単なる例示であるが、本明細書の１つの化合物が投与された際に患者が経験した副作用の１つが高血圧である場合、抗高血圧剤を最初の医薬と組み合わせて投与することが適切となり得る。または、単なる例示であるが、本明細書に記載されている化合物の１つの治療有効性はアジュバントの投与により増強され得る（すなわち、アジュバントそれ自体は、治療上の最小利益のみを有し得るが、別の医薬と組み合わせると患者に対する治療上の全体的な利益が増強される）。または、単なる例示であるが、患者により経験される利益は、本明細書に記載されている化合物の１つを、同様に治療上の利益を有する別の医薬（治療用レジメンも含む）と共に投与することによって増加し得る。単なる例示であるが、本明細書に記載されている化合物の１つを投与することを含む糖尿病のための処置における治療上の利益の増加はまた、患者に糖尿病のための別の医薬を提供することによっても生じ得る。いずれにせよ、処置を受けている疾患、障害または状態に関わらず、患者が経験する全体的な利益は、単に２種の医薬の相加的な利益であり得るし、または患者は相乗的利益を経験することもある。

【０１４８】

いずれにせよ、複数の医薬（本明細書で開示されている化合物であるものの少なくとも

１つ）が任意の順序で、または同時に投与され得る。同時に投与される場合、複数の医薬は、単一の、統合された形態で、または複数の形態で（単なる例示であるが、単一の丸剤として、または２つの別個の丸剤として）提供することができる。医薬のうちの１つが複数回投与で付与されてもよいし、または両方とも複数回投与で付与されてもよい。同時でない場合、複数回投与の間のタイミングは、数分間から８週間の範囲の任意の期間であってもよいし、または所望の治療効果を維持するのに適当な任意の間隔であってよい。一部の実施形態では、複数回投与の間のタイミングは、１分間、１時間、６時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間または８週間であってよい。

【０１４９】

よって、別の態様では、ある特定の実施形態は、このような処置を必要とするヒトまたは動物対象においてｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害を処置するための方法であって、前記対象に、対象において前記障害を減少または予防するのに有効な量の本明細書で開示されている化合物を、当技術分野で公知の前記障害の処置のための少なくとも１種の追加の薬剤と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。関連した態様では、ある特定の実施形態は、本明細書で開示されている少なくとも１種の化合物を、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害の処置のための１種または複数種の追加の薬剤と組み合わせて含む治療用組成物を提供する。

別の実施形態では、１種または複数種の本発明の化合物、１種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

別の実施形態では、１種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物は、抗炎症剤、抗アテローム性動脈硬化剤、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞分裂停止薬、抗増殖剤、血管新生阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断剤および細胞接着分子の阻害剤からなる群から選択される。

【０１５０】

本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤組成物はまた、処置される状態に対するこれらの治療的価値が故に選択される他の治療試薬と組み合わせて使用されてもよい。一般的に、本明細書に記載されている医薬組成物および併用療法が利用される実施形態では、他の薬剤は、同じ医薬組成物で投与される必要はなく、異なる物理的および化学的特徴のために、異なる経路で投与されてもよい。最初の投与は一般的に確立したプロトコルに従い行われ、次に観測された作用に基づき、投与の用量、投与モードおよび投与の時間は引き続き修正される。ある特定の事例では、本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤組成物を別の治療剤と組み合わせて投与するのが適当である。単なる例示であるが、本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤組成物の投与を受けた際に患者が経験した副作用の１種が発疹である場合、最初の治療剤と組み合わせて抗ヒスタミン剤を投与するのが適当である。または、単なる例示ではあるが、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤の治療有効性は、同様に治療上の利益を有する別の治療剤（治療用レジメンも含む）の投与により増強される。いずれにせよ、処置を受けている疾患、障害または状態に関わらず、患者が経験する全体的な利益は、単に２種の治療剤の相加的な利益であってもよいし、または患者は相乗的利益を経験してもよい。

【０１５１】

治療有効投与量は、薬物が処置の併用で使用される場合変動する。併用処置レジメンで使用するための薬物および他の薬剤の治療有効投与量を実験的に判定するための方法は方法論において記録されている。併用処置は、患者の臨床管理を援助するために様々な時間において開始および停止する周期的処置をさらに含む。いずれにせよ、複数種の治療剤（そのうちの１種が本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤である）は、任意の順序、または同時でも投与される。同時に投与される場合、複数種の治療剤は、単一の、一体化された形態で提供されてもよいし、または複数の形態で提供されてもよい（単なる例示であるが、単一の丸剤としてまたは２個の別個の丸剤として）。

一部の実施形態では、治療剤の１種が複数回投与で付与されるか、または両方とも複数

回投与として付与される。同時に投与されない場合、複数回投与の間のタイミングは、０週間から１２週間未満まで変動してもよい。

【０１５２】

加えて、併用方法および組成物は、２種の薬剤のみの使用に限定されず、複数種の治療剤の組合せの使用もまた想定される。緩和が探究される状態を処置する、予防する、または回復させるための投与量レジメンは、様々な要因により修正されてもよいことは理解される。これらの要因は、対象が患っている障害、ならびに対象の年齢、体重、性別、食事、および医学的状態を含む。よって、実際に利用される投与量レジメンは一部の実施形態では広く変動し、したがって本明細書に記載の投与量レジメンから外れる。

本明細書で開示されている併用療法を構成する医薬は、実質的に同時の投与を意図した、合わせた剤形または別個の剤形であってよい。併用療法を構成する医薬はまた、２段階投与が指示されているレジメンで投与されるいずれかの薬剤と逐次的に投与されてもよい。２段階投与レジメンでは、活性剤の連続的投与または別個の活性剤の間隔をあけた投与が指示されてもよい。複数の投与段階の間の期間は、各医薬の特性、例えば、医薬の作用強度、溶解度、バイオアベイラビリティー、血漿半減期および動力学的プロファイルに応じて、数分間から数時間の範囲である。標的分子濃度の概日変化を使用して、最適な投与間隔を決定してもよい。

【０１５３】

別の実施形態では、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤は、追加のまたは相乗的利益を患者にもたらす手段と組み合わせて任意に使用されてもよい。ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤および追加の療法は、疾患または状態の発症前、発症中、または発症後に任意に投与されてもよく、一部の実施形態では、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤を含有する組成物を投与するタイミングは変動する。よって、例えば、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤は防止用に使用され、状態または疾患を発症する傾向がある対象に、疾患または状態の発症を予防するために逐次的に投与される。ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤および組成物は、症状が開始している間、またはできるだけその直後に対象投与されてもよい。本発明の実施形態は本明細書に示され、記載されているが、このような実施形態は単に例示として提供されることは当業者には明らかである。多くの変化形、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、ここで当業者に思い浮かぶであろう。本発明の一部の実施形態では、本明細書に記載されている実施形態に対する様々な代替形態が本発明の実施に利用されることを理解されたい。

【０１５４】

ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤は、以下のクラスの薬物と組み合わせて使用することができる：ＮＳＡＩＤ、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞分裂停止薬、抗増殖剤、血管新生阻害剤、生物学的作用物質、ステロイド、ビタミンＤ３アナログ、レチノイド、他のキナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断剤、コルチコステロイドおよび細胞接着分子の阻害剤。対象がアテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を患っているまたは患うリスクがある場合、本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤組成物は、１種または複数種の薬剤またはアテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を処置するための方法と任意の組合せで一緒に使用されてもよい。アテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を処置するための治療剤／処置の例として、これらに限定されないが、以下のうちのいずれかが挙げられる：トルセトラピブ、アスピリン、ナイアシン、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチン）、コレセベラム、コレスチラミン、コレスチポール、ゲムフィブロジル、プロブコールおよびクロフィブラート）。

【０１５５】

対象が炎症状態を患っているまたは患うリスクがある場合、本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤組成物は、炎症状態を処置するための１種または複数種の薬剤または方法と任意の組合せで一緒に使用されてもよい。

可能な併用療法の特定の非限定的例として、本明細書の実施形態の化合物の以下との使用が挙げられる：化学療法もしくは抗増殖性薬剤、抗炎症性薬剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤。

【０１５６】

炎症に対して可能な併用療法の特定の非限定的例として、本開示のある特定の化合物の以下との使用が挙げられる：（１）コルチコステロイド、これらに限定されないがコルチゾン、デキサメタゾン、およびメチルプレドニゾロンを含む；（２）非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、これらに限定されないが、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、アスピリン、フェノプロフェン（ＮＡＬＦＯＮ（商標））、フルルビプロフェン（ＡＮＳＡＩＤ（商標））、ケトプロフェン、オキサプロジン（ＤＡＹＰＲＯ（商標））、ジクロフェナクナトリウム（ＶＯＬＴＡＲＥＮ（商標））、ジクロフェナクカリウム（ＣＡＴＡＦＬＡＭ（商標））、エトドラク（ＬＯＤＩＮＥ（商標））、インドメタシン（ＩＮＤＯＣＩＮ（商標））、ケトロラック（ＴＯＲＡＤＯＬ（商標））、スリンダク（ＣＬＩＮＯＲＩＬ（商標））、トルメチン（ＴＯＬＥＣＴＩＮ（商標））、メクロフェナメート（ＭＥＣＬＯＭＥＮ（商標））、メフェナム酸（ＰＯＮＳＴＥＬ（商標））、ナブメトン（ＲＥＬＡＦＥＮ（商標））およびピロキシカム（ＦＥＬＤＥＮＥ（商標））を含む；（３）免疫抑制剤、これらに限定されないが、メトトレキセート（ＲＨＥＵＭＡＴＲＥＸ（商標））、レフルノミド（ＡＲＡＶＡ（商標））、アザチオプリン（ＩＭＵＲＡＮ（商標））、シクロスポリン（ＮＥＯＲＡＬ（商標）、ＳＡＮＤＩＭＭＵＮＥ（商標））、タクロリムスおよびシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（商標））を含む；（４）ＣＤ２０遮断剤、これらに限定されないが、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（商標））を含む；（５）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）遮断剤、これらに限定されないが、エタネルセプト（ＥＮＢＲＥＬ（商標））、インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））およびアダリムマブ（ＨＵＭＩＲＡ（商標））を含む；（６）インターロイキン－１受容体アンタゴニスト、これらに限定されないが、アナキンラ（ＫＩＮＥＲＥＴ（商標））を含む；（７）インターロイキン－６阻害剤、これらに限定されないが、トシリズマブ（ＡＣＴＥＭＲＡ（商標））を含む；（８）インターロイキン－１７阻害剤、これらに限定されないが、ＡＩＮ４５７を含む；（９）ヤヌスキナーゼ阻害剤、これらに限定されないが、タソシチニブを含む；および（１０）ｓｙｋ阻害剤、これらに限定されないが、ホスタマチニブを含む。

【０１５７】

がんの処置に対して可能な併用療法の特定の非限定的例として、本開示のある特定の化合物の以下との使用が挙げられる：（１）アルキル化剤、これらに限定されないが、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮ（商標））、カルボプラチン（ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ（商標））、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））、ストレプトゾシン（ＺＡＮＯＳＡＲ（商標））、ブスルファン（ＭＹＬＥＲＡＮ（商標））およびシクロホスファミド（ＥＮＤＯＸＡＮ（商標））を含む；（２）代謝拮抗剤、これらに限定されないが、メルカプトプリン（ＰＵＲＩＮＥＴＨＯＬ（商標））、チオグアニン、ペントスタチン（ＮＩＰＥＮＴ（商標））、シトシンアラビノシド（ＡＲＡ－Ｃ（商標））、ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（商標））、フルオロウラシル（ＣＡＲＡＣ（商標））、ロイコボリン（ＦＵＳＩＬＥＶ（商標））およびメトトレキセート（ＲＨＥＵＭＡＴＲＥＸ（商標））を含む；（３）植物アルカロイドおよびテルペノイド、これらに限定されないが、ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（商標））、ビンブラスチンおよびパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（商標））を含む；（４）トポイソメラーゼ阻害剤、これらに限定されないが、イリノテカン（ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（商標））、トポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（商標））およびエトポシド（ＥＰＯＳＩＮ（商標））を含む；（５）細胞傷害性抗生剤、これらに限定されないが、アクチノマイシンＤ（ＣＯＳＭＥＧＥＮ（商標））、ドキソルビシン（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（商標））、ブレオマイシン（ＢＬＥＮＯＸＡＮＥ（商標））およびマイトマイシン（ＭＩＴＯＳＯＬ（商標））を含む；（６）血管新生阻害剤、これらに限定されないが、

スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（商標））およびベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（商標））を含む；（７）チロシンキナーゼ阻害剤、これらに限定されないが、イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（商標））、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（商標））、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｎｂ）（（ＴＹＫＥＲＢ（商標））およびアキシチニブ（ＩＮＬＹＴＡ（商標））を含む；ならびに（８）免疫チェックポイント阻害剤、これらに限定されないが、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（商標））、アベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ（商標））、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＮＺＩ（商標））、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ（商標））、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（商標））、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（商標））、トレメリムマブを含む；ならびにそれらの組み合わせ、例えば、フォリン酸（ロイコボリンとも呼ばれる）、フルオロウラシル、イリノテカン、およびオキサリプラチンの組み合わせであるＦＯＬＦＩＲＩＮＯＸ。

【０１５８】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態において開示された化合物はまた、様々な他の医薬または処置、例えば、経口的または非経口的に全身投与される医薬または処置と共に共投与することができる（並行的または逐次的に）。このような全身処置の例として、局所用または全身性コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンなど）、抗生剤（例えば、エリスロマイシン、テトラサイクリン、およびジクロキサシリン）、抗真菌剤（例えば、ケトコナゾールおよびフルコナゾール、商標名Ｄｉｆｌｕｃａｎ（商標）で市販）、抗ウイルス剤（例えば、バラシクロビル、商標名Ｖａｌｔｒｅｘ（商標）で市販、アシクロビル、およびファムシクロビル、商標名Ｆａｍｖｉｒ（商標）で市販）、コルチコステロイド、免疫抑制剤（例えば、シクロホスファミド、商標名Ｃｙｔｏｘａｎ（商標）で市販、アザチオプリン、メトトレキセート、ミコフェノレート）、生物製剤（例えば、リツキシマブ、商標名Ｒｉｔｕｘａｎ（商標）で市販、エタネルセプト、商標名Ｅｎｂｒｅｌ（商標）で市販、アダリムマブ、商標名Ｈｕｍｉｒａ（商標）で市販、インフリキシマブ、商標名Ｒｅｍｉｃａｄｅ（商標）で市販、ウステキヌマブ、商標名Ｓｔｅｌａｒａ（商標）で市販、およびアレファセプト、商標名Ａｍｅｖｉｖｅ（商標）で市販）、ならびに／または甲状腺ホルモン代用品が挙げられる。

【０１５９】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物と組み合わせて使用することができる他の治療剤として、例えば、メルカプトプリン、局所用または全身性コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロン、アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムス、イノシンモノホスファートデヒドロゲナーゼ阻害剤（ＩＭＰＤＨ）、例えば、ミコフェノレート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、様々な抗体、例えば、抗リンパ球グロブリン（ＡＬＧ）、抗胸腺細胞グロブリン（ＡＴＧ）、モノクローナル抗Ｔ細胞抗体（ＯＫＴ３）、ならびに照射が挙げられる。これらの様々な薬剤は、薬物の市販の形態に添付されている処方情報に特定されているこれらの標準的または一般的投与量に従い使用することができる（処方情報については、２００６ Ｅdition of The Physician's Desk Referenceも参照されたい）。一部の実施形態では、これらの薬剤の標準的投与量は、本明細書の実施形態の化合物と組み合わせて使用する場合、減少させることができる。本開示の範囲を限定することなく、このような組合せは、より良い効力、より低い毒性、より長い作用期間、または療法に対するより急速な応答と共に相乗的結果をもたらすことができると考えられている。一部の実施形態では、本明細書の実施形態における併用療法は、本明細書の実施形態の化合物または追加の医薬のいずれかを治療量以下の量で、または両方とも治療量以下の量で投与することができる。アザチオプリンはＳａｌｉｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商品名Ａｚａｓａｎ（商標）で現在入手可能である；メルカプトプリンはＧａｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商品名Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（商標）で現在入手可能である；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは、Ｒｏｘａｎｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．から現在入手可能である；メチルプレドニゾロンはＰｆｉｚｅｒから現在入

手可能である；シロリムス（ラパマイシン）はＷｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔから商品名Ｒａｐａｍｕｎｅ（商標）で現在入手可能である；タクロリムスはＦｕｊｉｓａｗａから商品名Ｐｒｏｇｒａｆ（商標）で現在入手可能である；シクロスポリンはＮｏｖａｒｔｉｓから商品名Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（商標）で現在入手可能であり、Ａｂｂｏｔｔから商品名Ｇｅｎｇｒａｆ（商標）で現在入手可能である；ＩＭＰＤＨ阻害剤、例えば、ミコフェノール酸モフェチルおよびミコフェノール酸は、Ｒｏｃｈｅから商品名Ｃｅｌｌｃｅｐｔ（商標）で、Ｎｏｖａｒｔｉｓから商品名Ｍｙｆｏｒｔｉｃ（商標）で現在入手可能である；アザチオプリンはＧｌａｘｏ　Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅから商品名Ｉｍｕｒａｎ（商標）で現在入手可能である；ならびに、抗体は、Ｏｒｔｈｏ　Ｂｉｏｔｅｃｈから商品名Ｏｒｔｈｏｃｌｏｎｅ（商標）で、Ｎｏｖａｒｔｉｓから商品名Ｓｉｍｕｌｅｃｔ（商標）（バシリキシマブ）で、Ｒｏｃｈｅから商品名Ｚｅｎａｐａｘ（商標）（ダクリズマブ）で現在入手可能である。

【０１６０】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態の化合物は、上記医薬もしくは治療法および／または別の疾患のための医薬もしくは療法と共に、同時にまたは補助的に投与される。例えば、本明細書の実施形態の化合物は、甲状腺ホルモン補充療法または抗炎症療法もしくは免疫調節療法と組み合わせることができる。

一部の実施形態では、本明細書の実施形態における併用療法は、本明細書の実施形態の化合物または追加の医薬のいずれかを治療量以下の量で、または両方とも治療量以下の量で投与することができる。

がんおよび新生物疾患で使用するために、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤は、以下のクラスの薬物のうちの１種または複数種と一緒に最適に使用される：抗がん剤は、ＥＧＦＲキナーゼ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、抗ＶＥＧＦＲ２抗体、ＫＤＲ抗体、ＡＫＴ阻害剤、ＰＤＫ－１阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ｃ－ｋｉｔ／Ｋｄｒチロシンキナーゼ阻害剤、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナー阻害剤、ＶＥＧＦＲ２阻害剤、ＰＤＧＦＲ－ベータ阻害剤、ＫＩＴ阻害剤、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ阻害剤、ＰＤＧＦ受容体ファミリー阻害剤、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ阻害剤、ＲＥＴチロシンキナーゼ受容体ファミリー阻害剤、ＶＥＧＦ－３受容体アンタゴニスト、Ｒａｆプロテインキナーゼファミリー阻害剤、血管新生阻害剤、Ｅｒｂ２阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＩＧＦ－１Ｒ抗体、ＮＦｋＢ阻害剤、プロテオソーム阻害剤、化学療法剤、またはグルコース降下剤。

【０１６１】

いずれにせよ、複数の医薬（本明細書で開示されている化合物であるものの少なくとも１つ）が任意の順序で、または同時に投与され得る。同時に投与される場合、複数の医薬は、単一の、統合された形態で、または複数の形態で（単なる例示であるが、単一の丸剤として、または２つの別個の丸剤として）提供することができる。医薬のうちの１つが複数回投与で付与されてもよいし、または両方とも複数回投与で付与されてもよい。同時でない場合、複数回投与の間のタイミングは、数分間から８週間の範囲の任意の期間であってもよいし、または所望の治療効果を維持するのに適当な任意の間隔であってよい。一部の実施形態では、複数回投与の間のタイミングは、１分間、１時間、６時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間または８週間であってよい。

【０１６２】

ある特定の実施形態では、追加の医薬は、タキサン、ｂｃｒ－ａｂｌの阻害剤、ＥＧＦＲの阻害剤、ＤＮＡ損傷剤、代謝拮抗剤、パクリタキセル、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、アントラサイクリン、ＡｒａＣ、５－ＦＵ、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ＭＥＫ阻害剤、Ｕ０１２６、ＫＳＰ阻害剤、ボリノスタット、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、トレメリムマブ、およびデュルバルマブから選択される。

【０１６３】

一部の実施形態では、前記組成物は、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗ウイルス剤、抗生剤、抗ヒスタミン剤、皮膚軟化剤、全身性光線療法、プソラレン光化学療法、レーザー療法、ホルモン補充療法、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、および免疫不全障害を処置するための薬剤から選択される追加の医薬をさらに含む。

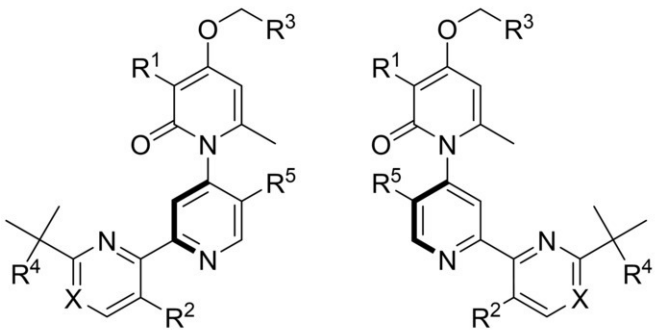
一部の実施形態では、本明細書の実施形態の１種または複数種の化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害の処置に使用されている１種または複数種の他の治療剤と組み合わせて使用することができ、他の治療剤単独に対する応答と比較して、その毒性作用を悪化させることなく、治療応答を改善することができる。一部の実施形態では、本明細書の実施形態の化合物は、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性障害の処置のための１種または複数種のＪＡＫ１および／またはＪＡＫ３阻害剤および／またはＪＡＫ２阻害剤および／またはＴＹＫ２阻害剤と組み合わせて使用することができる。相加効果または相乗効果は、このような組合せの望ましい結果である。追加の薬剤は、単一剤形内または連続式剤形内で本発明の化合物と組み合わせることができ、または薬剤は、別個の剤形として同時にまたは逐次的に投与することができる。一部の実施形態では、１種または複数種の追加の薬剤は、患者に、少なくとも１種の本明細書に記載されているｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤／アンタゴニストと組み合わせて投与することができ、この場合追加の薬剤は、連続的投与とは対照的に、断続的投与で投与される。

化合物を調製するための一般的な合成法

本明細書の一部の実施形態は、式（Ｍ）－Ｉｂの構造：

【０１６４】

【化２５】



(*P*)-Ia　　(*M*)-Ib

（式中、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり；

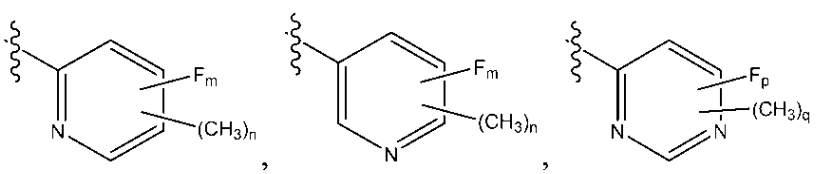
R^1は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－CF_3からなる群から選択され；

R^2は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；

R^3は、

【０１６５】

【化２６】



からなる群から選択され；

R^4は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－OCH_3からなる群から選択され；

R^5は、ＨまたはC_1－C_3アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１であり；
ｐは、１であり；
ｑは、０または１である）
を有する化合物、またはその誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－Ｉａの構造（本明細書に記載のとおり）を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを含む方法を提供する。

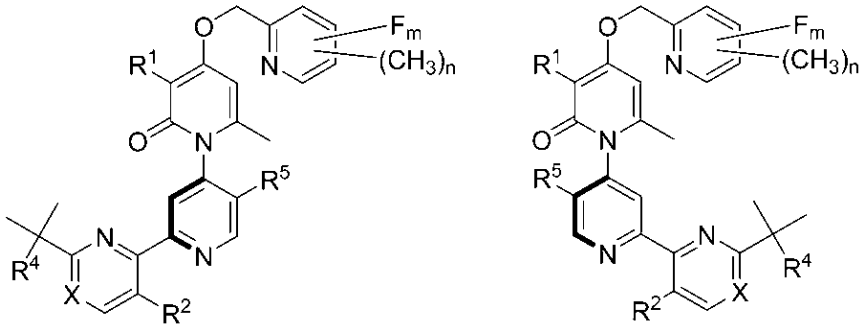
【０１６６】

別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有する化合物の相互変換により、式（Ｐ）－Ｉａの構造（本明細書に記載のとおり）を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、この溶液は、相互変換温度が１１０℃～１７０℃の溶媒を含む方法を提供する。

別の実施形態では、式（Ｍ）－ＩＩｂの構造：

【０１６７】

【化２７】



(*P*)-IIa　　(*M*)-IIb

（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
R^1は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－CF_3からなる群から選択され；
R^2は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
R^4は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－OCH_3からなる群から選択され；
R^5は、ＨまたはC_1－C_3アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１である）
を有する化合物、またはその誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－ＩＩａの構造（本明細書に記載のとおり）を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を含む溶液を相互変換温度まで加熱して、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物と式（Ｐ）－Ｉａの化合物のアトロプ異性体の混合物を形成することを含む方法を提供する。

【０１６８】

別の実施形態では、溶液を、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で相互変換温度まで加熱する。

別の実施形態では、溶液を、相互変換温度まで３時間加熱する。

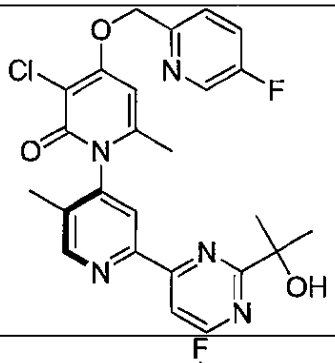
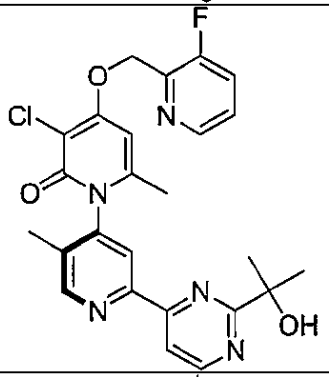
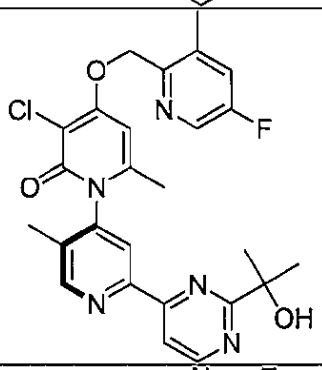
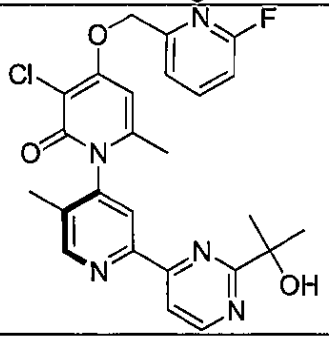
別の実施形態では、相互変換温度は１１０℃～２１０℃である。

別の実施形態では、相互変換温度は１１０℃～１７０℃である。

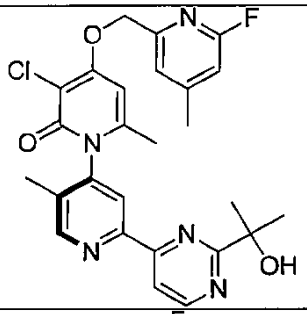
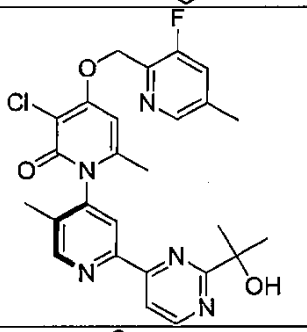
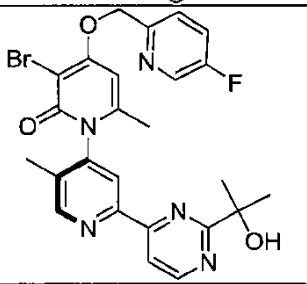
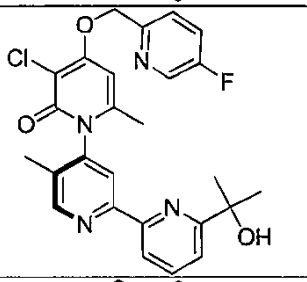
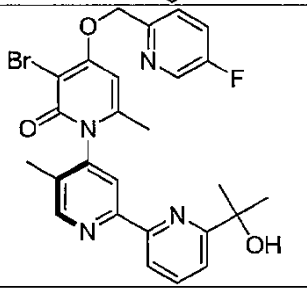
別の実施形態では、相互変換温度は１１０℃～１５０℃である。

別の実施形態では、相互変換温度は１１０℃～１４０℃である。
別の実施形態では、相互変換温度は１１０℃～１２５℃である。
別の実施形態では、相互変換温度は１４５℃～１５０℃である。
【０１６９】
別の実施形態では、溶媒はアルコールである。
別の実施形態では、溶媒は、Ｎ－メチルピロリドンもしくはジメチルアセトアミド、またはそれらの組み合わせである。
別の実施形態では、溶媒は１１０℃～１５０℃の沸点を有する。
別の実施形態では、溶媒はエチレングリコールである。
別の実施形態では、溶媒はｎ－ブタノールである。
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有する化合物の相互変換により、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を含む溶液を、溶媒の沸点まで加熱することを含む方法を提供する。
別の実施形態では、溶媒はアルコールである。
別の実施形態では、溶媒は、Ｎ－メチルピロリドンもしくはジメチルアセトアミド、またはそれらの組み合わせである。
別の実施形態では、溶媒は１１０℃～１５０℃の沸点を有する。
別の実施形態では、溶媒はエチレングリコールである。
別の実施形態では、溶媒はｎ－ブタノールである。
【０１７０】
別の実施形態では、相互変換後の混合物に極性溶媒を加えて、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を含む相互変換された生成物を沈殿させることにより、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法を提供する。
別の実施形態では、極性溶媒を、過剰な極性溶媒が最も少ない状態で最大の沈殿物を与える比（％v_{added}／$v_{initial}$）で、相互変換後の混合物に加える。
別の実施形態では、極性溶媒を、相互変換後の混合物を冷却する前に加える。
別の実施形態では、極性溶媒を、相互変換後の混合物を冷却した後に加える。
別の実施形態では、極性溶媒は水である。
別の実施形態では、約７５％のv_{added}／$v_{initial}$まで水を加える。
別の実施形態では、８０％のv_{added}／$v_{initial}$まで水を加える。
別の実施形態では、約８５％のv_{added}／$v_{initial}$まで水を加える。
【０１７１】
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が複数回繰り返される。
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が、１回、２回、３回、または４回繰り返される。
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって、式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法が２回繰り返される。
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法では、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有し、対応するＭ異性体を実質的に含まない化合物の、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有し、対応するＰ異性体を実質的に含まない化合物に対する比が、約２：１、約３：１、約４：１、約５：１、約６：１、約７：１、約８：１、約９：１、または約１０：１となる。
【０１７２】
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂの化合物を相互変換することによって式（Ｐ）－Ｉａの化合物を単離する方法では、式（Ｐ）－Ｉａの構造を有し、対応するＭ異性体を実質的に含まない化合物の、式（Ｍ）－Ｉｂの構造を有し、対応するＰ異性体を実質的に含まない化合物に対する比が、約５：１となる。
式（Ｍ）－ＩＩｂの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：

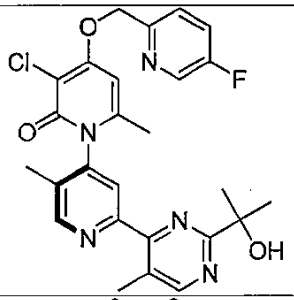
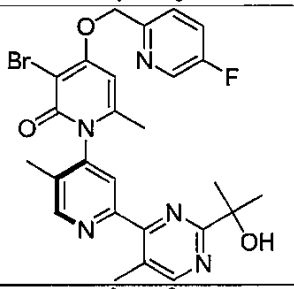
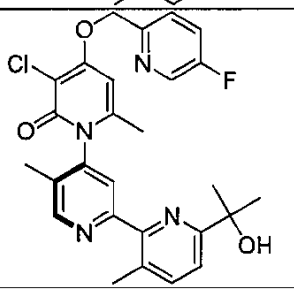
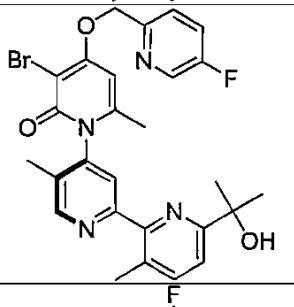
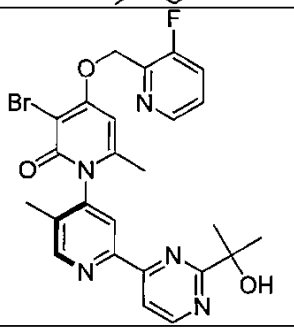
【０１７３】
【表Ｅ－１】

番号	構造式	化合物名
1b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
2b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
3b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
4b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

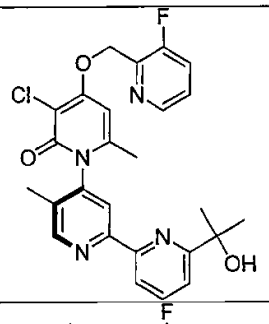
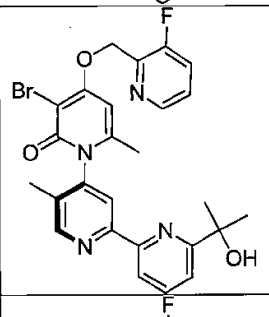
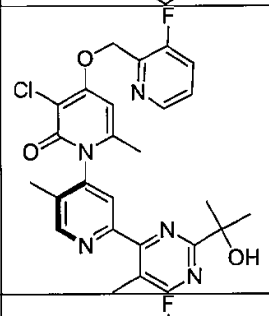
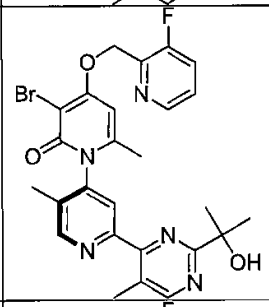
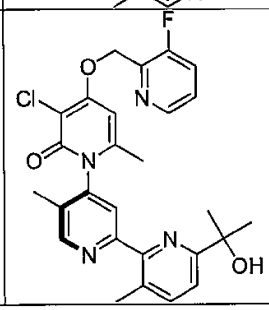
【表Ｅ－２】

5b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
6b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
7b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
8b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
9b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

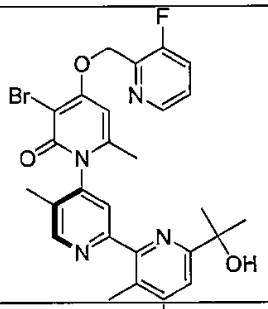
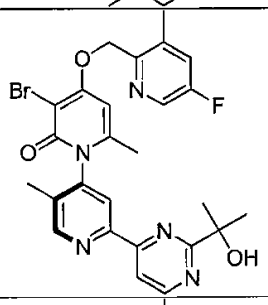
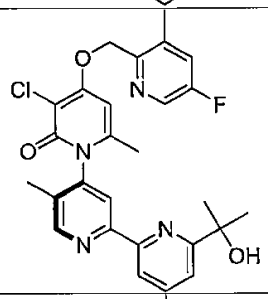
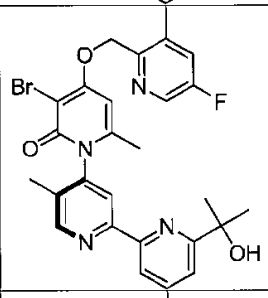
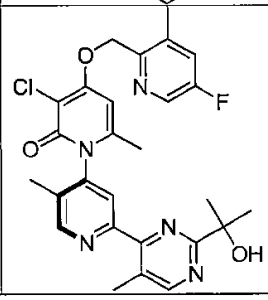
【表Ｅ－３】

10b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
11b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
12b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
13b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
14b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

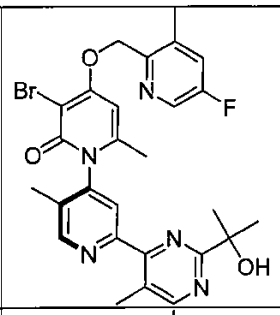
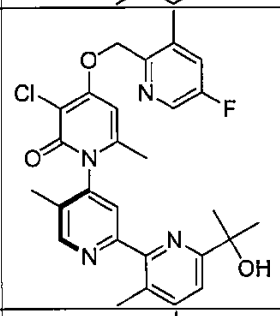
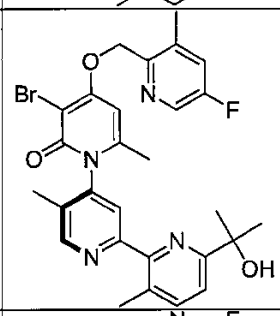
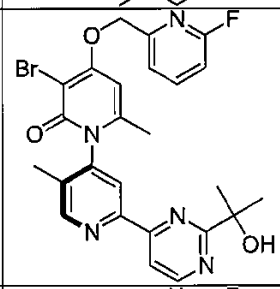
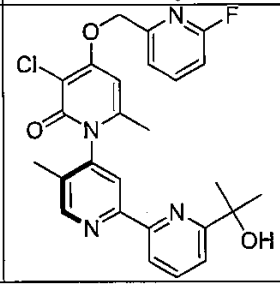
【表Ｅ－４】

15b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
16b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
17b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
18b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
19b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

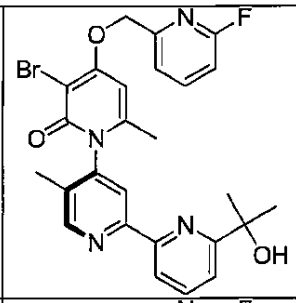
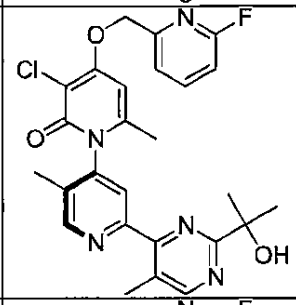
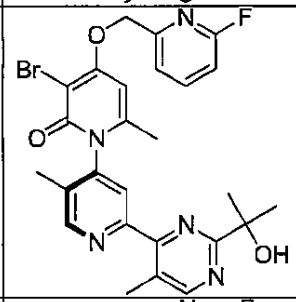
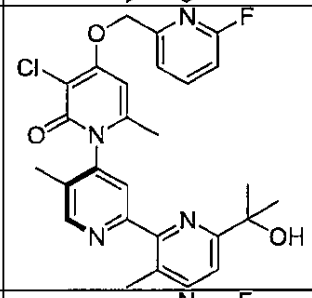
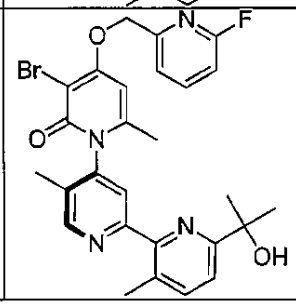
【表Ｅ－５】

20b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
21b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
22b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
23b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
24b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

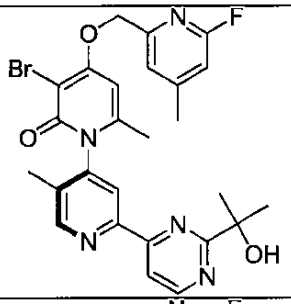
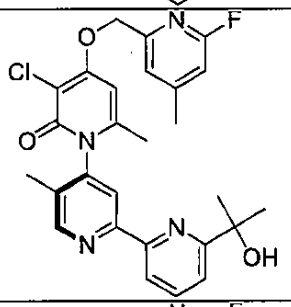
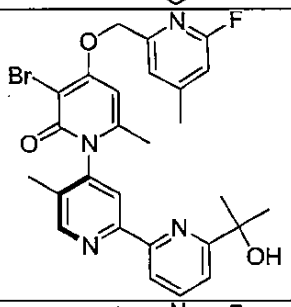
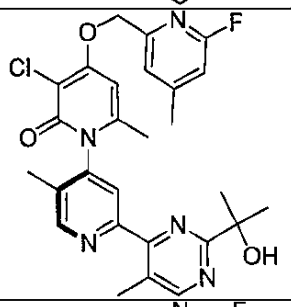
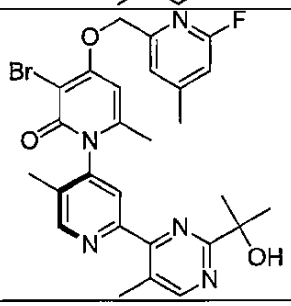
【表Ｅ－６】

25b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
26b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
27b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
28b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
29b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

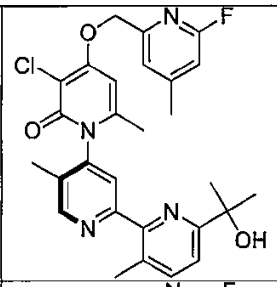
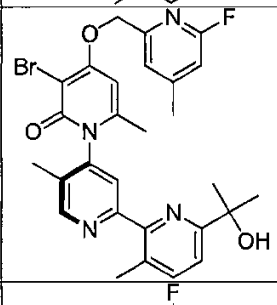
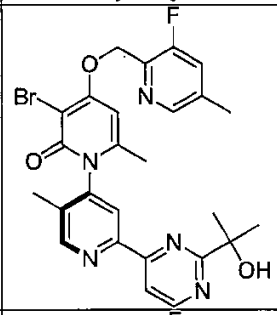
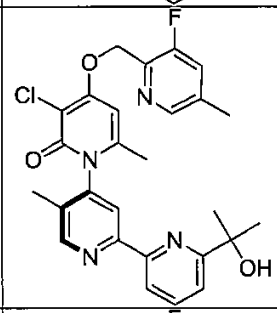
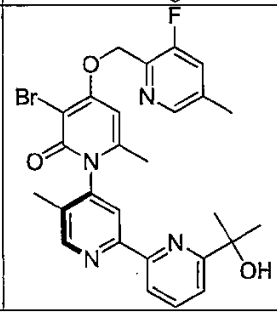
【表Ｅ－７】

30b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
31b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
32b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
33b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
34b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

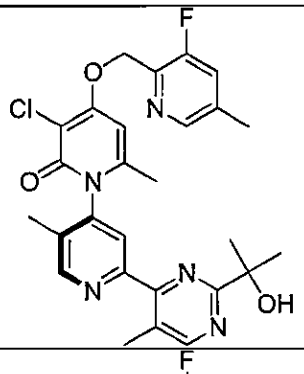
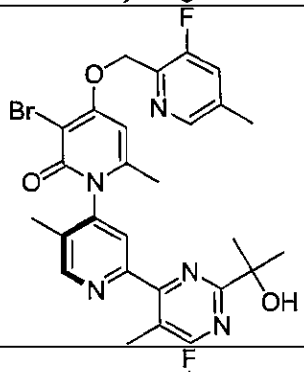
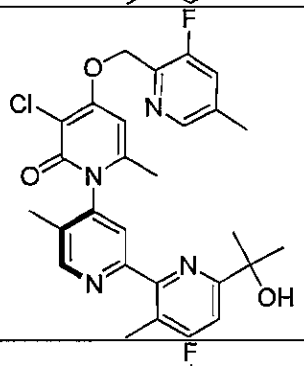
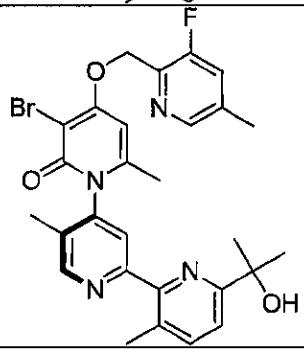
【表Ｅ－８】

35b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
36b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
37b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
38b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
39b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

【表Ｅ－９】

40b		(M)-3-クロロ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
41b		(M)-3-ブロモ-4-((6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
42b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
43b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
44b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

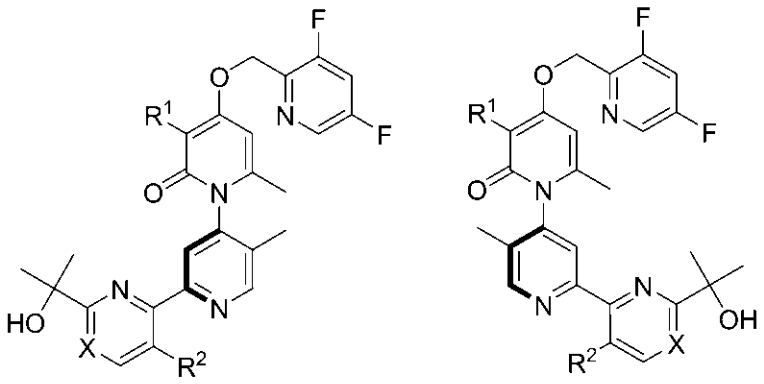
【表Ｅ－１０】

45b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
46b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
47b		(M)-3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
48b		(M)-3-ブロモ-4-((3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3'',5',6-トリメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

別の実施形態では、式（Ｍ）－ＩＩＩｂの構造：

【０１７４】

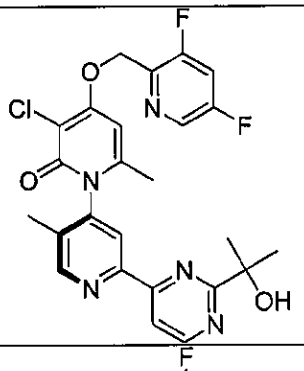
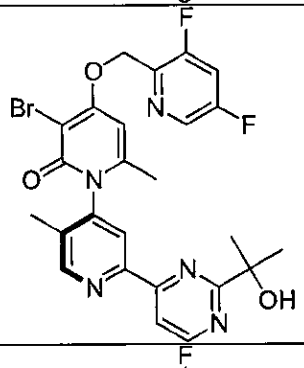
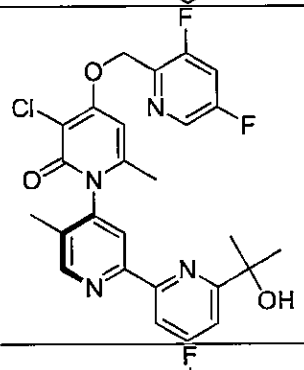
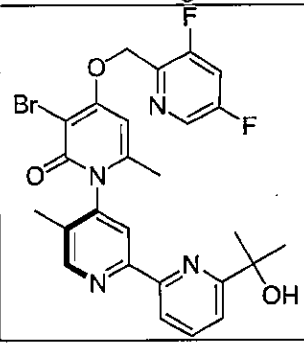
【化２８】



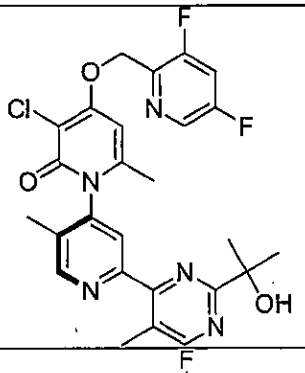
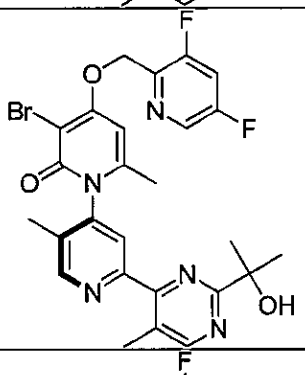
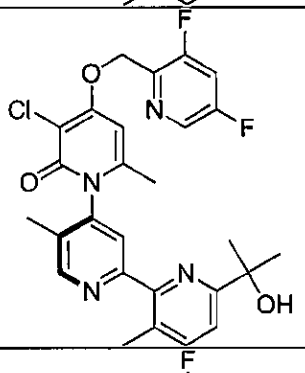
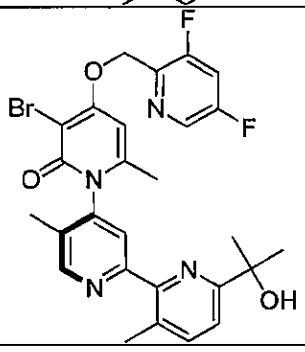
(*P*)-IIIa　　(*M*)-IIIb

（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；
Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）
を有する化合物、または、その誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－ＩＩＩａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－ＩＩＩｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを含む方法を提供する。
　式（Ｍ）－ＩＩＩｂの化合物の非限定的な例には、以下の化合物またはその誘導体が含まれる：
【０１７５】

【表Ｆ－１】

番号	構造式	化合物名
49b		(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
50b		(M)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン
51b		(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン
52b		(M)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6''-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4':2',2''-テルピリジン]-2-オン

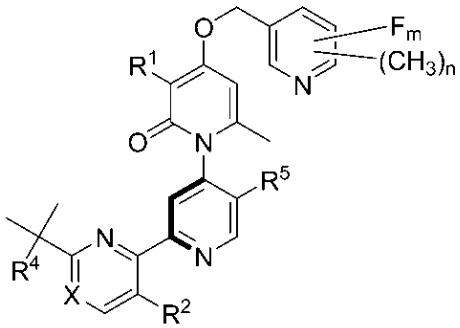
【表Ｆ－２】

53b		(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
54b		(M)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
55b		(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
56b		(M)-3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

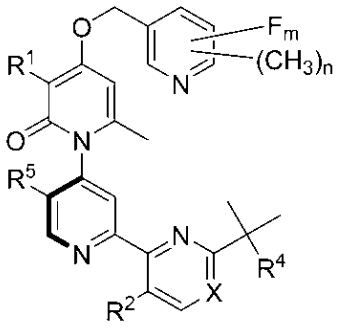
別の実施形態では、式（Ｍ）－ＩＶｂの構造：

【０１７６】

【化２９】

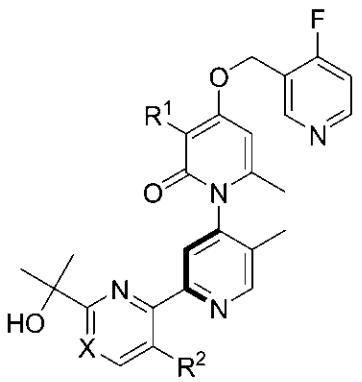


(*P*)-IVa

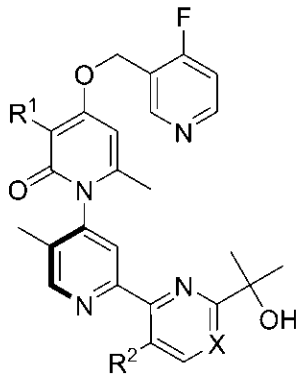


(*M*)-IVb

（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｍは、１または２であり；
ｎは、０または１である）
を有する化合物、または、その誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－ＩＶａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－ＩＶｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを含む方法を提供する。
別の実施形態では、式（Ｍ）－Ｖｂの構造：
【０１７７】
【化３０】



(*P*)-Va



(*M*)-Vb

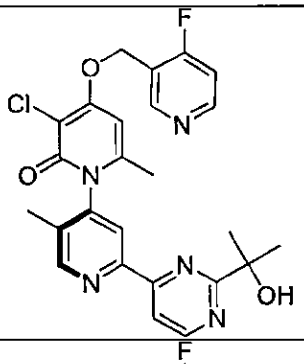
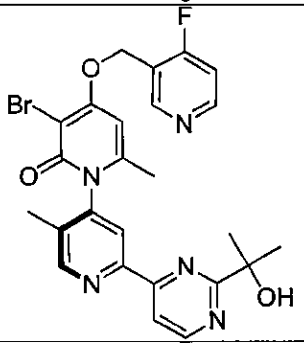
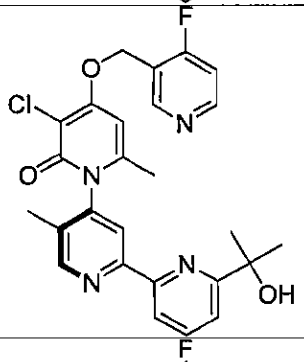
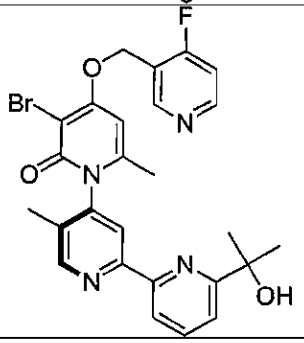
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；
Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）
を有する化合物、またはその誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－Ｖａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－Ｖｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを含

む方法を提供する。

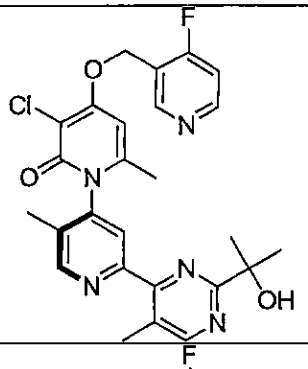
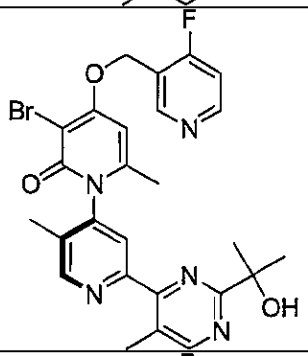
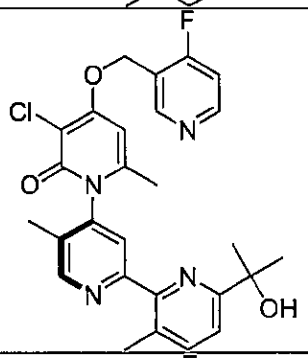
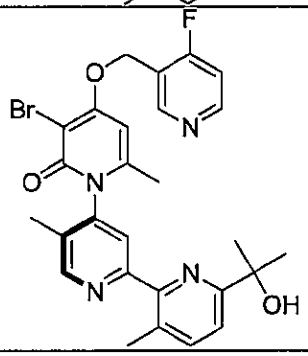
式（Ｍ）－Ｖｂの化合物の非限定的な例には、以下の化合物およびその誘導体が含まれる：

【０１７８】

【表Ｇ－１】

番号	構造式	化合物名
57b		(M)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
58b		(M)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
59b		(M)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
60b		(M)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

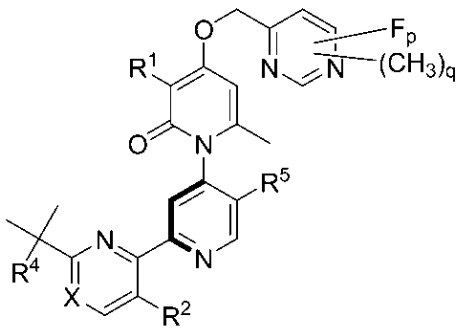
【表Ｇ－２】

61b		(M)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
62b		(M)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
63b		(M)-3-クロロ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
64b		(M)-3-ブロモ-4-((4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

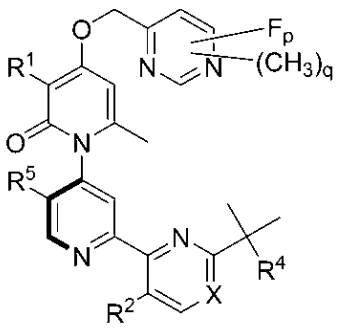
別の実施形態では、式（Ｍ）－ＶＩｂの構造：

【０１７９】

【化３１】



(*P*)-VIa

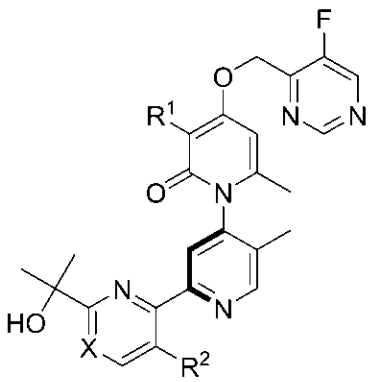


(*M*)-VIb

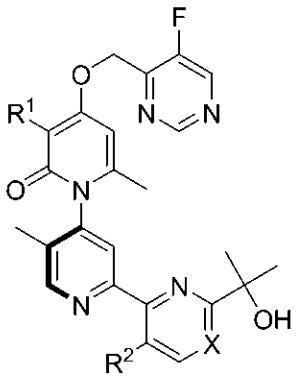
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｈ、メチル、シアノ、またはフルオロからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、メチル、ＯＨ、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｐは、１であり；
ｑは、０または１である）
を有する化合物、または、その誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－ＶＩａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－ＶＩｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを含む方法を提供する。
別の実施形態では、式（Ｍ）－ＶＩＩｂの構造：

【０１８０】

【化３２】



(*P*)-VIIa



(*M*)-VIIb

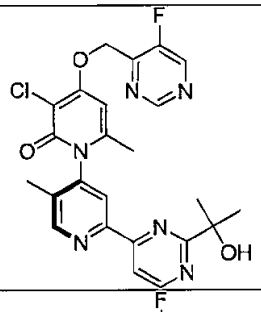
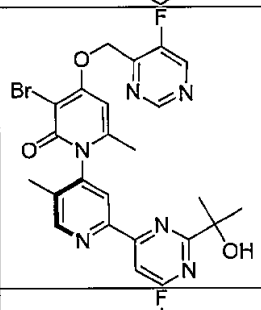
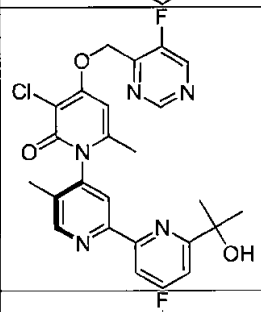
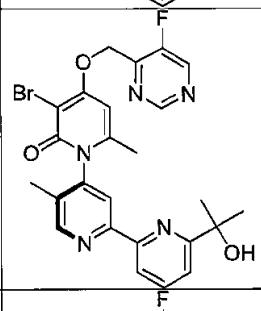
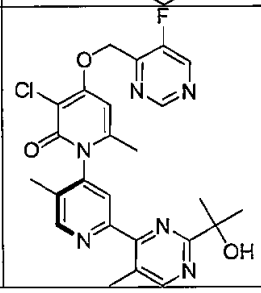
（式中、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{1}は、クロロまたはブロモであり；
Ｒ^{2}は、Ｈまたはメチルである）
を有する化合物、または、その誘導体の相互変換により、式（Ｐ）－ＶＩＩａの構造を有する化合物の合成収率を最大化する方法であって、
式（Ｍ）－ＶＩｂの化合物を含む溶液を、化合物が相互変換する温度まで加熱することを

含む方法を提供する。

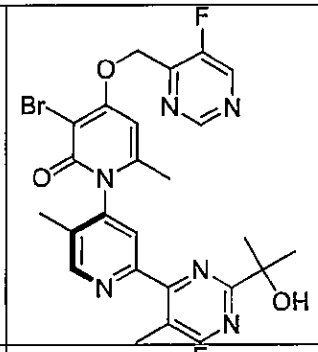
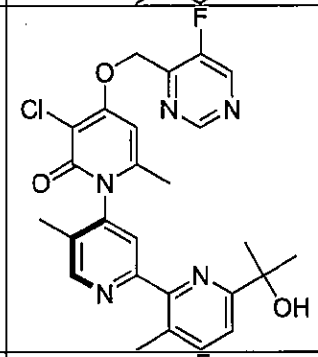
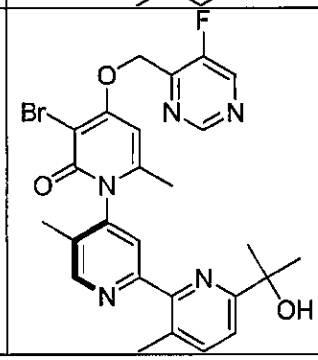
式（Ｍ）－ＶＩＩｂの化合物の非限定的な例には、以下の化合物およびその誘導体が含まれる：

【０１８１】

【表Ｈ－１】

番号	構造式	化合物名
65b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
66b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
67b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
68b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
69b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン

【表Ｈ－２】

70b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-2′-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-5′,6-ジメチル-2H-[1,4′-ビピリジン]-2-オン
71b		(M)-3-クロロ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン
72b		(M)-3-ブロモ-4-((5-フルオロピリミジン-4-イル)メトキシ)-6′′-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3′′,5′,6-トリメチル-2H-[1,4′:2′,2′′-テルピリジン]-2-オン

【０１８２】

特定の実施形態では、式（Ｍ）－Ｉｂ、式（Ｍ）－ＩＩｂ、式（Ｍ）－ＩＩＩｂ、式（Ｍ）－ＩＶｂ、式（Ｍ）－Ｖｂ、式（Ｍ）－ＶＩｂ、および式（Ｍ）－ＶＩＩｂの化合物のそれぞれは、それらの対応するＰ異性体を実質的に含まない。

【０１８３】

本発明の化合物は、以下に詳述される一般的合成スキームおよび実験手順において例示されている方法を使用して調製することができる。一般的合成スキームおよび実験手順は例示目的で提示され、限定を意図するものではない。本発明の化合物を調製するために使用される出発材料は、市販のものであるか、または当技術分野で公知の定型の方法を使用して調製することができる。本発明の化合物の調製のための代表的な手順は以下のスキーム１および２に概説されている。溶媒および試薬はその合成調製が以下に記載されていないが、これらはＳＩＧＭＡ－ＡｌｄｒｉｃｈまたはＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入することができる。

本発明の化合物は、以下に詳述される一般的合成スキームおよび実験手順において例示されている方法を使用して調製することができる。一般的合成スキームおよび実験手順は例示目的で提示され、限定を意図するものではない。本発明の化合物を調製するために使用される出発材料は、市販のものであるか、または当技術分野で公知の定型の方法を使用して調製することができる。

【０１８４】

立体配座相互変換によって収率を最大化する例示的な方法も以下に示す。還流による相

互変換に使用される溶媒、溶媒混合物、および共沸混合物の例は、限定的であることを意味しない。生成物を相互変換または回収するため、または残留溶媒レベルを低減するために使用される溶媒、溶媒混合物、共沸混合物、および方法の例は、限定することを意味するものではない。適切な熱特性であるＩＣＨクラスＩＩ以上を有し、残留溶媒レベルが低く、相互変換後の生成物回収のための何らかのメカニズムを可能にする任意の溶媒または溶媒混合物が、この方法の目的に好適である。一部の溶媒を使用すると、ラセミ化後の混合物に他の溶媒よりも多くの不純物が生成される場合がある。本開示の溶媒は、より望ましい相対不純物プロファイルを有することが好ましい。

相互変換のT_{onset}よりも高い沸点および分解温度よりも低い沸点を有する任意の溶媒または共沸混合物が好ましいであろう。

例えば、化合物４９ｂは、２４０℃～３００℃の分解温度範囲を有し、１３８℃でＮＭＰ中で相互変換することが見出された。ＮＭＰの沸点は１３８℃（１気圧）である；化合物４９ｂの分解温度範囲未満。したがって、ＮＭＰは、化合物４９ｂの相互変換に使用する好ましい溶媒であろう。

【０１８５】

別の例では、化合物４９ｂは、約１１４℃にてエチレングリコール中で相互変換することが見出された。エチレングリコールの沸点は１９７℃（１気圧）である；化合物４９ｂの分解温度範囲未満。したがって、エチレングリコールは、化合物４９ｂの相互変換のための好ましい溶媒であろう。

【０１８６】

ＩＣＨクラスＩＩまたはＩＩＩは、動物において非遺伝毒性を有する任意の溶媒もしくは共沸混合物を含み、または許容されるぎりぎりの場合でも、不可逆毒性の可能性のある原因物質はこの基準を満たす。これらの溶媒または共沸混合物は、他の重要ではあるが可逆的な毒性の疑いがある場合があり、この基準を満たす。ＩＣＨＱ３Ｃシリーズのガイダンス刊行物全体は、参照により組み込まれている。

【０１８７】

クラスＩＩ溶媒：アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、クメン、シクロヘキサン、１，２－ジクロロエテン、ジクロロメタン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１，４－ジオキサン、２－エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、２－メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、Ｎ－メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン、テトラリン、トルエン、１，１，２－トリクロロエテン、およびキシレン。

ＩＣＨクラスＩＩＩ：医薬品で通常認められているレベルではヒトの健康への危険性が知られていない溶媒または共沸混合物。

クラスＩＩＩ溶媒：酢酸、アセトン、アニソール、１－ブタノール、２－ブタノール、酢酸ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、３－メチル－１－ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、２－メチル－１－プロパノール、ペンタン、１－ペンタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、および酢酸プロピル。

【０１８８】

安全性データによって裏付けられるよりも高いレベルの残留溶媒を含有しない医薬品をもたらす溶媒または共沸混合物が好ましい。医薬品規制調和国際会議ガイドライン（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｕｎｃｉｌ ｆｏｒ Ｈａｒｍｏｎｉｓａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｑｕｉｒｅｍｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ｆｏｒ Ｈｕｍａｎ Ｕｓｅ）（ＩＣＨ）、具体的にはＱ３Ｃ（Ｒ５）不純物：残留溶媒ガイドラインにおけるオプション１（１日１０ｇ以下と仮定）に基づくものである。この文書は、参照により組み込まれる。

【０１８９】

例えば、エチレングリコールは６２０ｐｐｍの上限を有する。
別の例として、ＮＭＰは５３０ｐｐｍの上限を有する。
相互変換後に生成物を回収できる特性を有する任意の溶媒、溶媒混合物または共沸混合物が好ましい。例えば、相互変換後の混合物に極性溶媒を加えて、相互変換された生成物の量を沈殿させることができる。相互変換溶媒に対する極性溶媒のある特定の比率では、相互変換された生成物の沈殿レベルをより高くすることができる。
例えば、化合物４９ｂは、エチレングリコールを使用して相互変換することができ、エチレングリコールを含む相互変換後の混合物に純水を約７５％ｖ／ｖ（開始溶液に基づく）まで加えると、相互変換生成物の少なくとも７５～８５％の沈殿が可能になる。
別の例では、化合物４９ｂがＮＭＰ中で相互変換される場合、ＮＭＰを含む相互変換後の混合物に純水を加えると、相互変換された生成物の少なくとも約７０％の沈殿が可能になる。

【０１９０】

本発明において相互変換される化合物は、不純物が生成されないかまたは比較的少量しか生成されず、物質収支の損失がまったくないかまたは比較的少ない状態で平衡化される。例えば、破壊的溶融分解開始温度は、代表的な化合物４９ｂのＴＧＡおよびＤＳＣに基づいて約２４０℃～３００℃である。乾燥固体ベースの相互変換温度は、例示的な化合物４９ｂのＴＧＡおよびＤＳＣに基づいて約１７０℃～２０８℃である。しかし、液体ベースの相互変換温度（または相互変換のT_{onset}）は、エチレングリコール中の例示的な化合物４９ｂで約１１３℃である。例示的な化合物４９ｂについて、乾燥固体相互変換温度と破壊的溶融分解温度との間のギャップは、約２０℃であり、一方、液体ベースの相互変換温度と破壊的溶融分解温度との間のギャップは、エチレングリコール中では１２５℃である。乾燥固体相互変換温度と破壊的溶融分解開始温度との間ギャップの、液体ベースの相互変換温度と破壊的溶融分解開始温度との間のギャップに対するこの増加は、予想外である。さらに、相互変換温度はＮＭＰ中で約１３８℃であり、相互変換温度と破壊的分解温度との間に約６７℃のギャップがある。これは、乾燥固体ベースの相互変換温度と比較して、実行可能な温度ギャップが増加した別の例である。

【０１９１】

本開示は、スキーム１または２に概説された元の合成を変更せずに、正の旋光度を有する廃棄アトロプ異性体をリサイクルすることにより、負の旋光度を有するアトロプ異性体の回収を有意に増加させる方法を概説する。このようなリサイクルにより、比較的少ない単位操作で、負の旋光度を有するアトロプ異性体の累積最大回収率が大幅に増加する。

【０１９２】

代表的な合成方法

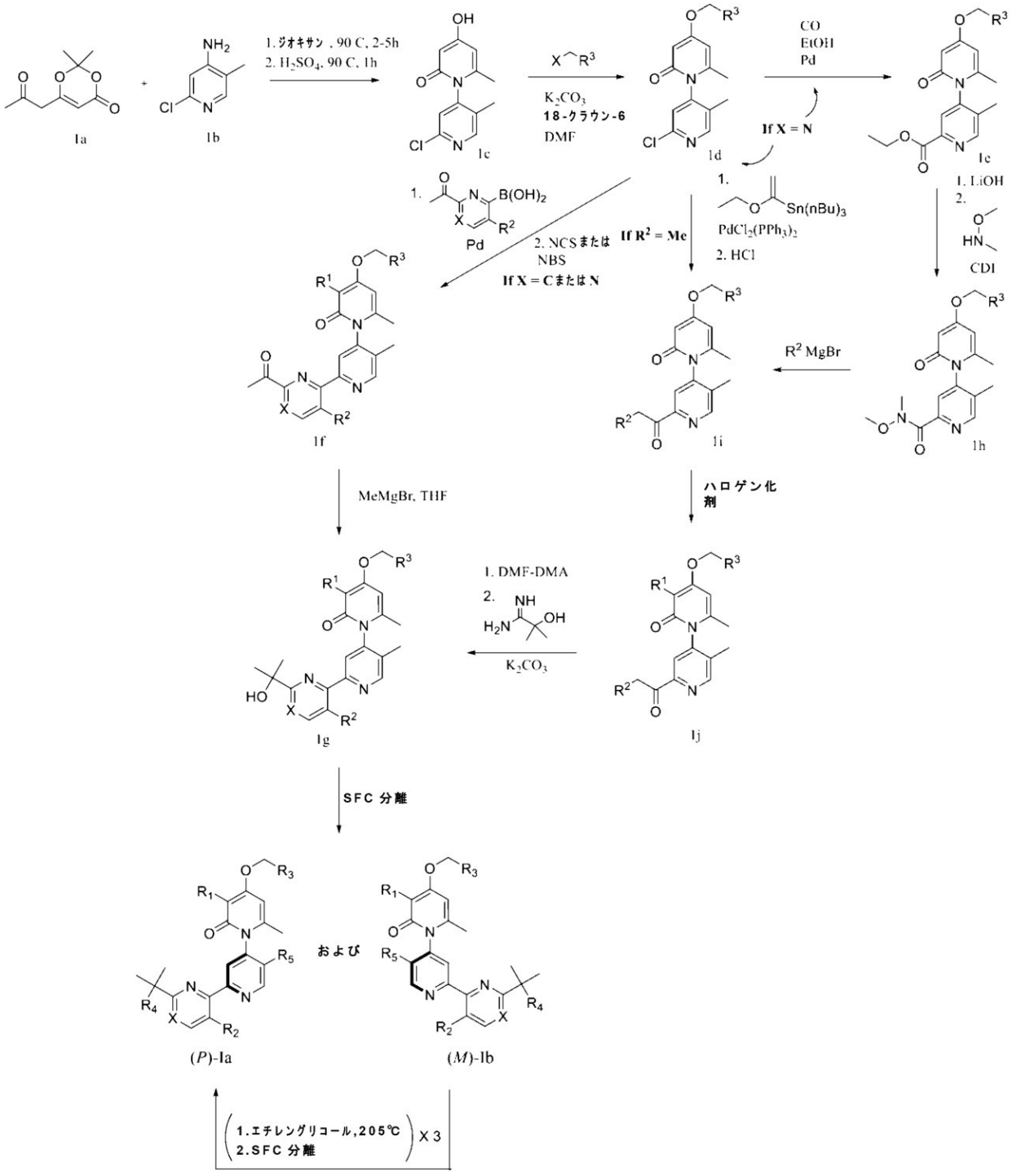
本開示の化合物を調製するための代表的な手順を、スキーム１および２に概説する。置換ピリジン出発物質は、購入または中間体として提供される代表的な手順とともに、当技術分野で公知の方法を使用して調製することができる。スキーム１は、完全に詳細な１，４’－ビピリジン－２－オンの合成を強調している。ピリジノン１ｃの合成は、ジオキサンなどの溶媒中でアセタール１ａとピリジン１ｂとを反応させることによって達成することができる。１ｃのフェノールを所望のヘテロアリール置換基（R^3）でアルキル化すると、アルキル化された１ｄが得られる。ピリジノン１ｄは、R^2およびＸ置換基に応じて、３つの経路のいずれかを介して表題化合物に変換することができる。例えば、R^2がメチルである場合、パラジウム触媒の存在下で１ｄをビニルスズ試薬と反応させると、メチルケトン１ｉが得られる。イソプロパノールなどの溶媒中でＮ－クロロスクシンイミド（または対応するブロモが望ましい場合はＮ－ブロモスクシンイミド）を使用して１ｉをハロゲン化すると、１ｊが得られる。１ｊとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応によるインサイチュでのエナミン形成によって中間体が得られ、次にこれをＤＭＦなどの溶媒中で２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオンアミジンと反応させてピリジノン１ｇを得る。あるいは、ＸがＮである場合、エタノール中のパラジウム触媒の存在下でハロゲン化物を一酸化炭素で処理することにより、１ｄをカルボキシル化し、エステ

ル１ｅを得ることができる。１ｅのエステルを水中で水酸化リチウムにより加水分解した後、中間体カルボン酸をＣＤＩで処理し、続いてメトキシメチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基でワインレブ条件下で処理して１ｈを得る。ＴＨＦなどの溶媒中でワインレブアミド１ｈを所望のR^{2}グリニャール（Ｇｒｉｎａｒｄ）試薬と反応させて、１ｉを得る。次に、上記のようにケトン１ｉを１ｊに変換させ、その後、最終化合物１ｇに変換させる。ピリジンまたはピリミジンＤ環を設定する別の選択肢は、鈴木条件下で適切なパラジウム触媒を使用して１ｄを所望のボロン酸と反応させてカップリングされた中間体を得て、ＮＣＳまたはＮＢＳを使用してハロゲン化して１ｆを生成することである。ＴＨＦなどの溶媒中の１ｆに臭化メチルマグネシウムを加えて、表題化合物１ｇを得る。得られたアトロプ異性体の平衡混合物を、二酸化炭素およびエタノールの移動相を用いた超臨界流体クロマトグラフィーによって分割することができる。次に、個々のアトロプ異性体を、ＮＭＰまたはエチレングリコールなどの溶媒に溶解し、相互変換に適した内部温度に加熱することにより、立体配座的に相互変換することができる。相互変換後の溶液に水を加え、沈殿させて生成物を回収し、二酸化炭素およびエタノールの移動相を用いた超臨界流体クロマトグラフィーによって分割する。

スキーム１：

【０１９３】

【化３３】



【０１９４】

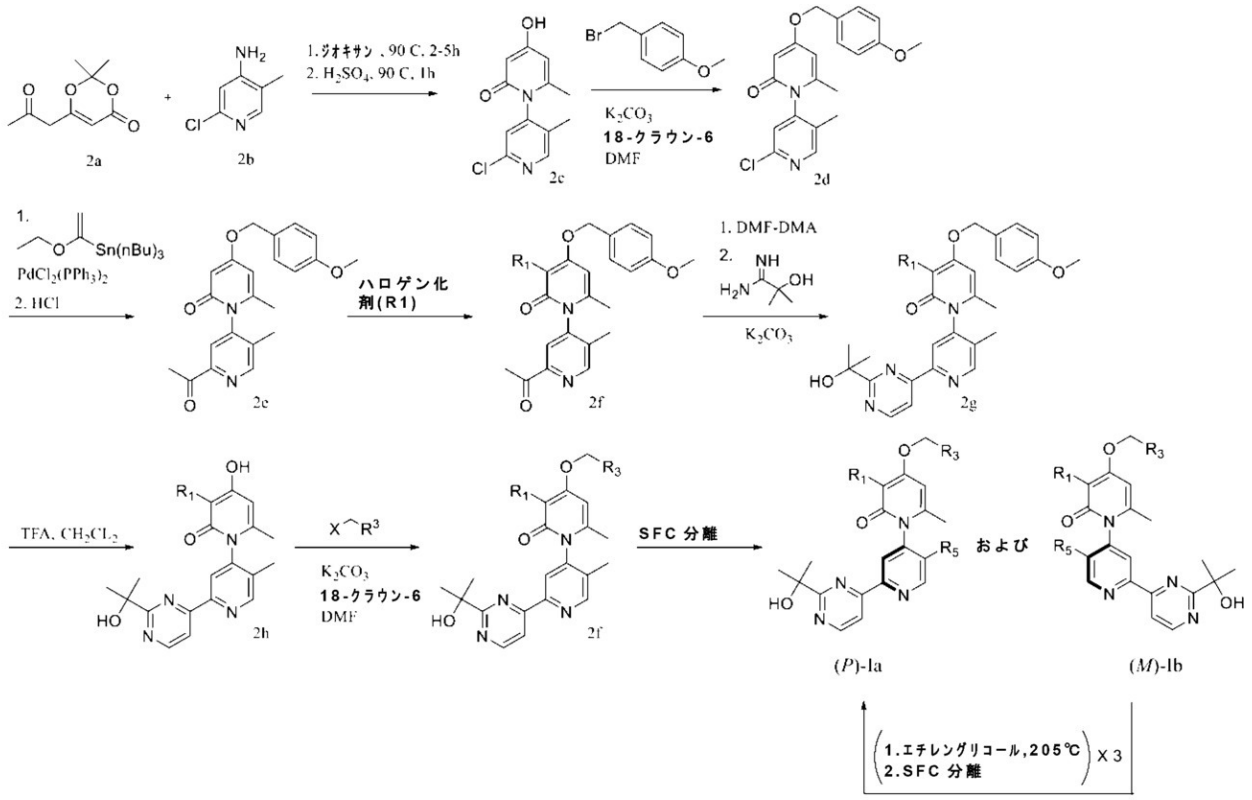
最終ステップでベンジル置換基Ｒ^{3}が付加される所望の化合物の合成をスキーム２に示す。ピリジノン２ｃは、スキーム１に記載されているように、ジオキサンなどの溶媒中でのアセタール２ａとピリジン２ｂとの反応によって達成することができる。２ｃのフェノールを臭化パラメトキシベンジルで保護すると、ベンジル化された２ｄが得られる。パラジウム触媒の存在下で２ｄをビニルスズ試薬と反応させると、メチルケトン２ｅが得られる。イソプロパノールなどの溶媒中でＮ－クロロスクシンイミド（または対応するブロモが望ましい場合はＮ－ブロモスクシンイミド）を使用して１ｅをハロゲン化すると、２ｆが得られる。２ｆとＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応によるインサイチュでのエナミン形成によって中間体が得られ、次にこれをＤＭＦなどの溶媒中で

２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオナミジンと反応させてピリミジノン２ｇを得る。２ｇをＴＦＡまたはＨＣｌなどの酸で処理することによるベンジル基の脱保護によって、２ｈが得られる。フェノール２ｈを所望のハロゲン化ベンジル置換基（R^3CH_2BrまたはR^3CH_2Cl）でアルキル化すると、所望のピリジノン２ｉが得られる。得られたアトロプ異性体の平衡混合物を、二酸化炭素およびエタノールの移動相を用いた超臨界流体クロマトグラフィーによって分割することができる。次に、個々のアトロプ異性体を、ＮＭＰまたはエチレングリコールなどの溶媒に溶解し、相互変換に適した内部温度に加熱することにより、立体配座的に相互変換することができる。相互変換後の溶液に水を加えて生成物を回収し、沈殿させ、次に二酸化炭素およびエタノールの移動相を用いた超臨界流体クロマトグラフィーによって分割する。

スキーム２

【０１９５】

【化３４】



【０１９６】

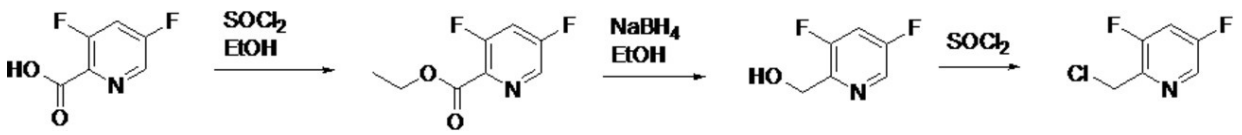
（実施例１）

化合物４９の合成：

２－クロロメチル－３，５－ジフルオロ－ピリジンの調製

【０１９７】

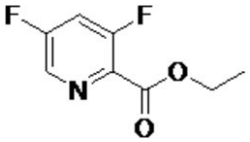
【化３５】



ステップＡ：３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－カルボン酸エチルエステルの調製

【０１９８】

【化３６】

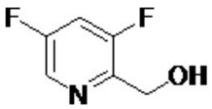


氷水浴を使用して冷却したエタノール（５ｍＬ）中の３，５－ジフルオロピリジン－２－カルボン酸（２．０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化チオニル（２ｍＬ）を滴加した。溶液を６０℃で３時間加熱した。反応物を周囲温度に戻し、減圧下で濃縮して、エチルエステル、塩酸塩を黄色油として得た（２．５ｇ）。

ステップＢ：（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）－メタノールの調製

【０１９９】

【化３７】

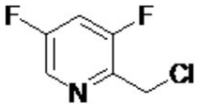


氷水浴を使用して冷却したエタノール（１０ｍＬ）中のパートＡの３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－カルボン酸エチルエステル（２．５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．４３ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。溶液を０℃で３０分間撹拌し、周囲温度で２時間撹拌した。反応を０℃に戻し、飽和塩化アンモニウムを滴加した。溶媒を減圧化で除去し、得られた残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。スラリーを濾過し、濃縮して、アルコールを黄色の油（１．８ｇ）として得た：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ１４６（Ｍ＋Ｈ）。

ステップＣ：２－クロロメチル－３，５－ジフルオロ－ピリジンの調製

【０２００】

【化３８】

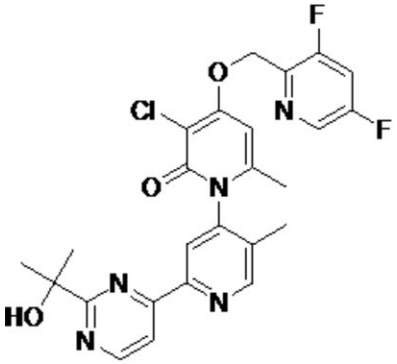


ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のパートＢからの（３，５－ジフルオロ－ピリジン－２－イル）－メタノール（１．８ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、３滴のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを加え、氷水浴を使用して冷却した。塩化チオニル（２ｍＬ）を滴加し、溶液を周囲温度で１時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して、クロロ化合物を淡褐色の液体（１．７５ｇ）として得た。

化合物４９ａ：３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０１】

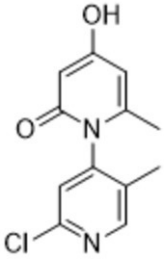
【化３９】



ステップＡ：２’－クロロ－４－ヒドロキシ－６，５’－ジメチル－［１，４’］ビピリジニル－２－オンの調製

【０２０２】

【化４０】

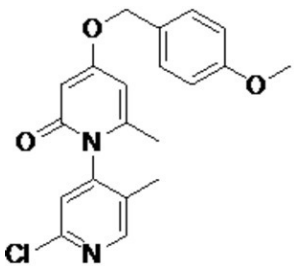


ゴム製セプタムがはめ込まれたスクリュートップバイアルに、Organic Letters, 11 (21), 4910-4913; 2009に記載されたように調製された２，２－ジメチル－６－（２－オキソ－プロピル）－［１，３］ダイオキシン－４－オン（５００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）および２－クロロ－５－メチル－ピリジン－４－イルアミン（５７５ｍｇ、４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を無水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。混合物が均質になったら、バイアルを９０℃に設定した撹拌棒／ホットプレート上に置いた。反応容器をこの温度で３．５時間加熱した。反応バイアルを加熱から取り外し、ＨＰＬＣで分析したところ、反応が＞９５％完了したことが示された。バイアルをホットプレート上に戻した。加熱した混合物に、H_2SO_4（２５０μＬ）を加え、反応物を１時間加熱した。反応バイアルを加熱から取り外し、周囲温度に冷却した後、開放バイアルの上部に空気流を通すことによってジオキサンを除去し、褐色の残留物を得た。水（約４ｍＬ）をバイアルに加え、混合物を３０分間撹拌した。得られた黄褐色の固体を、追加の水およびジエチルエーテルから洗浄しながら濾別し、所望の生成物（５３１ｍｇ、硫酸塩に基づいて５７％）を、ＨＰＬＣによると、純度は約９５％である黄褐色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ２５０（Ｍ＋Ｈ）。

ステップＢ：２’－クロロ－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０３】

【化４１】

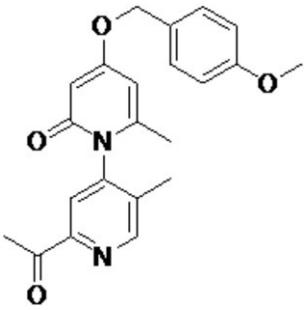


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中のパートＡの２’－クロロ－４－ヒドロキシ－６，５’－ジメチル－［１，４’］ビピリジニル－２－オン（６．０ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メトキシベンジルクロリド（２．７３ｍＬ、２０．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６．９３ｇ、５０．２ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（１００ｍｇ）を加えた。スラリーを６０℃で３時間加熱し、周囲温度で１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮して、褐色の油を得た。順相クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）により、アルキル化された生成物を、淡黄色固体（４．６ｇ）として得た。ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ３７１（Ｍ＋Ｈ）。

ステップＣ：２’－アセチル－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０４】

【化４２】

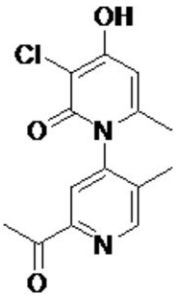


１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中のパートＢの２’－クロロ－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（４．６ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（４．６ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）および$PdCl_2(PPh_3)_2$（８７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＣＥＭ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ（商標）マイクロ波を使用して１３０°で２時間照射した。得られた暗色の溶液をセライトを通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解し、加水分解が完了するまで濃ＨＣｌで処理した。溶液を減圧下で濃縮して、順相クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）を使用して精製して、アセチル化合物を黄色の油（３．３ｇ）として得た：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ３７９（Ｍ＋Ｈ）。

ステップＤ：２’－アセチル－３－クロロ－４－ヒドロキシ－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０５】

【化４３】



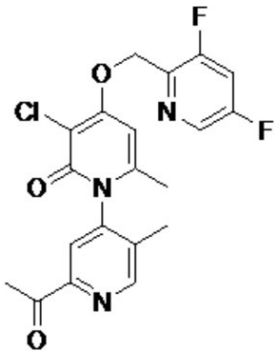
２－プロパノール（１００ｍＬ）中のパートＣの２’－アセチル－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（３．３ｇ、８．７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１．２７ｇ、９．６ｍｍｏｌ）および１０滴のジクロロ酢酸を加えた。スラリーを６０℃で３時間加熱した。得られたスラリーを濃縮し、残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、水およ

びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに懸濁し、得られた白色の固体を減圧濾過により回収して、塩素化脱保護生成物（１．１６ｇ）を得た：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ２９３（Ｍ＋Ｈ）。

ステップＥ：２’－アセチル－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０６】

【化４４】



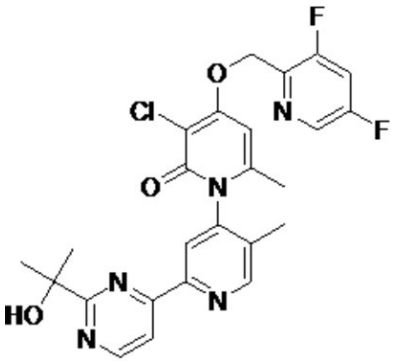
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のパートＤの２’－アセチル－３－クロロ－４－ヒドロキシ－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（５００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロメチル－３，５－ジフルオロ－ピリジン（２７７ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５９０ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（１０ｍｇ）を加え、反応物を６０℃で４時間撹拌した。冷却後、溶液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。順相クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）を使用して粗物質を精製し、アルキル化された生成物を黄色の固体（３９７ｍｇ）として得た：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ４２０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０７】

ステップＦ：（±）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製

【０２０８】

【化４５】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のステップＥからの２’－アセチル－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（３９７ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（０．１８ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を１８時間５５℃に加熱した。溶液を半分の体積に濃縮し、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオンアミジンＨＣｌ（１９５ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３９３ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を加えた。スラリーを７５℃で１８時

間加熱した。スラリーを周囲温度に戻し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を濃縮して、順相クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）を使用して精製して、表題化合物を淡黄色の固体（２５５ｍｇ、４６％）として得た：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｅ５１４（Ｍ＋Ｈ）。

【０２０９】

３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンのキラル分割。

【０２１０】

ラセミ体３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（２５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）は、超臨界流体クロマトグラフィー（Ｔｈａｒ８０、分取ＳＦＣ、ＣｈｉｒａｌＣｅｌ ＯＤ－Ｈ、２５０ｘ３０ｍｍＩＤカラム）を使用し、二酸化炭素およびエタノールの移動相を使用して分離した。分離方法としては、流量５０ｍＬ／分、サイクル時間１０分による４０％エタノールのイソクラティック法を使用した。旋光度は、ＷＺＺ－２Ｓ旋光計を使用して決定した。

【０２１１】

１．７７分でより速く溶出された異性体として、エチレングリコール中の１１５ｍｇの（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを得た：$[\alpha]_D^{20}$－４６°（CH_3OH）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (d, J = 5.09 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 5.08 Hz, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1. 54 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H); MS (ES) m/e 514 (M+H).

【０２１２】

３．６８分でより遅く溶出された異性体として、エチレングリコール中の１１２ｍｇの（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’、６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを得た：$[\alpha]_D^{20}$＋４５°（CH_3OH）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (d, J = 5.09 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 5.08 Hz, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H); MS (ES) m/e 514 (M+H).

エチレングリコール中の（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの立体配座相互変換。

【０２１３】

機械式撹拌器、温度計ポケット、還流凝縮器および加熱用油浴を備えた１０リットル４口ＲＢＦ内で、（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（４０ｇ、７７．８ｍｍｏｌ）を室温でエチレングリコール（４Ｌ）に懸濁させた。混合物を１４５～１５０℃（内部温度）に加熱し、約３時間維持した。反応混合物を８０℃まで冷却し、水（２．８Ｌ）を加えた。反応混合物を室温（２５～２８℃）に冷却し、沈殿した固体を濾過し、水（１Ｌ）で洗浄した。それを十分に吸引乾燥し、１２時間空気乾燥させ、次に減圧下４０℃で５時間乾燥させて、３０．５ｇの（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル

）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンおよび（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの混合物を得た。水性部分を酢酸エチル（２×２Ｌ）で抽出した。合わせた抽出物を水（２Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物とエチレングリコールの混合物を得た。それを水（５００ｍＬ）とともに１時間撹拌し、濾過し、乾燥させ、さらに３．５ｇの（±）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを得た。粗生成物のＬＣＭＳ分析による純度は、９７．８４％であった。キラルＨＰＬＣ分析により、（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン：（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの比率が５３：４７であると明らかになった。

【０２１４】

３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンのキラル分割の代替手順

６８ｇの（±）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを、下記の条件を使用してＳＦＣ精製に供した。２７ｇの（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンおよび３２ｇの（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを得た。このバッチから回収された３２ｇの（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを、さらに３サイクル以上ラセミ化した。３回のラセミ化サイクルと３回のＳＦＣ精製の最後に、４４．９ｇの（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン、９ｇの（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン、および４ｇのｆ（±）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを得た。

【０２１５】

分取SFC条件:
カラム/寸法 :Chiralcel OD-H （ 30x250 mm), 5μ
% CO2 :50.0%
% Co溶媒 :50.0% （ 100% IPA ）
総流量 :90.0g/分
背圧 :100.0バール
紫外線 :214 nm
スタック時間 :13.5分
充填/注入 :240 mg
溶解度:320 mL MeOH+ACN

【０２１６】
ＮＭＰ中の（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの立体配座相互変換。
【０２１７】
（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（２５０．２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（２４ｍＬ、ＡｌｆａＡｅｓａｒ、Ｊ２９Ｚ０４８）に室温で溶解した。混合物を、減圧によって定期的に１００μＬのアリコートを除去しながら、３時間かけて還流するまで上昇させた。各アリコートを、Ｃｈｒｏｍａｓｏｌｖエタノール（９００μＬ）で希釈し、キラル（Ａｇｉｌｅｎｔ ＬＣ１１００、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、４．６ｘ１００ｍｍ、５μｍ 流速１．５ｍＬ分$^{-1}$）および非キラルＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ ＬＣ ２６９５、Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、４．６ｘ１５０ｍｍ、３．５μｍ、カラム温度３５℃、流速１．０ｍＬ分$^{-1}$）で分析した。結果を図２に示す。
【０２１８】
エチレングリコール中の（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの立体配座相互変換。
（＋）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（２５０．２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、エチレングリコール（２５ｍＬ、Ｂｅａｎｔｏｗｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ、５００９４２１）に室温で分散させた。混合物を、減圧によって定期的に１００μＬのアリコートを除去しながら、３時間かけて還流するまで上昇させた。各アリコートを、Ｃｈｒｏｍａｓｏｌｖエタノール（９００μＬ）で希釈し、キラル（Ａｇｉｌｅｎｔ ＬＣ１１００、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１、４．６ｘ１００ｍｍ、５μｍ 流速１．５ｍＬ分$^{-1}$）および非キラルＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ ＬＣ ２６９５、Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、４．６ｘ１５０ｍｍ、３．５μｍ、カラム温度３５℃、流速１．０ｍＬ分$^{-1}$）で分析した。結果を図３に示す。
【０２１９】
エチレングリコール中の相互変換３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－

４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの水誘起沈殿。

ピリジン（１２０μＬ）を含むエチレングリコール（１２．０ｍＬ、９．８ｍｇｍＬ$^{-1}$）中の相互変換された３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの溶液を、$T_{internal}$ １４２℃から９０℃に冷却した。水を、９．０２ｍＬの総添加量（出発溶液に基づいて７５．２％ｖ／ｖ）に対し約１ｍＬの部分に分けて加えた。水の添加中または添加後に、沈殿は観察されなかった。溶液を室温まで冷却し、９６時間静置して熟成させた。冷却中に結晶化が始まり、$T_{nucleation}$ ７５℃であった。母液をサンプリングし、０．４５μｍフィルターで濾過し、アリコート（１００μＬ）を取り出し、Ｃｈｒｏｍａｓｏｌｖエタノール（９００μＬ）で希釈し、非キラルＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＬＣ　２６９５、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、４．６ｘ１５０ｍｍ、３．５μｍ、カラム温度３５℃、流速１．０ｍＬ分$^{-1}$）で分析した。沈殿した生成物の相対比率は、試料中のピーク面積（ピリジン：生成物）の、完全に溶解した出発物質に対する比を比較することによって計算した。最初に溶解させた生成物の８４．２％が結晶化したと判定された。長時間静置すると、濾液中に少量の追加の結晶化が観察されたことに注意すること。

【０２２０】

（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの化学的純度

原薬バッチで観察された不純物および関連物質の要約を、表１に示す。バッチ４、バッチ５、バッチ６、およびバッチ７はすべて臨床バッチであり、毒物学研究で試験されたレベルよりも高いレベルの不純物や関連物質は有していない。不純物＜０．０５％は、表に表示されていない。

【０２２１】

バッチ１（毒物学）に使用される方法とＧＭＰバッチに使用される方法との間には、いくつかの方法の違いが存在する。バッチ１の場合、純度は、開発未検証の実験室ＵＰＬＣメソッドを使用して評価し、キラル純度試験ではＳＦＣ（％、面積）を使用する。これらのＳＦＣキラルおよびＵＰＬＣ純度試験方法は、初期の開発バッチで定型的に使用されていた。ＧＭＰバッチの場合、不純物および関連物質およびキラル純度試験ではいずれも、相に適した方法検証を伴うＨＰＬＣ法を利用する。以下の表１に示されている相対保持時間（ＲＲＴ）は、特記しない限りＨＰＬＣ法によるものである。

【０２２２】

表1:

不純物/関連物質	RRT	バッチ1	バッチ2	バッチ3	バッチ4	バッチ5	*バッチ6	*バッチ7
	**RRT 0.53	0.26 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	RRT 0.92	ND	ND	ND	ND	ND	0.25 %	0.41 %
	**RRT 0.96	0.30 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	**RRT 1.03	0.53 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	RRT 1.19	ND	ND	ND	ND	ND	0.26 %	0.41%
総不純物		0.68 %	0.05 %	BRT	0 %	<LOQ	0.51 %	0.84 %

N/A=試験せず、リサイクルバッチ内の試薬のみ
ND=不検出
LOQ = 0.03 %
BRT=報告閾値未満
*=リサイクルバッチ製造プロセスB
**=UPLC法からのRRT

残留溶媒仕様は、ＩＣＨＱ３Ｃガイドラインに沿って確立した。（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの観察された溶媒レベルの表形式の要約を、以下の表２に示す。

【０２２３】

表2

溶媒	許容基準(ppm)	バッチ4の結果	バッチ5の結果	バッチ6の結果	バッチ7の結果
メタノール	3000ppm以下	101 ppm	ND	ND	49
イソプロピルアルコール	5000ppm以下	1417 ppm	1202	1228	1150
ジクロロメタン	600ppm以下	394 ppm	ND	ND	153
メチル第3級ブチルエーテル	5000ppm以下	6 ppm	ND	ND	ND
ヘキサン	290ppm以下	ND	ND	ND	ND
酢酸エチル	5000ppm以下	ND	ND	ND	ND
1,4-ジオキサン	380ppm以下	ND	ND	ND	ND
ジメチルホルムアミド	880ppm以下	ND	ND	ND	ND
グリセロール	5000ppm以下	N/A	ND	ND	ND

N/A=試験せず、リサイクルバッチ内の試薬のみ
ND=不検出

【０２２４】

無機不純物：潜在的な無機不純物には、重金属、化学合成で使用されるカップリング反応触媒からのパラジウム、および製造プロセスで使用される乾燥および濾過剤が含まれる。重金属は、製造プロセスにおける標準的な製造設備の使用および製造原料の仕様書に含まれる重金属試験によって管理されている。原薬製造工程におけるパラジウムのキャリーオーバーは、製造プロセス内の複数の分離手順で管理されている。提案されているパラジウムの仕様（５０ｐｐｍ以下）は、元素不純物の制限に関するＵＳＰの章で推奨されている、経口投与される医薬品の許容１日曝露に基づいている。乾燥および濾過剤のキャリーオーバーは、製造原料の仕様書に含まれる強熱残量試験で薬剤および残留物を除去するための後続の濾過ステップによって制御される。表３に提示されたデータでは、すべての潜在的な無機不純物が適切に制御され、指定された制限を下回っていることが確認されている。

【０２２５】

表3

試験		提案された原薬制限	バッチ19結果	バッチ20結果	バッチ21結果	バッチ22結果
ICP-MSによる元素不純物	Cd	0.5ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Pb	0.5ppm以下	ND	ND	ND	ND
	As	1.5ppm以下	ND	ND	ND	BLQ
	Hg	3ppm以下	ND	BLQ	ND	ND
	Co	5ppm以下	ND	ND	ND	ND
	V	10ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Ni	20ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Li	55ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Sn	600ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Pd	50ppm以下	ND	ND	ND	ND
	Cu	300ppm以下	ND	ND	ND	ND
強熱残留物	NMT 0.5%質量/質量		0.4%	0.07 %	0.08 %	0.10 %

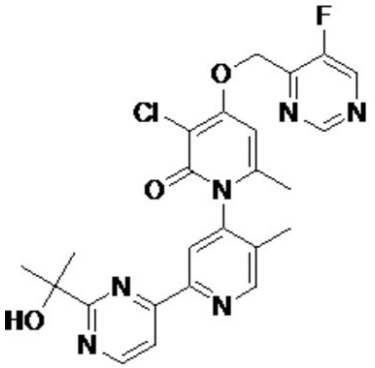
ND=不検出
BLQ=定量化下限

【０２２６】

化合物番号６５、実施例Ｂ：３－クロロ－４－（（５－フルオロピリミジン－４－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの調製。

【０２２７】

【化４６】



表題化合物を、３－クロロ－４－ヒドロキシ－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン

－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンを、２－（クロロメチル）－３，５－ジフルオロピリジンの代わりに４－（クロロメチル）－５－フルオロピリミジンを用いてアルキル化することを除いて、化合物４９、実施例Ａ、ステップＥまでに従って調製し、所望のベンジルエーテルを得る。表題化合物を、化合物４９、実施例Ａ、ステップＦの一般手順に従って調製した。

【０２２８】

（実施例２）

単結晶構造決定

（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンのＸ線結晶構造を決定するための試料調製。

１０ｍＬシンチレーションバイアル中、１００ｍｇの（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オン（ロット６、ＧＶＫ Ｂｉｏ、Ｈｙｄｅｒａｂａｄ、Ｉｎｄｉａ）を、１ｍＬの無水アセトニトリル（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に適度に加温しながら溶解した。バイアルをＰａｒａｆｉｌｍ（登録商標）で密封し、キャップをゆるく締めた。Ｘ線品質の結晶が約４日後に得られ、データ収集のためにこれをＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｔｏｌｅｄｏ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒに移送した。

【０２２９】

（－）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’、６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンのＸ線構造決定。

室温でアセトニトリルを緩徐蒸発させることにより、適切なサイズの結晶を得た。単一の針状の結晶を、ＭｉＴｅＧｅｎ（商標）クライオループに取り付け、針の中心軸を回転軸からずらした。予備分析およびデータ収集を、ＩμＳ Ｃｕ線源およびＯｘｆｏｒｄ Ｃｒｙｏｓｔｒｅａｍ（商標）低温デバイスを備えたＢｒｕｋｅｒ－Ｎｏｎｉｕｓ Ｋａｐｐａ ＡＰＥＸ ＩＩ Ｄｕｏ（商標）回折計を使用して、銅Ｋα放射（１．５４１８４Å）を使用して１００Ｋの温度で実行した。

【０２３０】

データ収集の総曝露時間は、６７．７７時間であった。フレームを、ナローフレームアルゴリズムを使用してＢｒｕｋｅｒ ＳＡＩＮＴソフトウェアパッケージ（参照：Ｂｒｕｋｅｒ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ－Ｒａｙ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ、２０１５年）により統合した。三斜晶系単位胞を使用したデータの統合により、最大θ角度６６．９８°（０．８４Åおよび分解能）まで合計１１３９７回の反射が得られ、そのうち１１３９７回は独立しており（平均冗長性１．０００、完全性＝９９．４％、Ｒｉｎｔ＝４．５８％、Ｒｓｉｇ＝４．３８％）、９６２１回（８４．４２％）は２σ（Ｆ２）よりも大きかった。ａ＝７．８５８１（１６）Å、ｂ＝９．７２８９（１９）Å、ｃ＝１７．６１９（４）Å、α＝７９．２７（３）°、β＝８１．３５（３）°、γ＝６９．０５（３）°の最終セル定数、体積＝１２３０．８（５）Å３は、１０．２６°＜２θ＜１３６．１°で２０σ（Ｉ）を超える８３９４回の反射のＸＹＺ重心の精密化に基づいている。データを、マルチスキャン法（ＳＡＤＡＢＳ）を使用して吸収効果について補正した（参照：Ｂｒｕｋｅｒ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ－Ｒａｙ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ、２０１４年）。見かけの透過率の最大値に対する最小値の比は０．８８１であった。

【０２３１】

構造は、Ｂｒｕｋｅｒ ＳＨＥＬＸＴＬ ソフトウェアパッケージを使用し、（参照：Ｓｈｅｌｄｒｉｃｋ，Ｇ．Ｍ．（２００８）．Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔ．Ａ６４，１１２－１２２）、式単位Ｃ２５．２５Ｈ２２．３８ＣｌＦ２Ｎ５．１２Ｏ３にＺ＝２の空間群Ｐ１を使用して、決定および精密化した。８３６個の変数を使用したＦ２の最終的な異

方性完全行列最小二乗精密化は、観測データではＲ１＝４．９０％、すべてのデータではｗＲ２＝１３．２１％に収束した。適合度は１．０４８であった。最終差分電子密度合成の最大ピークは０．３５４ｅ－／Å３で、最大正孔は－０．２２７ｅ－／Å３で、ＲＭＳ偏差は０．０５１ｅ－／Å３であった。最終モデルに基づいて計算された密度は１．４０１ｇ／ｃｍ３で、Ｆ（０００）は５３８ｅ－であった。

【０２３２】

単位胞は、$C_{25}H_{22}N_5O_3F_2Cl$の２つの結晶学的に独立した分子および０．２５分子のアセトニトリルを含む。評価されたすべての結晶を、ａ軸を中心に１８０°回転することにより双晶化させた。結晶は０．７５：０．２５の双晶比を示した。両方の$C_{25}H_{22}N_5O_3F_2Cl$分子は、同じ回転異性体を示す。しかし、そのうちの１つは環Ｃ（CH_3）$_2$（ＯＨ）領域でわずかに無秩序である。２つの異なる配向の比は、約８５：１５である。より少ない部分のＯＨ－水素原子は精密化に含まれなかった。ｗ（Fo^2-Fc^2）^{2}を最小化することにより、完全行列最小二乗精密化を実行した。非水素原子を、収束するまで異方的に精密化した。完全に占有された水素原子は、差分フーリエ合成から位置特定され、精密化されたが、無秩序部分の水素原子およびアセトニトリル分子は、理想化された位置で計算され、適切なライディングモデルならびに結合原子のものに制約された原子変位パラメータを使用して処理された。最終的な残差値および構造精密化パラメータを、表４および５に示す。

水素原子の位置および等方性変位係数、非水素原子の異方性変位係数の完全なリストを表６から１０に示す。

【０２３３】

表4. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの試料および結晶データ

化学式	2 $C_{25}H_{22}ClF_2N_5O_3$ ·0.25 CH_3CN	
式量	519.06 g/mol	
温度	120(2) K	
波長	1.54184 Å	
結晶系	三斜晶系	
空間群	P 1	
単位胞寸法	a = 7.8581(16) Å	α = 79.27(3)°
	b = 9.7289(19) Å	β = 81.35(3)°
	c = 17.619(4) Å	γ = 69.05(3)°
体積	1230.8(5) Å^3	
Z	2	
密度(計算値)	1.401 g/cm^3	
吸収係数	1.839 mm^{-1}	
F(000)	538	

【０２３４】

表5. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンのデータ収集および構造精密化

データ収集についてのθ範囲	2.56～66.98°	
指数付けの範囲	-9<=h<=9, -11<=k<=11, -20<=l<=20	
収集した反射数	11397	
独立反射数	11397 [R(int) = 0.0458]	
独立反射数のカバレッジ	99.4%	
吸収補正	マルチスキャン	
結晶構造解析技術	直接法	
結晶構造解析プログラム	XT, VERSION 2014/4	
精密化方法	F^2についての完全行列最小二乗法	
精密化プログラム	SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)	
最小化関数	$\Sigma\ w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ/拘束/パラメータ	11397 / 15 / 836	
F^2の適合度	1.048	
最終R指数	9621データ; I>2σ(I)	R1 = 0.0490, wR2 = 0.1223
	全データ	R1 = 0.0612, wR2 = 0.1321
重み付きスキーム	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0770P)^2+0.1692P]$ 式中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
絶対構造パラメータ	0.0(0)	
最大差分、ピークおよびホール	0.354および -0.227 eÅ^{-3}	
平均からのR.M.S.偏差	0.051 eÅ^{-3}	

【０２３５】

【表Ｉ－１】

表 6. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの原子座標および等価等方性原子変位パラメータ(Å^2)
U(eq)を、直交化 U_{ij} テンソル(orthogonalized U_{ij} tensor)の軌跡の 1/3 と定義する。

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C11	0.53120(17)	0.71536(16)	0.92483(8)	0.0322(3)
C12	0.17506(18)	0.28468(16)	0.08423(8)	0.0338(3)
O1	0.4095(5)	0.7004(5)	0.0943(2)	0.0306(9)
O2	0.2520(5)	0.6773(4)	0.8512(2)	0.0243(8)
O4	0.1733(5)	0.3053(5)	0.9138(2)	0.0294(9)
O5	0.8084(5)	0.3203(4)	0.1496(2)	0.0263(8)
O6	0.4837(7)	0.1003(6)	0.6102(3)	0.0521(14)
N1	0.1314(6)	0.6803(5)	0.0857(3)	0.0220(10)
N2	0.0211(7)	0.6677(6)	0.3284(3)	0.0297(11)
N5	0.1984(8)	0.7704(6)	0.6804(3)	0.0385(12)
N6	0.8760(6)	0.3206(5)	0.9145(3)	0.0218(10)
N7	0.9898(7)	0.3361(5)	0.6716(3)	0.0318(11)
N8	0.7582(6)	0.7280(5)	0.6782(3)	0.0271(10)
N9	0.7137(8)	0.8613(6)	0.5505(3)	0.0409(13)
N10	0.6994(7)	0.2281(6)	0.3198(3)	0.0366(12)
F1	0.3380(5)	0.3795(4)	0.7461(2)	0.0422(9)
F2	0.4226(8)	0.6442(6)	0.5016(2)	0.0714(15)
F3	0.7584(7)	0.3363(6)	0.4949(2)	0.0624(13)
F4	0.6074(7)	0.6166(4)	0.2522(2)	0.0565(12)
C1	0.3301(7)	0.6941(6)	0.9703(3)	0.0235(11)
C2	0.3015(7)	0.6925(6)	0.0525(3)	0.0234(11)
C3	0.0017(8)	0.6711(6)	0.0439(3)	0.0240(12)
C4	0.0394(8)	0.6690(6)	0.9660(3)	0.0234(12)
C5	0.2052(7)	0.6783(6)	0.9285(3)	0.0209(11)
C6	0.8262(9)	0.6644(8)	0.0875(4)	0.0294(13)
C7	0.0971(7)	0.6774(6)	0.1687(3)	0.0223(11)
C8	0.0062(8)	0.8088(6)	0.1997(3)	0.0283(12)
C9	0.9683(9)	0.7950(7)	0.2798(4)	0.0325(13)
C10	0.1159(7)	0.5428(6)	0.2965(3)	0.0254(12)
C11	0.1527(7)	0.5437(6)	0.2170(3)	0.0217(11)
C12	0.9544(10)	0.9585(7)	0.1498(4)	0.0402(15)
C13	0.1840(8)	0.4042(7)	0.3514(3)	0.0275(12)
C14	0.1852(9)	0.4088(8)	0.4299(3)	0.0372(15)
C15	0.2469(10)	0.2758(9)	0.4771(4)	0.0473(19)
N3	0.2465(7)	0.2752(6)	0.3229(3)	0.0322(11)

【表Ｉ－２】

N4	0.3125(8)	0.1453(7)	0.4495(3)	0.0464(15)
O3A	0.5322(8)	0.9019(6)	0.3873(4)	0.0395(14)
C16A	0.3178(14)	0.1511(9)	0.3716(5)	0.0287(19)
C17A	0.3882(13)	0.0014(8)	0.3422(4)	0.0324(16)
C18A	0.2302(13)	0.9396(11)	0.3536(8)	0.062(3)
C19A	0.4688(12)	0.0108(8)	0.2587(4)	0.0400(18)
O3B	0.232(7)	0.046(5)	0.272(3)	0.077(12)
C16B	0.250(7)	0.161(6)	0.380(3)	0.023(13)
C17B	0.289(7)	0.013(5)	0.351(3)	0.033(10)
C18B	0.160(10)	0.936(8)	0.395(4)	0.064(17)
C19B	0.492(8)	0.925(9)	0.357(4)	0.06(2)
C20	0.1324(8)	0.6450(7)	0.8074(3)	0.0269(12)
C21	0.2203(8)	0.6407(6)	0.7258(3)	0.0273(12)
C22	0.3147(8)	0.5078(7)	0.6980(3)	0.0308(13)
C23	0.3865(10)	0.5039(8)	0.6222(4)	0.0399(16)
C24	0.3606(10)	0.6374(8)	0.5774(4)	0.0462(17)
C25	0.2701(11)	0.7701(8)	0.6065(4)	0.0463(18)
C26	0.9924(8)	0.3054(6)	0.0346(3)	0.0247(11)
C27	0.0268(8)	0.3098(6)	0.9518(3)	0.0238(12)
C28	0.7072(8)	0.3273(6)	0.9520(3)	0.0252(12)
C29	0.6802(9)	0.3295(7)	0.0302(4)	0.0262(13)
C30	0.8232(8)	0.3199(6)	0.0719(3)	0.0238(12)
C31	0.5633(9)	0.3325(9)	0.9045(4)	0.0362(15)
C32	0.9106(7)	0.3243(6)	0.8307(3)	0.0217(11)
C33	0.0091(8)	0.1938(6)	0.8004(3)	0.0294(13)
C34	0.0448(9)	0.2090(7)	0.7194(4)	0.0348(14)
C35	0.8914(7)	0.4595(6)	0.7034(3)	0.0247(11)
C36	0.8501(7)	0.4584(6)	0.7827(3)	0.0241(11)
C37	0.0790(12)	0.0461(7)	0.8497(4)	0.0454(18)
C38	0.8323(7)	0.5989(6)	0.6482(3)	0.0264(12)
C39	0.8509(9)	0.5982(8)	0.5687(4)	0.0355(14)
C40	0.7904(9)	0.7320(8)	0.5218(3)	0.0422(17)
C41	0.7012(8)	0.8517(7)	0.6279(3)	0.0300(13)
C42	0.6153(9)	0.9994(7)	0.6604(3)	0.0344(14)
C43	0.5182(12)	0.9802(8)	0.7391(4)	0.0464(19)
C44	0.7654(12)	0.0647(9)	0.6620(6)	0.062(2)
C45	0.6279(8)	0.3605(7)	0.1908(4)	0.0314(13)
C46	0.6584(8)	0.3588(7)	0.2735(3)	0.0308(12)
C47	0.6501(9)	0.4861(7)	0.3001(4)	0.0386(15)
C48	0.6826(11)	0.4846(9)	0.3755(4)	0.0476(18)
C49	0.7241(10)	0.3486(9)	0.4207(4)	0.0439(16)
C50	0.7307(10)	0.2237(8)	0.3929(4)	0.0426(16)

【表Ｉ－３】

N11	0.754(5)	0.959(4)	0.896(2)	0.085(10)
C51	0.641(5)	0.985(4)	0.949(2)	0.062(8)
C52	0.521(4)	0.006(3)	0.0100(16)	0.045(6)

【０２３６】

【表Ｊ－１】

表 7. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの結合長(Å)

C11-C1	1.724(5)	C12-C26	1.724(5)
O1-C2	1.235(7)	O2-C5	1.357(6)
O2-C20	1.449(7)	O4-C27	1.232(7)
O5-C30	1.357(7)	O5-C45	1.446(7)
O6-C42	1.429(7)	O6-H60	0.91(9)
N1-C3	1.380(7)	N1-C2	1.412(7)
N1-C7	1.444(7)	N2-C9	1.335(8)
N2-C10	1.353(7)	N5-C21	1.331(8)
N5-C25	1.340(8)	N6-C28	1.376(8)
N6-C27	1.403(7)	N6-C32	1.456(7)
N7-C34	1.329(8)	N7-C35	1.345(7)
N8-C41	1.331(7)	N8-C38	1.351(7)
N9-C41	1.340(7)	N9-C40	1.343(9)
N10-C46	1.336(8)	N10-C50	1.337(8)
F1-C22	1.343(7)	F2-C24	1.348(7)
F3-C49	1.350(8)	F4-C47	1.349(8)
C1-C5	1.378(7)	C1-C2	1.431(7)
C3-C4	1.362(8)	C3-C6	1.491(9)
C4-C5	1.395(8)	C4-H4	0.99(6)
C6-H6A	1.08(9)	C6-H6B	0.97(7)
C6-H6C	0.96(7)	C7-C11	1.378(8)
C7-C8	1.389(8)	C8-C9	1.390(8)
C8-C12	1.506(9)	C9-H9	0.88(7)
C10-C11	1.385(8)	C10-C13	1.481(8)
C11-H11	0.95(6)	C12-H12A	1.06(5)
C12-H12B	1.06(5)	C12-H12C	1.06(5)
C13-N3	1.338(8)	C13-C14	1.393(8)
C14-C15	1.369(9)	C14-H14	0.94(7)
C15-N4	1.342(10)	C15-H15	0.95(8)
N3-C16A	1.335(9)	N3-C16B	1.35(5)
N4-C16B	1.35(5)	N4-C16A	1.357(10)
O3A-C17A	1.431(9)	O3A-H3A	0.82
C16A-C17A	1.521(12)	C17A-C19A	1.513(10)
C17A-C18A	1.536(12)	C18A-H18A	0.96
C18A-H18B	0.96	C18A-H18C	0.96

【表Ｊ－２】

C19A-H19A	0.96	C19A-H19B	0.96
C19A-H19C	0.96	O3B-C17B	1.48 (6)
C16B-C17B	1.53 (7)	C17B-C18B	1.51 (3)
C17B-C19B	1.52 (3)	C18B-H18D	0.96
C18B-H18E	0.96	C18B-H18F	0.96
C19B-H19D	0.96	C19B-H19E	0.96
C19B-H19F	0.96	C20-C21	1.500 (8)
C20-H20A	1.00 (6)	C20-H20B	0.92 (7)
C21-C22	1.379 (8)	C22-C23	1.370 (9)
C23-C24	1.354 (11)	C23-H23	0.82 (8)
C24-C25	1.383 (10)	C25-H25	1.01 (7)
C26-C30	1.362 (8)	C26-C27	1.438 (8)
C28-C29	1.365 (9)	C28-C31	1.486 (8)
C29-C30	1.399 (8)	C29-H29	0.77 (7)
C31-H31A	0.97 (10)	C31-H31B	1.00 (7)
C31-H31C	0.88 (7)	C32-C36	1.382 (8)
C32-C33	1.386 (8)	C33-C34	1.403 (8)
C33-C37	1.495 (8)	C34-H34	0.91 (7)
C35-C36	1.385 (8)	C35-C38	1.481 (8)
C36-H36	0.92 (6)	C37-H37A	0.88 (13)
C37-H37B	1.10 (9)	C37-H37C	0.95 (9)
C38-C39	1.388 (8)	C39-C40	1.370 (9)
C39-H39	0.91 (9)	C40-H40	0.99 (6)
C41-C42	1.532 (8)	C42-C43	1.492 (9)
C42-C44	1.533 (11)	C43-H43A	1.02 (10)
C43-H43B	0.99 (9)	C43-H43C	0.98 (8)
C44-H44A	1.08 (5)	C44-H44B	1.07 (5)
C44-H44C	1.07 (5)	C45-C46	1.507 (8)
C45-H45A	0.94 (6)	C45-H45B	1.02 (6)
C46-C47	1.381 (9)	C47-C48	1.386 (10)
C48-C49	1.367 (11)	C48-H47	0.98 (11)
C49-C50	1.374 (11)	C50-H50	0.98 (10)
N11-C51	1.18 (5)	C51-C52	1.31 (5)
C52-H52A	0.96	C52-H52B	0.96
C52-H52C	0.96		

【０２３７】

【表Ｋ－１】

表 8. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの結合角(°)

C5-O2-C20	117.3(4)	C30-O5-C45	118.6(4)
C42-O6-H6O	108.(5)	C3-N1-C2	124.1(5)
C3-N1-C7	120.0(5)	C2-N1-C7	115.9(4)
C9-N2-C10	116.9(5)	C21-N5-C25	118.7(6)
C28-N6-C27	124.2(5)	C28-N6-C32	121.2(5)
C27-N6-C32	114.6(5)	C34-N7-C35	117.4(5)
C41-N8-C38	116.6(5)	C41-N9-C40	115.9(5)
C46-N10-C50	118.4(6)	C5-C1-C2	122.3(5)
C5-C1-C11	120.8(4)	C2-C1-C11	116.9(4)
O1-C2-N1	119.9(5)	O1-C2-C1	126.1(5)
N1-C2-C1	114.0(5)	C4-C3-N1	119.0(5)
C4-C3-C6	123.6(5)	N1-C3-C6	117.4(5)
C3-C4-C5	120.8(5)	C3-C4-H4	114.(3)
C5-C4-H4	125.(3)	O2-C5-C1	116.3(5)
O2-C5-C4	124.1(5)	C1-C5-C4	119.6(5)
C3-C6-H6A	110.(5)	C3-C6-H6B	109.(4)
H6A-C6-H6B	111.(6)	C3-C6-H6C	110.(4)
H6A-C6-H6C	106.(6)	H6B-C6-H6C	111.(5)
C11-C7-C8	120.2(5)	C11-C7-N1	119.8(5)
C8-C7-N1	120.0(5)	C7-C8-C9	116.3(5)
C7-C8-C12	122.3(5)	C9-C8-C12	121.4(5)
N2-C9-C8	125.1(5)	N2-C9-H9	116.(4)
C8-C9-H9	119.(4)	N2-C10-C11	122.4(5)
N2-C10-C13	116.3(5)	C11-C10-C13	121.3(5)
C7-C11-C10	119.0(5)	C7-C11-H11	121.(3)
C10-C11-H11	120.(3)	C8-C12-H12A	115.(4)
C8-C12-H12B	115.(4)	H12A-C12-H12B	91.(6)
C8-C12-H12C	113.(5)	H12A-C12-H12C	96.(6)
H12B-C12-H12C	121.(7)	N3-C13-C14	121.3(5)
N3-C13-C10	117.8(5)	C14-C13-C10	120.9(6)
C15-C14-C13	117.4(6)	C15-C14-H14	122.(4)
C13-C14-H14	120.(4)	N4-C15-C14	122.1(6)
N4-C15-H15	120.(5)	C14-C15-H15	118.(5)
C16A-N3-C13	117.6(6)	C13-N3-C16B	111.(2)
C15-N4-C16B	110.(2)	C15-N4-C16A	116.7(6)
C17A-O3A-H3A	109.5	N3-C16A-N4	124.4(7)
N3-C16A-C17A	119.6(7)	N4-C16A-C17A	115.5(6)

【表Ｋ－２】

O3A-C17A-C19A	106.6(7)	O3A-C17A-C16A	108.8(6)
C19A-C17A-C16A	112.7(6)	O3A-C17A-C18A	109.0(6)
C19A-C17A-C18A	111.5(8)	C16A-C17A-C18A	108.2(8)
C17A-C18A-H18A	109.5	C17A-C18A-H18B	109.5
H18A-C18A-H18B	109.5	C17A-C18A-H18C	109.5
H18A-C18A-H18C	109.5	H18B-C18A-H18C	109.5
C17A-C19A-H19A	109.5	C17A-C19A-H19B	109.5
H19A-C19A-H19B	109.5	C17A-C19A-H19C	109.5
H19A-C19A-H19C	109.5	H19B-C19A-H19C	109.5
N4-C16B-N3	124.(4)	N4-C16B-C17B	113.(4)
N3-C16B-C17B	114.(4)	O3B-C17B-C18B	102.(5)
O3B-C17B-C19B	114.(5)	C18B-C17B-C19B	115.(5)
O3B-C17B-C16B	108.(4)	C18B-C17B-C16B	110.(4)
C19B-C17B-C16B	107.(5)	C17B-C18B-H18D	109.5
C17B-C18B-H18E	109.5	H18D-C18B-H18E	109.5
C17B-C18B-H18F	109.5	H18D-C18B-H18F	109.5
H18E-C18B-H18F	109.5	C17B-C19B-H19D	109.5
C17B-C19B-H19E	109.5	H19D-C19B-H19E	109.5
C17B-C19B-H19F	109.5	H19D-C19B-H19F	109.5
H19E-C19B-H19F	109.5	O2-C20-C21	106.7(5)
O2-C20-H20A	104.(4)	C21-C20-H20A	110.(3)
O2-C20-H20B	109.(4)	C21-C20-H20B	108.(4)
H20A-C20-H20B	119.(6)	N5-C21-C22	121.3(5)
N5-C21-C20	117.3(5)	C22-C21-C20	121.4(5)
F1-C22-C23	119.1(6)	F1-C22-C21	119.4(5)
C23-C22-C21	121.4(6)	C24-C23-C22	115.9(6)
C24-C23-H23	119.(6)	C22-C23-H23	125.(6)
F2-C24-C23	120.0(6)	F2-C24-C25	117.9(6)
C23-C24-C25	122.1(6)	N5-C25-C24	120.6(6)
N5-C25-H25	118.(4)	C24-C25-H25	121.(4)
C30-C26-C27	121.8(5)	C30-C26-C12	121.5(4)
C27-C26-C12	116.6(4)	O4-C27-N6	120.1(5)
O4-C27-C26	125.4(5)	N6-C27-C26	114.5(5)
C29-C28-N6	118.7(5)	C29-C28-C31	123.6(6)
N6-C28-C31	117.7(6)	C28-C29-C30	120.7(6)
C28-C29-H29	115.(4)	C30-C29-H29	124.(5)
O5-C30-C26	115.6(5)	O5-C30-C29	124.5(5)
C26-C30-C29	119.9(5)	C28-C31-H31A	110.(5)
C28-C31-H31B	116.(4)	H31A-C31-H31B	110.(6)
C28-C31-H31C	113.(4)	H31A-C31-H31C	106.(7)
H31B-C31-H31C	101.(6)	C36-C32-C33	120.9(5)
C36-C32-N6	119.6(5)	C33-C32-N6	119.4(5)

【表Ｋ－３】

C32-C33-C34	115.6(5)	C32-C33-C37	123.1(5)
C34-C33-C37	121.3(6)	N7-C34-C33	125.1(5)
N7-C34-H34	120.(4)	C33-C34-H34	115.(4)
N7-C35-C36	122.6(5)	N7-C35-C38	115.8(5)
C36-C35-C38	121.5(5)	C32-C36-C35	118.4(5)
C32-C36-H36	118.(4)	C35-C36-H36	123.(4)
C33-C37-H37A	115.(8)	C33-C37-H37B	112.(4)
H37A-C37-H37B	96.(9)	C33-C37-H37C	108.(5)
H37A-C37-H37C	121.(9)	H37B-C37-H37C	104.(7)
N8-C38-C39	120.8(5)	N8-C38-C35	117.5(5)
C39-C38-C35	121.7(5)	C40-C39-C38	117.9(6)
C40-C39-H39	119.(5)	C38-C39-H39	119.(5)
N9-C40-C39	122.2(5)	N9-C40-H40	117.(4)
C39-C40-H40	121.(4)	N8-C41-N9	126.6(6)
N8-C41-C42	117.6(5)	N9-C41-C42	115.8(5)
O6-C42-C43	107.8(6)	O6-C42-C41	108.7(5)
C43-C42-C41	111.6(5)	O6-C42-C44	108.7(6)
C43-C42-C44	111.2(7)	C41-C42-C44	108.9(6)
C42-C43-H43A	114.(5)	C42-C43-H43B	111.(5)
H43A-C43-H43B	106.(7)	C42-C43-H43C	112.(5)
H43A-C43-H43C	105.(7)	H43B-C43-H43C	109.(7)
C42-C44-H44A	112.(6)	C42-C44-H44B	109.(5)
H44A-C44-H44B	96.(8)	C42-C44-H44C	102.(5)
H44A-C44-H44C	129.(8)	H44B-C44-H44C	108.(7)
O5-C45-C46	105.2(5)	O5-C45-H45A	111.(4)
C46-C45-H45A	112.(4)	O5-C45-H45B	106.(3)
C46-C45-H45B	113.(3)	H45A-C45-H45B	109.(5)
N10-C46-C47	120.9(5)	N10-C46-C45	117.5(5)
C47-C46-C45	121.6(6)	F4-C47-C46	119.6(6)
F4-C47-C48	118.4(6)	C46-C47-C48	121.9(6)
C49-C48-C47	115.1(7)	C49-C48-H47	122.(6)
C47-C48-H47	123.(6)	F3-C49-C48	119.3(7)
F3-C49-C50	118.9(6)	C48-C49-C50	121.8(6)
N10-C50-C49	121.9(6)	N10-C50-H50	114.(6)
C49-C50-H50	124.(6)	N11-C51-C52	177.(4)
C51-C52-H52A	109.5	C51-C52-H52B	109.5
H52A-C52-H52B	109.5	C51-C52-H52C	109.5
H52A-C52-H52C	109.5	H52B-C52-H52C	109.5

【０２３８】

【表Ｌ－１】

表 9. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの異方性原子変位パラメータ(Å^2)
異方性原子変位因子指数には次の式を使用する: $-2\pi^2[\ h^2\ a^{*2}\ U_{11} + \ldots + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U_{12}\ ]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C11	0.0261(7)	0.0489(8)	0.0216(6)	0.0004(6)	-0.0004(5)	-0.0161(6)
C12	0.0281(7)	0.0487(8)	0.0259(7)	0.0014(6)	-0.0112(5)	-0.0146(6)
O1	0.027(2)	0.046(2)	0.021(2)	-0.0021(17)	-0.0056(16)	-0.0146(18)
O2	0.0239(19)	0.032(2)	0.0157(17)	0.0010(15)	-0.0030(14)	-0.0089(16)
O4	0.021(2)	0.042(2)	0.025(2)	-0.0010(17)	-0.0019(16)	-0.0117(17)
O5	0.026(2)	0.029(2)	0.0204(19)	0.0015(15)	-0.0039(15)	-0.0068(16)
O6	0.059(3)	0.043(3)	0.028(2)	-0.005(2)	-0.019(2)	0.020(2)
N1	0.022(2)	0.024(2)	0.018(2)	0.0003(18)	-0.0030(18)	-0.0063(18)
N2	0.029(3)	0.035(3)	0.022(2)	-0.008(2)	-0.003(2)	-0.005(2)
N5	0.050(3)	0.034(3)	0.024(3)	0.001(2)	-0.003(2)	-0.009(2)
N6	0.020(2)	0.021(2)	0.022(2)	0.0011(18)	-0.0059(18)	-0.0044(18)
N7	0.033(3)	0.029(3)	0.028(3)	-0.007(2)	-0.006(2)	-0.001(2)
N8	0.026(2)	0.031(3)	0.018(2)	-0.0009(19)	-0.0057(18)	-0.0018(19)
N9	0.042(3)	0.041(3)	0.022(3)	0.001(2)	-0.004(2)	0.006(2)
N10	0.038(3)	0.041(3)	0.029(3)	0.001(2)	-0.006(2)	-0.013(2)
F1	0.056(2)	0.0284(19)	0.0333(19)	-0.0005(15)	-0.0032(16)	-0.0058(16)
F2	0.095(4)	0.075(3)	0.0193(19)	-0.0007(19)	0.013(2)	-0.010(3)
F3	0.078(3)	0.095(4)	0.027(2)	-0.011(2)	-0.005(2)	-0.044(3)
F4	0.096(4)	0.035(2)	0.036(2)	-0.0049(17)	0.007(2)	-0.024(2)
C1	0.022(3)	0.025(3)	0.022(3)	0.003(2)	-0.002(2)	-0.008(2)
C2	0.023(3)	0.024(3)	0.022(3)	0.002(2)	-0.003(2)	-0.010(2)
C3	0.022(3)	0.024(3)	0.025(3)	0.001(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
C4	0.024(3)	0.027(3)	0.019(3)	0.004(2)	-0.007(2)	-0.010(2)
C5	0.025(3)	0.018(3)	0.017(3)	0.0015(19)	-0.006(2)	-0.004(2)
C6	0.029(3)	0.039(4)	0.023(3)	-0.004(3)	0.000(3)	-0.016(3)
C7	0.022(3)	0.028(3)	0.017(3)	0.000(2)	-0.003(2)	-0.010(2)
C8	0.027(3)	0.027(3)	0.030(3)	-0.003(2)	-0.006(2)	-0.008(2)
C9	0.036(3)	0.028(3)	0.029(3)	-0.009(3)	-0.005(3)	-0.002(3)
C10	0.023(3)	0.031(3)	0.021(3)	-0.001(2)	-0.003(2)	-0.009(2)
C11	0.021(3)	0.025(3)	0.020(3)	-0.003(2)	-0.002(2)	-0.009(2)
C12	0.052(4)	0.027(3)	0.038(4)	0.002(3)	-0.010(3)	-0.011(3)
C13	0.026(3)	0.034(3)	0.018(3)	0.002(2)	-0.002(2)	-0.008(2)
C14	0.035(3)	0.042(4)	0.021(3)	-0.004(3)	-0.003(2)	0.003(3)
C15	0.045(4)	0.059(5)	0.016(3)	0.002(3)	-0.005(3)	0.005(3)

【表Ｌ－２】

N3	0.040 (3)	0.032 (3)	0.023 (2)	0.004 (2)	−0.008 (2)	−0.011 (2)
N4	0.052 (4)	0.048 (4)	0.023 (3)	0.010 (2)	−0.006 (2)	−0.003 (3)
O3A	0.041 (3)	0.033 (3)	0.030 (3)	0.008 (3)	−0.012 (3)	0.003 (2)
C16A	0.020 (4)	0.036 (4)	0.026 (4)	0.005 (3)	0.000 (4)	−0.008 (4)
C17A	0.029 (4)	0.030 (4)	0.033 (4)	0.011 (3)	−0.012 (4)	−0.009 (3)
C18A	0.038 (5)	0.040 (5)	0.106 (10)	0.009 (5)	−0.019 (6)	−0.015 (4)
C19A	0.059 (5)	0.027 (4)	0.030 (4)	−0.001 (3)	−0.017 (4)	−0.006 (3)
C20	0.030 (3)	0.030 (3)	0.020 (3)	−0.003 (2)	−0.005 (2)	−0.010 (3)
C21	0.026 (3)	0.033 (3)	0.020 (3)	−0.002 (2)	−0.005 (2)	−0.006 (2)
C22	0.033 (3)	0.033 (3)	0.023 (3)	−0.001 (2)	−0.007 (2)	−0.007 (2)
C23	0.044 (4)	0.041 (4)	0.027 (3)	−0.010 (3)	−0.006 (3)	−0.001 (3)
C24	0.050 (4)	0.053 (4)	0.021 (3)	−0.001 (3)	−0.001 (3)	−0.003 (3)
C25	0.062 (5)	0.041 (4)	0.025 (3)	0.005 (3)	0.003 (3)	−0.011 (3)
C26	0.024 (3)	0.024 (3)	0.023 (3)	0.005 (2)	−0.010 (2)	−0.007 (2)
C27	0.026 (3)	0.019 (3)	0.026 (3)	0.001 (2)	−0.007 (2)	−0.007 (2)
C28	0.024 (3)	0.024 (3)	0.025 (3)	0.002 (2)	−0.006 (2)	−0.005 (2)
C29	0.016 (3)	0.029 (3)	0.030 (3)	0.000 (2)	0.000 (2)	−0.007 (2)
C30	0.031 (3)	0.017 (3)	0.020 (3)	0.002 (2)	−0.003 (2)	−0.007 (2)
C31	0.023 (3)	0.053 (4)	0.034 (3)	−0.006 (3)	−0.006 (3)	−0.013 (3)
C32	0.020 (3)	0.026 (3)	0.020 (3)	−0.002 (2)	−0.006 (2)	−0.006 (2)
C33	0.033 (3)	0.023 (3)	0.029 (3)	−0.002 (2)	−0.010 (2)	−0.005 (2)
C34	0.041 (4)	0.028 (3)	0.033 (3)	−0.015 (3)	−0.005 (3)	−0.003 (3)
C35	0.022 (3)	0.030 (3)	0.022 (3)	−0.005 (2)	−0.004 (2)	−0.006 (2)
C36	0.021 (3)	0.023 (3)	0.026 (3)	−0.006 (2)	−0.005 (2)	−0.002 (2)
C37	0.063 (5)	0.021 (3)	0.037 (4)	−0.001 (3)	−0.003 (4)	0.002 (3)
C38	0.021 (3)	0.031 (3)	0.021 (3)	−0.004 (2)	−0.005 (2)	−0.002 (2)
C39	0.034 (3)	0.041 (4)	0.024 (3)	−0.009 (3)	−0.004 (2)	0.000 (3)
C40	0.043 (4)	0.050 (4)	0.016 (3)	−0.001 (3)	−0.004 (3)	0.005 (3)
C41	0.030 (3)	0.030 (3)	0.022 (3)	0.001 (2)	−0.006 (2)	−0.002 (2)
C42	0.039 (4)	0.027 (3)	0.026 (3)	0.006 (2)	−0.013 (3)	0.002 (3)
C43	0.064 (5)	0.029 (4)	0.032 (4)	−0.007 (3)	0.004 (3)	0.001 (3)
C44	0.057 (5)	0.034 (4)	0.089 (7)	−0.003 (4)	−0.013 (5)	−0.008 (3)
C45	0.029 (3)	0.038 (3)	0.026 (3)	−0.001 (3)	0.000 (2)	−0.012 (3)
C46	0.028 (3)	0.036 (3)	0.028 (3)	−0.006 (2)	0.002 (2)	−0.012 (2)
C47	0.046 (4)	0.039 (4)	0.029 (3)	−0.007 (3)	0.009 (3)	−0.017 (3)
C48	0.059 (5)	0.063 (5)	0.032 (4)	−0.020 (3)	0.014 (3)	−0.034 (4)
C49	0.045 (4)	0.068 (5)	0.022 (3)	−0.007 (3)	0.001 (3)	−0.026 (3)
C50	0.045 (4)	0.048 (4)	0.031 (3)	0.001 (3)	−0.008 (3)	−0.013 (3)

【０２３９】

【表Ｍ－１】

表 10. (-)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの水素原子座標および等方性原子変位パラメータ (Å²)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H3A	0.5158	-0.0749	1.4309	0.059
H18A	0.2751	-0.1596	1.3407	0.093
H18B	0.1370	0.0018	1.3206	0.093
H18C	0.1797	-0.0622	1.4068	0.093
H19A	0.5670	0.0497	1.2534	0.06
H19B	0.3758	0.0753	1.2261	0.06
H19C	0.5146	-0.0866	1.2434	0.06
H18D	0.0788	-0.0035	1.4319	0.096
H18E	0.2294	-0.1584	1.4225	0.096
H18F	0.0901	-0.0803	1.3597	0.096
H19D	0.5310	-0.1503	1.3235	0.097
H19E	0.5116	-0.1206	1.4094	0.097
H19F	0.5610	-0.0088	1.3410	0.097
H52A	0.5245	-0.0878	0.0396	0.068
H52B	0.4010	0.0593	-0.0064	0.068
H52C	0.5513	0.0637	0.0415	0.068
H4	-0.062(8)	0.666(6)	0.940(3)	0.017(14)
H6A	-0.263(11)	0.658(9)	1.048(5)	0.06(2)
H6B	-0.147(9)	0.578(7)	1.127(4)	0.028(15)
H6C	-0.238(9)	0.754(7)	1.109(4)	0.031(16)
H60	0.514(11)	1.070(9)	-0.438(5)	0.05(2)
H9	-0.097(9)	0.875(7)	1.301(4)	0.023(15)
H11	0.208(7)	0.452(6)	1.196(3)	0.015(13)
H12A	-0.091(10)	1.051(7)	1.181(4)	0.05(2)
H12B	0.066(8)	0.990(8)	1.121(4)	0.05(2)
H12C	-0.168(9)	0.986(10)	1.123(5)	0.07(2)
H14	0.149(9)	0.501(8)	1.448(4)	0.029(16)
H15	0.253(10)	0.278(8)	1.530(5)	0.05(2)
H20A	0.017(9)	0.733(7)	0.809(3)	0.027(15)
H20B	0.126(9)	0.552(8)	0.827(4)	0.034(18)
H23	0.441(11)	0.428(9)	0.603(5)	0.05(2)
H25	0.255(9)	0.869(7)	0.573(4)	0.030(16)
H29	0.583(9)	0.337(7)	0.049(3)	0.018(16)
H31A	0.605(12)	0.246(10)	-0.122(5)	0.07(3)
H31B	0.517(9)	0.425(8)	-0.133(4)	0.038(18)

【表Ｍ－２】

H31C	0.461 (10)	0.331 (7)	-0.068 (4)	0.030 (17)
H34	1.100 (9)	0.122 (8)	-0.300 (4)	0.036 (18)
H36	0.777 (8)	0.541 (7)	-0.195 (3)	0.020 (14)
H37A	1.130 (17)	-0.030 (14)	-0.176 (7)	0.10 (4)
H37B	1.202 (12)	0.034 (9)	-0.123 (5)	0.06 (2)
H37C	0.990 (12)	0.043 (9)	-0.107 (5)	0.06 (2)
H39	0.860 (12)	0.514 (10)	-0.449 (5)	0.06 (2)
H40	0.811 (8)	0.738 (7)	-0.535 (4)	0.025 (15)
H43A	0.426 (13)	0.927 (11)	-0.258 (5)	0.08 (3)
H43B	0.606 (13)	0.920 (10)	-0.222 (5)	0.07 (3)
H43C	0.447 (11)	1.075 (9)	-0.243 (4)	0.05 (2)
H44A	0.808 (15)	1.111 (13)	-0.395 (4)	0.10 (4)
H44B	0.705 (11)	1.168 (7)	-0.316 (5)	0.07 (3)
H44C	0.849 (11)	0.985 (8)	-0.296 (4)	0.07 (3)
H45A	0.570 (8)	0.293 (7)	0.187 (3)	0.020 (14)
H45B	0.556 (8)	0.464 (7)	0.165 (3)	0.019 (14)
H47	0.682 (15)	0.573 (13)	0.394 (6)	0.10 (4)
H50	0.758 (13)	0.124 (11)	0.424 (6)	0.07 (3)

【０２４０】

（実施例３）

化合物４９ａの溶解度評価

化合物４９ａの溶解度を、その後の結晶形態スクリーニング実験のための溶媒選択を裏付けるために、１２種の溶媒中で評価した。溶解度を、溶解点または１．８ｍＬの最大容量に達するまで、一定量の固体（約１０ｍｇ）に溶媒の少量のアリコートを投入することにより、室温（ＲＴ；約２３℃）で視覚的に推定した。ＲＴで未溶解の固体を含有する試料を、４０℃で１時間加熱し、溶解を視覚的に評価した。化合物４９ａは、ＤＣＭ、ＤＭＳＯ、およびＴＨＦ中で高い溶解度（＞１００ｍｇ／ｍＬ）；ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＡｃ、およびＩＰＡ：水（９：１）中で中程度の溶解度；ならびにＲＴで評価された他の５種の溶媒中で低い溶解度（＜１０ｍｇ／ｍＬ）を呈する。結果を表１１に示す。

【０２４１】

表11－RTおよび40℃での12種の溶媒中の化合物49aの推定溶解度

番号	溶媒(体積/体積)	RTでの溶解度[mg/mL]	40℃での溶解度[mg/mL]
1	ジクロロメタン(DCM)	>420	N/A
2	ジメチルスルホキシド(DMSO)	132-528	N/A
3	テトラヒドロフラン(THF)	146-584	N/A
4	アセトニトリル(MeCN)	60-119	N/A
5	メタノール(MeOH)	59-118	N/A
6	酢酸エチル(EtOAc)	28-69	N/A
7	2-プロパノール:水(9:1)	11-22	N/A
8	トルエン	<9	>9
9	2-プロパノール(IPA)	<6	>6
10	水	<6	<6
11	メチルt-ブチルエーテル(MTBE)	<6	<6
12	イソプロピルエーテル(IPE)	<6	<6

【０２４２】

（実施例４）

化合物４９ａの結晶形態スクリーニング

結晶形態スクリーニング研究は、投入材料の中程度の溶解度に対処し、極性、比誘電率、双極子モーメント、および水素結合供与基／受容基属性の多様なセットを提供する合計４８種のニートおよび二元溶媒系を伴っていた。水和物の形成を調べるために、さまざまな水活量（a_w）[1]を有する含水溶媒も含めた。温度は、４０℃～－２０℃の間の範囲であった。

【０２４３】

スクリーニング研究は、以下の結晶化様式から構成された：

・ＡＰＩスラリーの５～４０℃の間の４日間の温度サイクル熟成（ＴＣ）

・清澄化された飽和溶液を４０～－２０℃で急速冷却、および－２０℃で３日間保持（ＲＣ）

・ＲＴで１４日間かけて清澄化した溶液の緩徐蒸発

１４日後、緩徐蒸発中に固体を生成しなかった溶液からの減圧下での溶媒の急速蒸発（ＥＶ）。

スクリーニング研究の結果の要約を表１２に示す。

【０２４４】

【表Ｎ－１】

表 12 結晶形態スクリーニングの結果

番号	溶媒	TC	RC	EV	水分活性
1	水	形態A			1.00
2	メタノール			形態A	
3	2-メトキシエタノール:イソプロピルエーテル(20:80)	形態A		形態A	
4	1-プロパノール			形態A	
5	ニトロメタン	形態A	形態A	形態A	
6	アセトニトリル	形態A	形態A	形態A	
7	ジメチルスルホキシド:t-ブチルメチルエーテル(20:80)			形態A	
8	アセトン			形態A	
9	2-ブタノン			形態A	
10	ジクロロメタン			形態A	
11	酢酸メチル:ヘプタン(20:80)	形態A			
12	4-メチル-2-ペンタノン	形態A		形態A	
13	クロロホルム				
14	酢酸エチル			形態A	
15	クロロベンゼン:シクロヘキサン(20:80)	形態A			
16	テトラヒドロフラン			形態A	
17	1,4-ジオキサン			形態A	
18	イソプロピルエーテル	形態A			
19	トルエン	形態A		形態A	
20	シクロヘキサン	形態A			
21	ヘプタン	形態A			
22	1-ブタノール	形態			

【表Ｎ－２】

		A			
23	2-プロパノール	形態A		形態A	
24	トリフルオロエタノール:イソプロピルエーテル(20:80)	形態A			
25	炭酸ジメチル	形態A		形態A	
26	t-ブチルメチルエーテル	形態A			
27	酢酸イソプロピル	形態A		形態A	
28	エタノール			形態A	
29	1-メトキシ-2-プロパノール:イソプロピルエーテル(20:80)	形態A			
30	シクロヘキサン				
31	N,N-ジメチルホルムアミド:水(20:80)	形態A			0.95
32	2-メトキシエチルエーテル:ヘプタン(20:80)	形態A			
33	メタノール:水(95:5)	形態A		形態A	0.20
34	アセトニトリル:水(95:5)	形態A			0.94
35	アセトン:水(20:80)	形態A		形態A	0.96
36	テトラヒドロフラン:水(20:80)	形態A		形態A	0.82
37	2-プロパノール水(95:5)	形態A		形態A	0.55
38	メタノール:水(90:10)	形態A	形態A	形態A	0.33
39	アセトニトリル:水(90:10)	形態A		形態A	0.76
40	アセトン:水(90:10)			形態A	0.70
41	テトラヒドロフラン:水(90:10)			形態A	0.83
42	1,4-ジオキサン水(90:10)			形態A	0.70
43	2-プロパノール水(90:10)		形態A	形態A	0.65
44	アセトン:水(80:20)		形態A	形態A	0.77
45	エタノール:水(20:80)	形態A			0.93
46	酢酸エチル:シクロヘキサン(20:80)	形態A			
47	アセトニトリル:イソプロピルエチルエーテル(20:80)	形態			

【表Ｎ－３】

		A			
48	4-メチル-2-ペンタノン:ヘプタン(20:80)	形態A			

【０２４５】

（実施例５）

化合物４９ａ（形態Ａ）の単結晶構造の決定

化合物４９ａの結晶形態を、単結晶Ｘ線回折を使用して、原子の空間配置の絶対立体化学配置に関して特徴付けた。Ｘ線回折による構造決定の詳細な説明は、Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3に提供され、参照により本明細書に組み込まれる。あるいは、結晶格子内の３次元の原子の固有の空間配置は、Ｘ線粉末回折分析によって特徴付けることができる。Ｘ線粉末回折の詳細な説明は、Cullity, B.D. Elements of X-ray Diffraction. Addison-Wesley, (1978) ISBN 0-201-01174-3 Chapter 14)に提供され、参照により本明細書に組み込まれる。ＸＲＰＤデータは、実験的に決定された２θ位置の値、ブラッグ反射とも呼ばれる複数の結晶学的反射の強度値、およびそれらのピーク形状で構成される。ＸＲＰＤデータは、リートベルト精密化の方法によるものを含めて計算的に分析することができる。Ｘ線粉末回折データのリートベルト精密化の詳細な説明は、Pecharsky, Vitalij K.; Zavalij, Peter Y. (2009) Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials (2nd ed.). New York: Springer. ISBN 978-0-387-09579-0. OCLC 314182615に提供され、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２４６】

リートベルト精密化を容易にするために、ＸＲＰＤデータを種々の温度または圧力で収集することができる。２θ値、ｄ間隔、ブラッグ反射、および強度値を含む実験的ＸＲＰＤデータを、Macrae, Clare F., et al. “Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction.” Journal of Applied Crystallography vol. 53, 226-235. 1 Feb. 2020, doi:10.1107/S1600576719014092に記載されているような計算方法を使用して、理想化された純粋な粉末を表す単結晶構造決定から導出されたシミュレートされたＸＲＰＤパターンと比較することができる。

【０２４７】

当業者は、Ｘ線粉末回折パターンが、データ収集で使用される測定条件に依存する測定誤差を伴って得られる場合があることを理解するであろう。Ｘ線粉末回折パターンから得られるピーク形状、強度値、および２θ位置は、使用する機器のタイプ、測定条件、および実行されるコンピューター解析の方法に応じて変動する可能性があることが一般に認められている。２θ値およびそれらの相対強度も変化する場合があり、したがって、強度値の正確な順序は考慮されるべきではないことがさらに理解されるべきである。

【０２４８】

さらに、従来のＸ線粉末回折パターンの回折角度測定値の実験誤差は、典型的には約５％以下である。２θ回折ピークの位置を記述する場合には、測定誤差の範囲の評価を考慮する必要がある。したがって、本発明に記載される結晶形態は、本明細書に開示される添付の図に示されるＸ線粉末回折パターンと完全に同一のＸ線粉末回折パターンを提供する結晶形態に限定されないことが理解されるべきである。添付の図面に開示されたものと実質的に同一のＸ線粉末回折パターンを提供する任意の結晶形態は、本発明の範囲内に入る。Ｘ線回折パターンの実質的な同一性を確認する能力は、当業者の範囲内である。同様に、添付の図面に開示されたものと実質的に同一の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および／または熱重量分析（ＴＧＡ）を提供する任意の結晶形態は、本発明の範囲内に入ることが理解されるべきである。これらのパターンの実質的な同一性を確認する能力は、当業者の範囲内である。

化合物４９ａの結晶形態Ａは無水であり、種々の有機溶媒および有機／水溶媒系を利用して、実施例４に記載の結晶化条件から得た。

【０２４９】

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）ディフラクトグラムは、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ Ｐｒｏ回折計で、Ｎｉフィルターを通したＣｕ Ｋα（４５ｋＶ／４０ｍＡ）放射線およびステップサイズ０．０２°２ΘおよびＸ’ｃｅｌｅｒａｔｏｒ（商標）ＲＴＭＳ（Ｒｅａｌ Ｔｉｍｅ Ｍｕｌｔｉ－Ｓｔｒｉｐ）検出器を使用して取得した。入射ビーム側の構成：固定発散スリット（０．２５°）、０．０４ｒａｄソーラースリット、散乱

防止スリット（０．２５°）、および１０mmビームマスク。回折ビーム側の構成：固定発散スリット（０．２５°）および０．０４ｒａｄソーラースリット。試料を、ゼロバックグラウンドのＳｉウェーハ上に平らに取り付けた。

化合物４９ａの結晶形態Ａのシミュレートされ**ＸＲＰＤ**データからの結果と比較した有意なブラッグ反射の値、それらの２θ位置およびｄ間隔値を表１３に示し、ＸＲＰＤスペクトルを図４に示す。

【０２５０】

表 13:実験およびシミュレートされた XRPD データ

実験XRPDデータ		シミュレートされたXRPDデータ				
		ブラッグ反射				
２シータ(°)	d(Å)	h	k	l	２シータ(°)	d 間隔値(Å)
5.21	16.946	0	0	1	5.20	17.2385
9.78	9.0362	0	1	0	9.80	8.99183
10.27	8.6059	0	1	1	10.26	8.48713
13.00	6.8073	0	1	2	13.16	6.92863
15.34	5.7705	0	1	-2	15.22	5.81934
15.51	5.7099	0	0	3	15.41	5.74618
16.92	5.2351	0	1	3	17.07	5.33869
17.92	4.9473	1	1	-2	17.91	4.94901
18.86	4.7017	1	-1	1	18.85	4.70444
19.60	4.5254	0	2	1	19.66	4.58616
20.57	4.3147	1	-1	-2	20.65	4.30016
21.01	4.2259	0	2	2	20.92	4.24356
23.60	3.7675	0	2	-2	23.58	3.77065
24.29	3.6608	0	1	-4	24.13	3.65807
25.92	3.4341	2	2	2	25.70	3.46431
29.05	3.0712	1	-2	2	29.19	3.0598
29.48	3.0275	0	3	1	29.48	3.02715

【０２５１】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）は、４０ｍＬ／分のN_2パージ下でオートサンプラーおよび冷蔵冷却システムを備えたＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００示差走査熱量計で行った。ＤＳＣサーモグラムは、圧着Ａｌパンで１５℃／分にて取得した。

熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムは、ＰｔまたはＡｌパンにおいて１５℃／分にて４０ｍＬ／分のN_2パージ下で、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５００熱重量分析計を用いて得た。

【０２５２】

ＤＳＣ分析は、化合物４９ａの結晶形態Ａが、１８７．９２℃で融解／ラセミ化事象、続いて１９５．８℃で再結晶化事象、および最後に２５３．５℃で鋭い吸熱（ラセミ体の融解）を呈することを示す。ＴＧＡにより、２５～２５６℃の間でわずかな質量損失（０．７％）が観察される。ＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムを図５に示す。

フーリエ変換赤外分光法（ＦＴ－ＩＲ）：重要なＩＲ活性領域の位置およびそれらの官能基の割り当てを示す、化合物４９ａの形態ＡのＦＴ－ＩＲからの特性スペクトル吸光度データを表１４に示す。重要なＩＲ活性領域の位置を示すＦＴ－ＩＲ吸光度プロットを図６に示す。

【０２５３】

表14:FT-IR吸光度データ

波数(cm-1)	官能基割当て
3486	-OH伸縮
3072	C-H(芳香族)伸縮
2982	C-H (CH3)伸縮
1656	C=O伸縮
1605	C=N伸縮
1592	C=N伸縮
1571	C=C伸縮
1546	C=N伸縮
1525	C=C伸縮
1476	C-H (CH2)変角
1457	CH2はさみ
1429	C-H (CH3)変角
1385	C-H (gemジメチル)変角
1380	-O-H変角
1350	C-N(ピリドン)伸縮
1296	C-F伸縮
1237	C-O (コンジュゲート、アルキルエーテル)伸縮
1214	C-H(芳香族)変角
1184	C-O(3級アルコール)伸縮
1130	C-F伸縮
1103	C-H(芳香族)変角
1051	C-F伸縮
1044	C-F伸縮
1005	C-H(芳香族)変角
978	C-H(芳香族)変角
964	C-H(芳香族)変角
860	C-H(芳香族)変角
840	C-H(芳香族)変角
810	C-H(芳香族)変角
793	C-H(芳香族)変角
781	C-H(芳香族)変角
755	C-Cl伸縮
741	C-H(芳香族)変角
703	C-H(芳香族)変角
669	N-C=O変角

【０２５４】

（実施例６）

化合物４９ａの純粋相のスケールアップ

化合物４９ａの純粋な結晶形態Ａを生成するためのスケールアップ手順を開発した。

化合物４９ａ（４．９２７ｇ）を、ＭｅＯＨ／５％水（４０ｍＬ）と合わせ、４０～５℃の間で撹拌しながら温度サイクルを４日間行った。アリコートをサンプリングし、濾過により単離し、３０分間空気乾燥し、ＤＳＣにより分析すると、ラセミ体の存在が示された。

【０２５５】

約０．５ｍＬを２ｍＬバイアルに移し、６０℃に加熱し、０．２μｍシリンジフィルターに通して濾過し、濾液を５℃に冷却した。固体は観察されなかった。撹拌しながら水（６０μＬ）を滴加すると、固体が観察された。固体を遠心分離による濾過によって単離し、空気乾燥し、ＤＳＣにより分析すると、ラセミ体が存在しないことが示された。ＭｅＯＨ／５％水（２０ｍＬ）を加え、スラリーを３０分間撹拌しながら６０℃に加熱した。スラリーを０．２μｍシリンジフィルターで濾過してきれいなボトルに入れ、ＲＴまで自然冷却し、水（６ｍＬ）を５００μＬのアリコートで加えて、濾液が濁ったままにした。濾液に種晶添加し、ＲＴで３０分間撹拌した。スラリーのアリコートをサンプリングし、濾過し、１５分間空気乾燥し、ＤＳＣで分析すると、ラセミ体が存在しないことが示された。ワットマン＃１濾紙を使用してスラリーを濾過により単離し、母液をリサイクルしてスラリーボトルを洗浄し、フィルターに加えた。ケーキを１時間空気乾燥し、５０℃の真空オーブンでゆっくりとN_2を流しながら１６時間乾燥させた。収率：３．２１０ｇ（６５％）。

ＤＳＣ分析は、化合物４９ａの結晶形態Ａが１９２．６℃で単一の融解事象を呈することを示している。ＤＳＣ分析ではラセミ体は観察されなかった。ＴＧＡにより、２５～２００℃の間でわずかな質量損失（＜０．１％）が観察される。ＤＳＣおよびＴＧＡサーモグラムを図７に示す。

【０２５６】

（実施例７）

化合物４９ａの数キロスケールの結晶化

化合物４９ａの純粋な結晶形態Ａを生成するための数キロスケールの結晶化手順を開発した。

化合物４９ａ（１．０当量）およびイソプロピルアルコール（１９容量）を２５～３５℃で反応器に仕込した。次に、均質溶液になるように撹拌しながら、反応塊を７２～７７℃に加熱した。反応塊を１～２時間維持した。反応塊を７２～７７℃で濾過した。反応塊を５５～５８℃に冷却し、フォームＡの化合物４９ａ（０．００５Ｔｗ／ｗ）を種晶材料として加えた。温度を７０～７５℃に上げ、１～２時間撹拌した。反応塊の温度を５７～６０℃に調整する。５５～５８℃で３～４時間撹拌する。反応塊を２５～３０℃に冷却する。１２～１５時間撹拌した。反応塊を２～３時間かけて７．５～１２．５℃に冷却し、４～５時間撹拌した。固体を濾過し、ＩＰＡ（２容量）で洗浄した。試料がＨＰＬＣによるキラル純度、個々の不純物含有量、および総不純物に適合するまで、材料を５０～５５℃で乾燥させて、化合物４９ａの形態Ａをオフホワイト色の固体として得た。乾燥試料を、ＸＲＰＤおよびＤＳＣプロファイルのために送った。最終生成物は、カールフィッシャー滴定によって水分含有量をサンプリングした。３バッチの結果を表１５に示す。

【０２５７】

表15

バッチ	化合物49aの投入(Kg)	化合物49aの形態Aの投入(Kg)	収率	HPLC純度
1	3.5 Kg	2.96 Kg	84.6% w/w	100.0%
2	2.0 Kg	1.73 Kg	86.5% w/w	99.8%
3	2.4 Kg	2.038 Kg	85% w/w	99.49%

【０２５８】

生物学的評価

生物学的評価の略語のリスト

ｐ３８　　ストレス刺激に反応するマイトジェン活性化プロテインキナーゼのクラス

ＭＡＰ　　マイトジェン活性化プロテインキナーゼ

ＭＫ２　　ＭＡＰＫＡＰＫ２としても知られている。ＭＡＰキナーゼ活性化プロテインキナーゼ２を指す
ＰＲＡＫ　　ｐ３８調節／活性化キナーゼ
ＧＳＴ　　グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ
Ｈｓｐ２７　　熱ショックタンパク質２７
ＢＳＡ　　ウシ血清アルブミン
ＤＴＴ　　ジチオスレイトール
ＡＴＰ　　アデノシン三リン酸
IC_{50}　　プロセスを半分阻害するために必要な薬物の量
EC_{50}　　指定された曝露時間後にベースラインと最大値の中間の応答を誘発する薬物の濃度
ＴＮＦ　　腫瘍壊死因子
ＩＬ　　インターロイキン
ＪＮＫ　　ｃ－Ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ
ＲＰＭＩ　　ロズウェルパーク記念研究所培地。細胞および組織培養用の培地
ＨＷＢ　　ヒト全血
ＤＭＥＭ　　ダルベッコ改変イーグル培地。ビタミンおよび栄養素が豊富な細胞培養。
ＦＢＳ　　ウシ胎児血清
ＲＡＳＦ　　関節リウマチ滑膜線維芽細胞
Ｔｉｎｙ－ＴＩＭ　胃および小腸１区画のＴＮＯ胃腸モデル
ＨＫＷ　　ハウスキーパーウエーブ（Ｈｏｕｓｅ　Ｋｅｅｐｅｒ　Ｗａｖｅ）
ＴＭＩＳ　　試験材料情報シート
ＢＡｍａｘ　　最大生物学的利用可能性
Ｔｍａｘ　　ＢＡｍａｘが記録される時間間隔

【０２５９】

（実施例８）

動的胃腸モデルｔｉｎｙ－ＴＩＭを通過する際の経口剤形からの化合物４９ａの形態Ａの放出および生物学的利用可能性

胃および小腸の動的コンピューター制御モデル（ｔｉｎｙ－ＴＩＭ）を経過中の絶食および摂食状態条件下で、製剤化された５０ｍｇ含量錠剤（１２．５質量％の化合物４９ａの結晶形態Ａ、７１質量％のケイ化微結晶セルロース、１０質量％のマンニトール、５質量％のクロスポビドン、０．７５質量％の親水性ヒュームドシリカ、および０．７５質量％のステアリン酸マグネシウムからなる）の放出、溶解度、および吸収の利用可能性（生物学的利用可能性）を比較する研究を行った。これらの実験から得られた知見は、両方の条件下での生物学的利用可能性プロファイルに関する製剤の特徴付けに役立つ。

【０２６０】

試験システム：研究は、胃および小腸のＴＮＯ動的マルチ区画ｉｎ　ｖｉｔｒｏシステム（ｔｉｎｙ－ＴＩＭ）で行った。ｔｉｎｙ－ＴＩＭシステムは、胃区画と１つの小腸区画で構成されている（図８）。この区画は、管腔材料を囲む柔軟なシリコン内壁を備えた２つのガラスユニットで構成されている。内壁と外壁の間の空間は、水で満たされている。粥状液の蠕動混合は、柔軟な内壁の交互におこる圧縮と弛緩の結果である。区画は、連続的に開閉する蠕動弁ポンプによって接続されており、粥状液が時間の経過とともに区画を通過できるようになっている。このようにして、経口剤形／ＡＰＩは、ｔｉｎｙ－ＴＩＭの胃および小腸の局所的に変化する生理学的に関連する条件にさらされる。ｔｉｎｙ－ＴＩＭシステムは、管腔内ｐＨ、酵素活性、胆汁塩濃度、蠕動運動、および内容物の胃腸通過を模倣する。胃腸シミュレーションの設定値は、特定のコンピュータープログラムによって制御および監視される。放出され溶解した薬物分子は、小腸区画に接続された半透膜ユニットによって腸内腔から除去される。これにより、いわゆる生体到達可能な割合、すなわち小腸吸収に利用可能な薬物の割合の評価が可能になる。

【０２６１】

絶食状態条件のシミュレーションのために、コップ一杯の水（２４０ｍＬ）をｔｉｎｙ－ＴＩＭシステムに投与した。摂食状態条件のシミュレーションでは、ＦＤＡが臨床研究で推奨する高脂肪食（ＨＦＭ）を使用した。この食事には、約５０エネルギー％の脂肪、２０エネルギー％のタンパク質、および３０エネルギー％の炭水化物が含まれている。食事は、卵、ベーコン、トーストブレッド、ジャガイモ、牛乳、バター、およびマーガリンで構成されている。食事を、１つのバッチとして準備し、１５０ｇの部分に分割し、≦－１８°Ｃで保存した。ｔｉｎｙ－ＴＩＭ実行ごとに、食事の一部を使用した。

【０２６２】

ｔｉｎｙ－ＴＩＭでの実験は、絶食状態と摂食状態のヒトについて説明したように、胃腸管の平均的な生理学的条件のシミュレーションの下で行った。これらの条件には、特に、胃内容排出およびｐＨ低下の動態、腸通過時間、ハウスキーパーウエーブ、胃および腸のｐＨ値（表１６）、ならびに分泌産物の組成物および活性が含まれていた。消化された可溶性（低分子）化合物は、特別な膜システムを介してモデルの腸区画から連続的に除去された。各実験を行う前に、分泌液（例えば、酵素を含む胃液、電解質、胆汁、膵液）を新たに調製し、ｐＨ電極を較正し、半透膜（中空繊維）ユニットを取り付けた。ハウスキーパーウエーブ（ＨＫＷ）を、６０分後（絶食状態）および１８０分後（摂食状態）に、残留物質を胃区画から腸区画に移すことによってシミュレートした。

【０２６３】

表16 健康な若年成人の平均的な胃腸の生理的状態を表す、tiny-TIMにおいてシミュレートされたパラメータ(HFM=高脂肪食)

Tiny-TIM	摂食状態(HFM)	絶食状態
胃区画tiny-TIM		
摂取量(合計)	300 g	270 g
食事(HFM)	150 g	-
水および人工唾液	140 g	240 g
胃開始液	10 g	30 g
胃内容物排出T 1/2	80分	20分
ハウスキーパーウエーブ	180分	60分
胃pH	180分で6.5～1.7	30分で3.0～1.8
小腸区画tiny-TIM		
小腸区画pH	6.5	6.5
実験時間	6時間	5時間

【０２６４】

半透膜ユニット（Ｆｒｅｓｅｎｉｕｓ　ｐｌａｓｍａＦｌｕｘ（登録商標）Ｐ１ｄｒｙ）を介して腸管腔から放出され、溶解／可溶化された薬物分子を濾過することにより、いわゆる生体到達可能な割合、すなわち小腸吸収に利用可能な薬物の割合の評価が可能になる。これらの試料の分析により、経時的な生物学的利用可能性プロファイルが生成された。腸区画からの濾液画分を、３０分間隔で収集した（０～３０、３０～６０、６０～９０、９０～１２０、１２０～１５０、１５０～１８０、１８０～２１０、２１０～２４０、２４０～２７０、２７０～３００、３００～３３０、および３３０～３６０分）。時間ごとの収集量を測定し、サブ試料を採取し、Ｍｉｌｌｉ－ｑ水中の５０％アセトニトリルで即座に希釈し、分析まで遮光して２～１０°Ｃで保存した。

腸区画からの管腔試料を収集して、化合物４９ａの結晶形態Ａの濃度を決定した。これらの試料を、３０分ごとに収集した（３０、６０、９０、１２０、１５０、１８０、２１０、２４０、２７０、３００、３３０[1]および３６０[1]分）。腸区画からの管腔試料を収

集して、化合物４９ａの結晶形態Ａの濃度を決定した。これらの試料を、３０分ごとに収集した（３０、６０、９０、１２０、１５０、１８０、２１０、２４０、２７０、３００、３３０および３６０分）。

実験の完了時に、胃および腸区画の残留物を別々に収集した。剤形の残りもまた、別々に収集した。各区画を、Ｍｉｌｌｉ－ｑ水中の５０％アセトニトリルで２回すすいだ。このすすぎ液を同じ区画の残留物試料と一緒にプールし、体積を測定し、分析まで遮光して２～１０°Ｃで保存した。

試料中の回収されたＡＰＩの絶対量は、試料中の分析された濃度に収集された体積を乗じることによって計算する（等式１）。

$A\ (mg) = C_{sample}\ (\mu g/ml) \cdot 10^{-3} \cdot V_{sample}\ (ml)$ （１）

ＡＰＩの回収率は、空腸および回腸の濾液画分、回腸流出物、ならびに胃、十二指腸、空腸および回腸区画の残留物およびすすぎ画分において回収された医薬品のすべての量の合計によって決定される。総回収率は、％添加量として表される（等式２）。

【０２６５】

【数１】

$$回収率(\%) = \frac{\sum A_{filtrate}(mg) + \sum A_{effluent}(mg) + \sum A_{residues}(mg)}{A_{added}(mg)} \cdot 100\% \quad (2)$$

filtrate：濾液画分；effluent：流出分；residues：残留分；added：投入分

生物学的利用可能性（％摂取率）は、濾液から回収されたＡＰＩの量を摂取のパーセンテージとして表すことによって計算する（等式３）。

【０２６６】

【数２】

$$生体到達度(\%投入) = \frac{\sum A_{filtrate}(mg)}{A_{added}(mg)} \cdot 100\% \quad (3)$$

filtrate：濾液画分；added：投入分

反復実行の結果を、平均±ＳＤとして提示する。ＳＤについては、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ ＥｘｃｅｌでＳＴＤＥＶＰ関数を使用した（等式４）。

【０２６７】

【数３】

$$Stdevp = \sqrt{\frac{\sum (x-\bar{x})^2}{n}} \quad (4)$$

試験生成物（ＴＰ、化合物４９ａの結晶形態Ａ）を、可能な食物効果を同定するために、絶食状態および摂食状態の両方の条件下で、５０ｍｇで反復して試験した。摂取のパーセンテージ（％摂取率）として表される個々の値を、表１７および１８に提示する。第２相で行った４つのｔｉｎｙ－ＴＩＭ実行すべてで、回収率は摂取量の９７．８～１０３．７％の範囲であった（表１７および１８）。

【０２６８】

表 17

摂取のパーセンテージ		TP#,50mg,絶食		TP#,50mg,摂食	
	時間(分)	実行 1	実行 2	実行 1	実行 2
腸濾液	0-30	10.4	9.03	6.15	9.37
	30-60	15.3	13.9	8.29	7.04
	60-90	19.6	18.3	18.1	16.4
	90-120	11.7	11.7	19.6	19.6
	120-150	9.00	9.28	16.3	15.7
	150-180	6.11	6.16	11.8	12.6
	180-210	5.06	5.36	11.7	11.1
	210-240	3.04	3.36	4.98	5.33
	240-270	2.56	2.69	3.68	4.11
	270-300	1.35	1.78	2.42	2.70
	300-330			1.52	1.79
	330-360			0.89	1.02
総腸濾液		83.9	81.5	99.5	97.8
総管腔試料		1.44	1.50	1.17	1.21
残留物	胃	1.45	2.47	0.84	1.31
	腸	12.4	12.4	2.20	2.76
総残留物		13.8	14.9	3.04	4.07
回収率		99.2	97.8	103.7	103.1

【０２６９】

表 18

腸管腔濃度 (μg/mL)	TP#,50mg,絶食		TP#,50mg,摂食	
	実行 1	実行 2	実行 1	実行 2
30 分	124	115	24.3	21.6
60 分	118	119	77.2	59.2
90 分	84.0	119	54.1	74.6
120 分	57.2	52.6	77.4	75.6
150 分	39.3	34.2	62.9	65.4
180 分	23.6	22.2	38.4	39.7
210 分	13.1	14.0	21.8	25.4
240 分	9.57	11.4	13.0	17.0
270 分	6.34	7.44	9.56	10.4
300 分	5.01	5.17	5.96	6.70
330 分			3.70	4.26
360 分			2.40	3.05

回収率の差を補正するために、特に明記しない限り、以下に記載の結果を回収のパーセンテージとして表す。

【０２７０】

平均小腸の（Ｐ）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの生物学的利用可能性は、絶食状態条件下で８４．０±０．７％の回収率、摂食状態条件下で９５．４±０．５％の回収率であった（表１９）。摂食状態条件下での化合物４９ａの結晶形態Ａの生物学的利用可能性の増加は、小さな正の食物効果を示す。摂取のパーセンテージ（％摂取率）および腸区画内の管腔濃度として表されるこれらの実験の個々の結果を、表１７および１８に提示する。各試験生成物の回収のパーセンテージ（％回収率）として表された値を、図９および１０に示す。

【０２７１】

表19:実行されたすべてのtiny-TIM実行の総(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン、管腔試料、残留値(%回収率)、および回収率(%摂取率)(平均±stdevpが提示される)

第2相結果(%回収率)	絶食状態	摂食状態
生物学的利用可能性	84.0 ± 0.7	95.4 ± 0.5
管腔試料	1.49 ± 0.04	1.15 ± 0.02
総残留物	14.5 ± 0.6	3.44 ± 0.51
回収率(%摂取率)	98.5 ± 0.7	103.4 ± 0.3

【０２７２】

最高レベルの（Ｐ）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの生物学的利用可能性（ＢＡｍａｘ）は、絶食状態で６０～９０分の間に収集された試料において、および摂食状態条件で９０～１２０分の間に収集された試料において観察された（図１０および表２０）。平均T_{max}時間間隔での個々のＢＡ$_{max}$値は以下のとおりであった：絶食状態での実行では１８．７および１９．７％の回収率であり、摂食状態での実行では１８．９および１９．１％の回収率であった。これは、摂食状態条件下で試験した場合にT_{max}がシフトしたにもかかわらず、絶食状態条件および摂食状態条件下でＢＡ$_{max}$値が同様のままであることを意味する。

【０２７３】

表20:第2相tiny-TIM実行のT_{max}およびBA_{max}値(BA_{max}値については、平均±stdevpが提示される)

第2相 T_{max}および BA_{max}	絶食状態	摂食状態
T_{max}(分)	60-90	90-120
BA_{max} (%回収率)	19.2 ± 0.5	19.0 ± 0.1

ｔｉｎｙ－ＴＩＭ実験中の（Ｐ）－３－クロロ－４－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）メトキシ）－２’－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－４－イル）－５’，６－ジメチル－２Ｈ－［１，４’－ビピリジン］－２－オンの腸濃度へのインサイトを得るために、腸区画からの管腔試料を上に示した異なる時点で収集した。これらの試料の結果は、総管腔ＡＰＩ濃度へのスナップショットインサイトを提供し、図１１に提示されている。予想通り、絶食状態の総管腔濃度は、実験の最初の６０分間で最高になり、これは絶食状態の２０分の胃内容排出半減期に対応する。摂食状態の場合、胃内容排出半減期は８０分であり、したがって摂食状態条件のより遅い胃内容排出に対応する管腔濃度プロファイルが生成される。

【０２７４】

（実施例９）

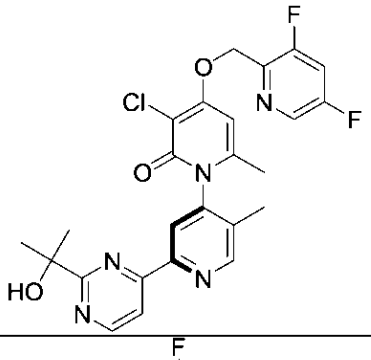
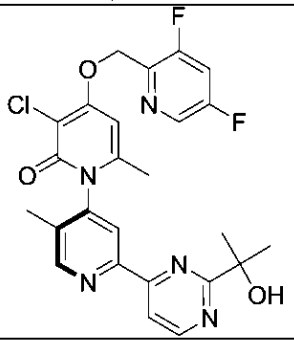
ｐ３８阻害効力およびｐ３８／ＭＫ２基質選択性

この研究では、ｐ３８経路を阻害する際の本発明化合物の効力を評価した。ｐ３８はリ

ン酸化を介してＭＫ２およびＰＲＡＫを活性化し、ＭＫ２およびＰＲＡＫの両方ともＨｓｐ２７と相互作用して、炎症を増加させ、ショックを管理する能力を低下させる。この研究では、ＭＫ２およびＰＲＡＫの活性化を半分阻害するために必要な本発明の化合物の量を測定した。これは、本発明の化合物が炎症反応を低下させるのを助けるのにどれほど有効であるかの測定であり、自己免疫状態、リンパ腫、および関節リウマチを含む多くの疾患の処置に役立つ。化合物の新規のＭＫ２基質選択的阻害機序は、ＨＳＰ－２７由来ペプチド基質のｐ３８／ＭＫ２対ｐ３８／ＰＲＡＫ誘導リン酸化の遮断における阻害剤の効力を比較する酵素アッセイで評価した。活性化ホスホ－ｐ３８αを阻害する化合物の能力は、ｐ３８α／ＭＫ２およびｐ３８α／ＰＲＡＫカスケードアッセイフォーマットを使用して評価した。ｐ３８αのキナーゼ活性を、ＧＳＴ－ＭＫ２またはＧＳＴ－ＰＲＡＫをリン酸化する能力によって決定した。ｐ３８αによるＭＫ２またはＰＲＡＫの活性化は、蛍光標識されたＭＫ２／ＰＲＡＫ特異的ペプチド基質であるＨｓｐ２７ペプチド（ＦＩＴＣ－ＫＫＫＡＬＳＲＱＬＳＶＡＡ）のリン酸化を測定することによって定量化した。Ｈｓｐ２７ペプチドのリン酸化は、ＩＭＡＰ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ　ＣＡ）を使用して定量化した。キナーゼ反応は、３８４ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、７８１２８０）内で、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ２、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、０．０１％ＢＳＡ、１ｍＭ　ＤＴＴ、および２％ＤＭＳＯにおいて実行した。阻害剤濃度は０．０２～３０，０００ｎＭの間で変化したが、Ｈｓｐ２７ペプチド基質およびＭｇＡＴＰは、それぞれ、１μＭおよび１０μＭで一定に保たれた。カスケード反応における非リン酸化１ｎＭＧＳＴ－ＭＫ２との反応のために、活性化ｐ３８αを最終濃度が３０ｐＭになるように加えた。ｐ３８α／ＰＲＡＫカスケードの場合、非活性化ＧＳＴ－ＰＲＡＫを１０ｎＭで一定に保ち、ｐ３８αを最終濃度が２００ｐＭになるように加えた。キナーゼ反応物を室温でインキュベートし、１２０分後にＩＭＡＰ結合溶液を加えることによりクエンチした。これらの条件下では、基質Ｈｓｐ２７ペプチドのおよそ２０％がリン酸化された。Ｈｓｐ２７ペプチドおよびＭｇＡＴＰの添加によって反応が開始されたプレインキュベーション実験を除いて、活性化ｐ３８αの添加によって反応が開始された。ｐ３８αと阻害剤またはｐ３８αと非活性化ＧＳＴ－ＭＫ２もしくは非活性化ＧＳＴ－ＰＲＡＫおよび阻害剤とのプレインキュベーションは、ＡＴＰとＨｓｐ２７ペプチドを加えて触媒作用を開始する２４０分前に、室温で２倍の最終アッセイ濃度で行った。ｐ３８α化合物阻害効力を、ｐ３８α／ＭＫ２カスケードアッセイからの用量反応IC_{50}値またはＫｉ値から定量化し、一方、基質選択性を、ｐ３８α／ＰＲＡＫ　IC_{50}値：ｐ３８α／ＭＫ２　IC_{50}値の比として計算した。このアッセイで評価された、上記の化合物は、自己免疫疾患およびリンパ腫などのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。

化合物を、上記のアッセイに従って試験して、以下に記載されているIC_{50}値が得られた。

【０２７５】

化合物	構造式	p38/MK2 IC_{50}（μM）	p38/PRAK IC_{50}（μM）	選択比
化合物49a		0.021	8.1	385x
化合物49b		3.48	12.5	3.6

【０２７６】

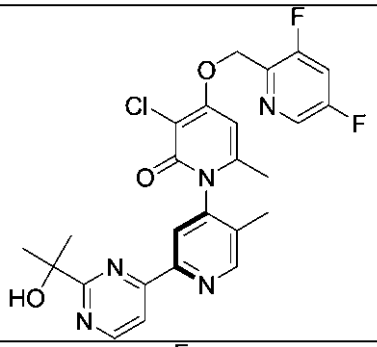
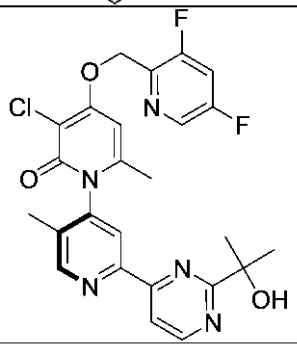
（実施例１０）

ヒト単球におけるサイトカイン調節

ｐ３８経路は、ＴＮＦα、ＩＬ－１β、およびＩＬ－６を含む多くの炎症誘発性サイトカインの生合成に重要であることが示されている。したがって、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ経路の阻害は、炎症誘発性サイトカインの生合成を減少させることによって炎症反応を低下させる。この研究では、ＴＮＦα、ＩＬ－６、およびＩＬ－１β（炎症誘発性サイトカイン）の生合成を半分阻害するのに必要な本発明の化合物の量を示している。これは、自己免疫状態、リンパ腫、および関節リウマチを含む多くの疾患の処置に役立つ効果である、炎症の軽減に役立つ本発明の化合物の有効性を反映している。サイトカイン産生を遮断するｐ３８阻害剤の効力および有効性の評価を、ヒトＵ９３７細胞株を使用して実行した。Ｕ９３７ヒト前単球細胞株を、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（American Type Culture Collection）（Rockville、ＭＤ）から入手した。これらの細胞は、Ｂｕｒｎｅｔｔｅ（Burnette et al, (2009). SD0006: a potent, selective and orally available inhibitor of p38 MAP Kinase, Pharmacology 84(1):42-60）によって記載されているように、単球／マクロファージ表現型に分化した。分化したＵ９３７細胞（ヒト末梢血単核細胞（ｈＰＢＭＣ））を９６ウェル組織培養プレートの完全培地中（２００，０００細胞／ウェル）に播種した。２４時間後、細胞を化合物の存在下または非存在下で６０分間前処理し、ＬＰＳ（０．１μｇ／ｍＬ）で４時間刺激した。次いで、ＥＬＩＳＡによるＴＮＦα、ＩＬ－６またはＩＬ－１βレベルの決定のために培養培地を収集した。サイトカイン濃度は、４パラメーターロジスティックモデルを使用して組換えタンパク質の標準曲線から外挿し、最適な最小二乗フィットまで繰り返した後にIC_{50}を求めた。このアッセイで評価された、上記の化合物は、リンパ腫または炎症などのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。

化合物を、上記のアッセイに従って試験して、以下に記載されているIC_{50}値が得られた。

【０２７７】

化合物	構造式	hPBMC TNFα IC_{50} (μM)	hPBMC IL-1β IC_{50} (μM)	hPBMC IL-6 IC_{50} (μM)
化合物 49a		0.004	0.012	0.145
化合物 49b		>10,000	>10,000	>10,000

【０２７８】

（実施例１１）

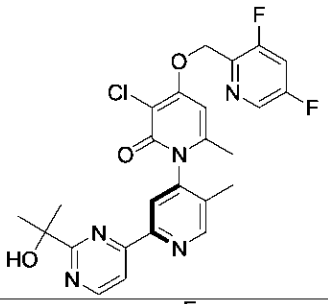
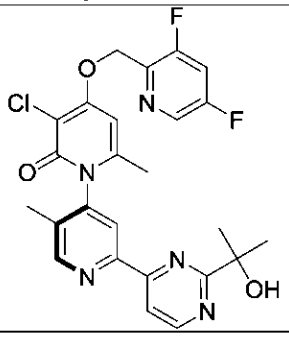
ヒト単球におけるリンタンパク質分析

この研究は、ＪＮＫ経路の阻害における本発明の化合物の有効性および選択性を示す。ＪＮＫ経路は、炎症性サイトカインの産生を促進することにより、炎症を増加させる。この経路を阻害すると炎症が抑えられるため、自己免疫状態、リンパ腫、関節リウマチなどの多くの疾患が処置される。古典的なｐ３８阻害剤は、ｐ３８の下流基質のリン酸化を遮断する一方で、ＪＮＫなどの並行経路の活性を高める。ｐ３８およびＪＮＫ経路の調節に対するさまざまなクラスのｐ３８阻害剤の影響の評価は、２つの経路のそれぞれにホスホ－ＨＳＰ２７およびホスホ－ＪＮＫを使用して実行した。リンタンパク質レベルに影響を与えるｐ３８阻害剤の効力および有効性の評価を、ヒトＵ９３７細胞株を使用して実行した。Ｕ９３７ヒト前単球細胞株を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ、ＭＤ）から入手した。これらの細胞は、Ｂｕｒｎｅｔｔｅ（Burnette et al, (2009). SD0006: a potent, selective and orally available inhibitor of p38 MAP Kinase, Pharmacology 84(1):42-60)によって記載されているように、単球／マクロファージ表現型に分化した。懸濁細胞（Ｔ７５ｃｍ^{2}組織培養フラスコ内で１ミリリットル当たり約５０万個）を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）と抗生物質を含有するＲＰＭＩで増殖させた。１日目に、ホルボール１２－ミリステート１３－アセテート（ＰＭＡ、２０ｎｇ／ｍＬ）を培養フラスコに加え、細胞を３７℃／５％CO_2で一晩インキュベートした。２日目に細胞を遠心分離し、ＰＭＡを含まない新鮮な培地に再懸濁することにより細胞を洗浄した。３日目に付着細胞を回収し、遠心分離し、１ミリリットル当たり１００万個の密度で新鮮な培地に再懸濁した。次いで、ＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞を９６ウェル平底組織培養プレート（１００ｍＬ／ウェル）の各ウェルに分配し、１００，０００細胞／ウェルを回復させ、一晩インキュベートした。アッセイ当日、新鮮な培地（５０ｍＬ／ウェル）をプレートに加え、続いて化合物（２

５ｍＬ／ウェル、濃度応答）を加え１時間おいた。細胞を、１００ｍＬの最終アッセイ体積でＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）により刺激した。３０分後、完全溶解緩衝液（５０ｍＬ／ウェルのＭＳＤ　Ｔｒｉｓ溶解緩衝液、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤を補充）を加え、プレートをシェーカー上に４℃にて３０分間置いた後、－２０℃で凍結保存した。細胞溶解物（２５ｍＬ／ウェル）を解凍し、アッセイプレートからＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ検出プレートに移して、ホスホ－Ｈｓｐ２７／総Ｈｓｐ２７またはホスホ－ＪＮＫ／総ＪＮＫを測定した。

化合物を、上記のアッセイに従って試験して、以下に記載されているＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$値が得られた。

【０２７９】

化合物	構造式	pHSP27/総HSP27 IC_{50} (nM)	pJNK/総JNK EC_{50} (nM)	選択比
化合物49a		1.15x	117x	102x
化合物49b				

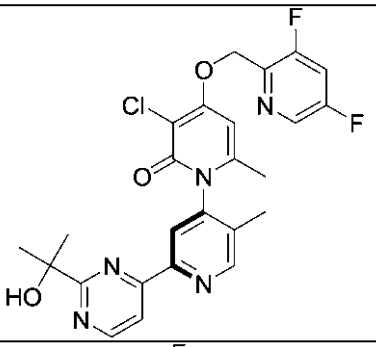
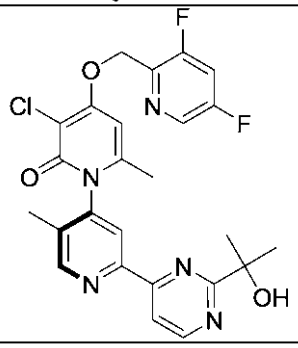
【０２８０】

（実施例１２）

ヒト全血からのエンドトキシン誘発性サイトカイン産生：ヒト全血（ＨＷＢ；２５～４５ｍＬ）を、ＮＳＡＩＤを含まないドナーから、ヘパリンナトリウム（１０ｍＬ、１５８ＵＳＰ単位）を含有するバキュテイナー収集チューブに収集し、プールして穏やかに振盪した後、９６ウェル丸底組織培養プレート（１８０ｍＬ／ウェル）の各ウェルに分配した。化合物（１０ｍＬ／ウェル、濃度応答）を加え、使い捨て９６ポリプロピレンピンツールを使用して１５～２０秒間穏やかに混合した後、プレートを３７℃／５％CO_2で１時間インキュベートした。ＨＷＢを、２００ｍＬの最終アッセイ体積でＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）により刺激した。３時間後、プレートを２４０×ｇで５分間スピンさせて赤血球をペレット化した。血漿を別の９６ウェル丸底プレートに注意深く移し、アッセイ培地（１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）＋抗生物質を含有するＤＭＥＭ）で２倍に希釈した。最後に、希釈した血漿（２５ｍＬ／ウェル）をＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ検出プレートに移し、ＩＬ－１、ＩＬ－６、またはＴＮＦαを測定した。

化合物を、上記のアッセイに従って試験して、以下に記載されているＩＣ$_{50}$およびＥＣ$_{50}$値が得られた。

【０２８１】

化合物	構造式	HWB TNFα IC_{50} (μM)	HWB IL-1β IC_{50} (μM)	HWB IL-6 IC_{50} (μM)
化合物49a		0.013	0.006	0.035
化合物49b				

【０２８２】

（実施例１３）

Ａ５４９細胞におけるＩＬ－１誘発性ＩＬ－６産生の測定

付着したＡ５４９細胞（Ｔ７５ｃｍ^{2}組織培養フラスコ当たり約５００万個）を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）と抗生物質を含有するＦ－１２Ｋ培地中で増殖させた。細胞をトリプシン処理し、洗浄し、１ミリリットル当たり３０万個で再懸濁した。次いで、Ａ５４９細胞を９６ウェル平底組織培養プレート（１００ｍＬ／ウェル）の各ウェルに分配し、３０，０００細胞／ウェルを回復させ、一晩インキュベートした。アッセイ当日、新鮮な培地（５０ｍＬ／ウェル）をプレートに加え、続いて化合物（２５ｍＬ／ウェル、濃度応答）を加え１時間おいた。細胞を、１００ｍＬの最終アッセイ体積でＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）により刺激した。３時間後、培養培地（２５ｍＬ／ウェル）をアッセイプレートからＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅカスタムコーティング検出プレートに移し、ＩＬ－６レベルを測定した。検出プレートを４℃で一晩インキュベートした後、激しく振盪しながら室温で１時間、スルホタグ付き抗体カクテル（２５ｍＬ／ウェル）を加えた。読み取り用緩衝液（１５０ｍＬ／ウェル、ｄH_2Oで４倍希釈したＭＳＤ　４ｘ読み取り用緩衝液）を加え、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ６０００を使用してプレートを読み取った。検出プレートが電気刺激を受けると、読み取り用緩衝液内の共反応物が電気化学反応を促進し、光の形態でエネルギーを放出する。このシグナルを、内部ＣＣＤカメラによって捕捉し、定量化した。Ａ５４９細胞の生存率は、ＭＴＴアッセイを使用して決定した。細胞をＬＰＳとともに３時間インキュベートし、培養培地を収集した後、アッセイプレートを裏返し、穏やかに叩いて残留液体を除去した。ＭＴＴ（アッセイ培地で調製した１ｍｇ／ｍＬ溶液）を加え（１００ｍＬ／ウェル）、プレートを３７℃／５％CO_2インキュベーターに３時間戻した。プレートを再び裏返して液体を除去し、一晩乾燥させた。得られたホルマザン結晶を可溶化するためにイソプロパノール（１００ｍＬ／ウェル）を加え、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ分光光度計を使用してプレートを５７０ｎｍ／６５０ｎｍで読み取った。

【０２８３】
（実施例１４）
関節リウマチ滑膜線維芽細胞（ＲＡＳＦ）におけるＩＬ－１β誘発性プロスタグランジン産生
関節リウマチ滑膜線維芽細胞（ＲＡＳＦ）は、人工膝関節置換術を受けていた女性ＲＡ患者の炎症を起こした滑膜に由来する。滑膜組織を隣接する軟骨から切り離し、コラゲナーゼで単一細胞に分散させた。細胞を増殖させ、細胞バンク化させた。ＲＡＳＦ細胞を、上記のＢｕｒｎｅｔｔｅによって記載されたようにさらに培養した。ＲＡＳＦ細胞を完全増殖培地中の９６ウェル組織培養プレート（５ｘ１０^{4}細胞／ウェル）に播種した。２４時間後、培地を、１％ＦＢＳを含有する新鮮な増殖培地と交換した。細胞を、段階濃度（３０，０００～０．０１ｎＭ）の化合物またはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）ビヒクル対照で１時間処理し、１ｎｇ／ｍＬ　ＩＬ－１β（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）により３７℃にて１８～２０時間刺激し、馴化培地を収集した。培養培地中のＰＧＥ$_{2}$レベルを、ＥＬＩＳＡ（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ、ＭＩ）によって定量化した。このアッセイで評価された、上記の化合物は、リンパ腫または関節リウマチなどのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。
【０２８４】
（実施例１５）
ＨＵＶＥＣ細胞における基質選択性
ｐ３８／ＭＫ２の選択的阻害を伴う生化学的特徴付けステップから化合物が同定された場合、化合物を次に細胞ベースアッセイにうつし、酵素の細胞への移行可能性を検証した。これらのアッセイは、ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）を利用して、別のｐ３８の下流基質であるＭＳＫに関連付けられた組織因子（ＴＦ）の産生を維持しつつ、Ｈｓｐ２７リン酸化（ｐ３８／ＭＫ２活性化のバイオマーカー）の阻害を実証する。９６ウェル形式で、付着したＨＵＶＥＣ（５継代以下）を、参照としての非選択的ｐ３８阻害剤、または対照用のビヒクルを含む段階希釈化合物で１時間処理した。次に、Ｈｓｐ２７リン酸化のために、細胞を、５００ｐｇ／ｍＬ　ＩＬ－１βで０．５時間刺激し、培地を除去し、細胞を溶解し、溶解物中のホスホ－Ｈｓｐ２７を酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）により定量化した。ＴＦ放出についての手順は、ＩＬ－１β刺激が５時間続くことを除いて、同様のＥＬＩＳＡベースのアッセイ（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ、Ｓｔａｎｆｏｒｄ、ＣＴ）であった。ＴＦ阻害ＩＣ$_{50}$：ＨＳＰ２７リン酸化阻害ＩＣ$_{50}$の比を、これらの細胞における基質選択指数として定義した。このアッセイで評価された上記の化合物は、リンパ腫または自己炎症性疾患などのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。
【０２８５】
（実施例１６）
イヌＢ細胞増殖調節
ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤は、イヌＢ細胞の増殖および生存を固有に阻害することが示されている。イヌＢ細胞に対するこの選択的効果は、米国で＞４０，０００匹のコンパニオンアニマルに影響を与える致命的な疾患であるイヌのＢ細胞リンパ腫の治療上の処置に利用することができる。Ｂ細胞増殖に対するｐ３８阻害剤の影響の定量化は、Ｂ細胞リンパ腫における有効性の細胞指標である。このアッセイで評価された、上記の化合物は、リンパ腫などのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。これらのアッセイは、Ｓｅｖｅｎｔｈ　Ｗａｖｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓと協力してＳａｉｎｔ　Ｌｏｕｉｓ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによって承認されたプロトコルで得られたビーグル犬の脾臓を利用している。白血球を、Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ１０７７による遠心分離によって脾細胞から単離した。増殖への影響を評価するために、白血球を９６ウェ

ルプレートで４８時間、ビヒクルまたは試験化合物の存在下で培養した。ＴＬＲ４刺激用のＬＰＳ、スタフィロコッカス・アウレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）Ｂ細胞マイトジェン、またはコンカナバリン－ＡＴ細胞マイトジェンにより細胞を刺激し、ＢＲＤＵ取り込みＥＬＩＳＡ（Ｒｏｃｈｅ、Ｍａｎｎｈｅｉｍ、Ｇｅｒｍａｎｙ）で増殖を定量化した。アポトーシス実験では、白血球を９６ウェルポリプロピレンＵ底プレートにプレーティングし、アクチノマイシンＤまたはシクロヘキシミドの非存在下または存在下（アポトーシス率を高める必要がある場合）で、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ阻害剤またはスタウロスポリン（陽性対照として）により最長２４時間処理した。アポトーシスは、カスパーゼ－Ｇｌｏ３／７発光アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ）を使用して決定した。両方のアッセイで、逓増濃度の阻害剤とのインキュベーション後に生成された値を、阻害剤を含まない陰性対照と比較した。

【０２８６】

（実施例１７）

ラットにおけるＬＰＳ誘発性ＴＮＦα産生

ラットは、経口投与の１８時間前に絶食させ、実験を通じて水を自由に摂取させた。各処置群は、５匹の動物で構成されている。化合物は、０．５％のメチルセルロース（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）、０．０２５％のＴｗｅｅｎ２０（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）からなるビヒクル中の懸濁液として調製した。化合物またはビヒクルを、１ｍＬの体積で強制経口によって投与した。実験ごとに２つのビヒクル群を使用して、実験内の変動性を制御した。ＬＰＳ（大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）血清型０１１１：Ｂ４、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を、０．５ｍＬ滅菌生理食塩水（ＢａｘｔｅｒＨｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ、ＩＬ）中１ｍｇ／ｋｇの用量で化合物静脈内注射の４時間後に投与した。ＬＰＳ注射の９０分後、最大のＴＮＦαおよびＩＬ－１β産生に対応する時点で、血液を心臓穿刺によって血清分離チューブに収集した。凝固後、血清を回収し、－２０℃で保存し、ＩＬ－１βおよびＴＮＦαレベルをＥＬＩＳＡで定量した（上記Ｂｕｒｎｅｔｔｅ）。このアッセイで評価された、上記の化合物は、リンパ腫または炎症などのｐ３８　ＭＡＰキナーゼ媒介性疾患の処置において治療上の利益を提供することが期待される。

【０２８７】

開示の実施形態

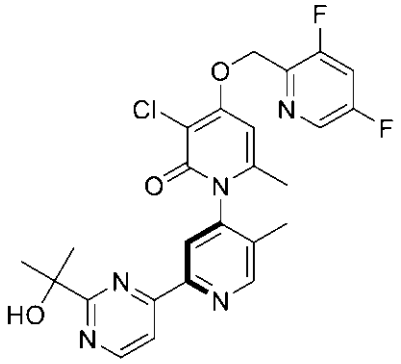
本明細書では好ましい実施形態を示し、詳細に説明してきたが、当業者には、本発明の精神から逸脱することなく、種々の修正、追加、置換などを行うことができることが明らかであろう。したがって、これらは、特許請求の範囲で定義される本発明の範囲内にあると考えられる。

本発明は、以下の非限定的な実施形態も提供する。

実施形態１は、化合物４９ａ：

【０２８８】

【化４７】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

の結晶形態である。

【０２８９】

実施形態２は、化合物４９ａが遊離塩基である、実施形態１の結晶形態である。

実施形態３は、化合物４９ａの結晶形態が形態Ａである、実施形態１および２のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態４は、形態Ａが、約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態３の結晶形態である。

実施形態５は、結晶形態Ａが、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態３の結晶形態である。

【０２９０】

実施形態６は、形態Ａが、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態３の結晶形態である。

【０２９１】

実施形態７は、形態Ａが、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態３の結晶形態である。

実施形態８は、形態Ａが、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする、実施形態３の結晶形態である。

実施形態９は、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、実施形態１～８のいずれか１つの結晶形態である。

【０２９２】

実施形態１０は、約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、実施形態１～８のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態１１は、化合物４９ａの対応するＭ異性体を実質的に含まない、実施形態１～８のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態１２は、化合物４９ａが約９５％以上の化学的純度を有する、実施形態１～１１のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態１３は、化合物４９ａの結晶形態が、約２０ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、実施形態１～１２のいずれか１つの結晶形態である。

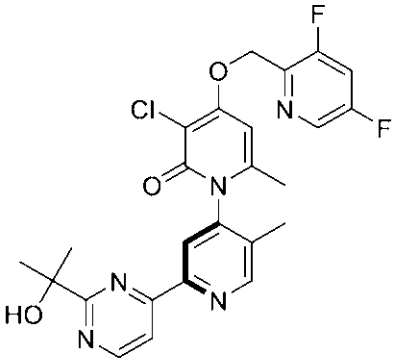
実施形態１４は、化合物４９ａの結晶形態が、約０．２５ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、実施形態１～１２のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態１５は、化合物４９ａの結晶形態が他の固体形態を実質的に含まない、実施形態１～１２のいずれか１つの結晶形態である。

実施形態１６は、化合物４９ａ：

【０２９３】

【化４８】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

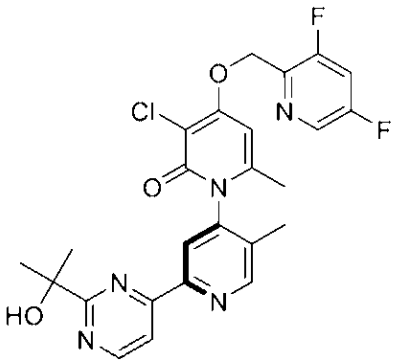
化合物49a

の結晶形態、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。

実施形態１７は、化合物４９ａ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基、および化合物４９ｂ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基：

【０２９４】

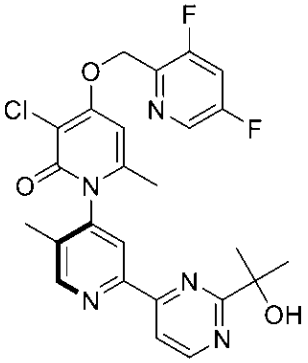
【化４９】



(P)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49a

...



(M)-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン

化合物49b

（ここで、化合物４９ａ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基の、化合物４９ｂ、またはその薬学的に許容される塩、またはその遊離塩基に対するモル比は、約４：１である）
および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。

【０２９５】

実施形態１８は、化合物４９ａが遊離塩基である、実施形態１６および１７のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態１９は、化合物４９ａの結晶形態が形態Ａである、実施形態１６～１８のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態２０は、形態Ａが、約９．７８の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１９の医薬組成物である。

【０２９６】

実施形態２１は、形態Ａが、約９．７８および約１５．５１の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１９の医薬組成物である。

実施形態２２は、形態Ａが、約９．７８、約１５．５１、約１９．６、および約２５．９２の、２θ（±０．２）角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１９の医薬組成物である。

【０２９７】

実施形態２３は、形態Ａが、約９．７８、約１５．３４、約１５．５１、約１９．６、約２０．５７、約２１．０１、約２５．９２、約２９．０５、および約２９．４８の、２θ角度単位で表されるピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１９の医薬組成物である。

【０２９８】

実施形態２４は、形態Ａが、約１８８℃の開始温度での初期吸熱融解事象、その後の約１９６℃での発熱再結晶化事象、および約２５４°Ｃでの最終的な鋭い吸熱融解事象を含むＤＳＣプロットを特徴とする、実施形態１９の医薬組成物である。

実施形態２５は、約２０ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、実施形態１６～２４のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態２６は、約０．２５ｍｏｌ％以下の化合物４９ａの対応するＭ異性体をさらに含む、実施形態１６～２４のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態２７は、化合物４９ａの対応するＭ異性体を実質的に含まない、実施形態１６～２４のいずれか１つの医薬組成物である。

【０２９９】

実施形態２８は、化合物４９ａが約９５％以上の化学的純度を有する、実施形態１６～２７のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態２９は、化合物４９ａの結晶形態が、約２０ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、実施形態１６～２８のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態３０は、化合物４９ａの結晶形態が、約０．２５ｍｏｌ％以下の他の固体形態を含有する、実施形態１６～２８のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態３１は、化合物４９ａの結晶形態が他の固体形態を実質的に含まない、実施形態１６～２８のいずれか１つの医薬組成物である。

【０３００】

実施形態３２は、治療有効量が約１０ｍｇ～約３００ｍｇである、実施形態１６～３１のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態３３は、治療有効量が約５０ｍｇである、実施形態３２の医薬組成物である。

実施形態３４は、医薬組成物が経口医薬組成物である、実施形態１６～３１のいずれか１つの医薬組成物である。

実施形態３５は、実施形態１～３２のいずれか１つの医薬組成物を含む錠剤である。

【図面】

【図１】

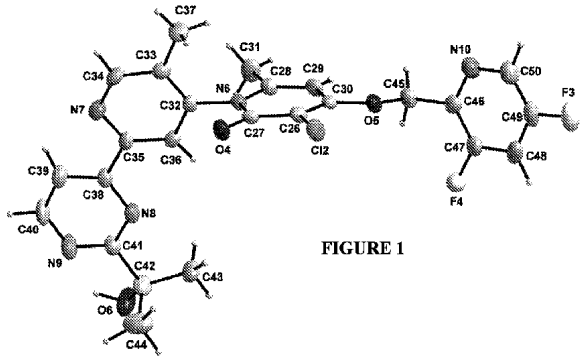


FIGURE 1

【図２】

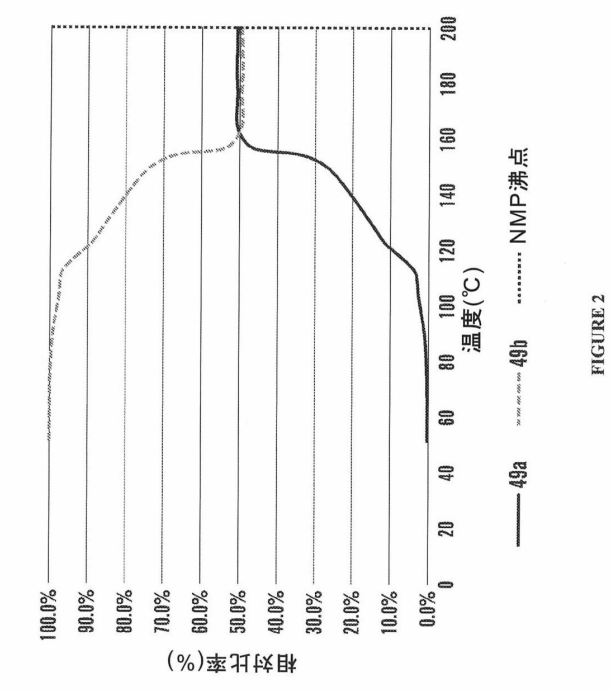


FIGURE 2

【図３】

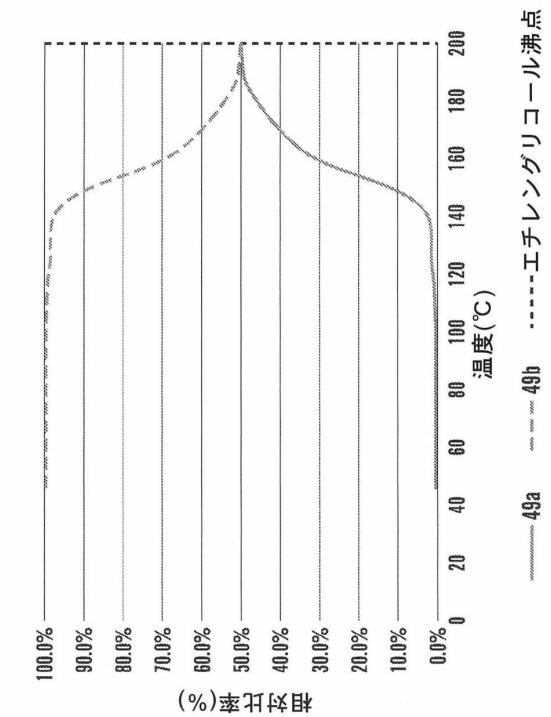


FIGURE 3

【図４】

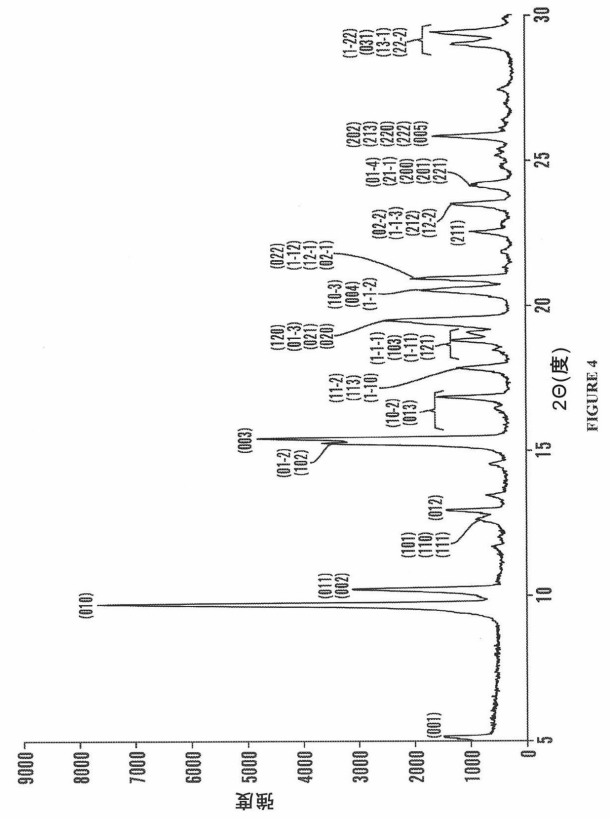


FIGURE 4

【図５】

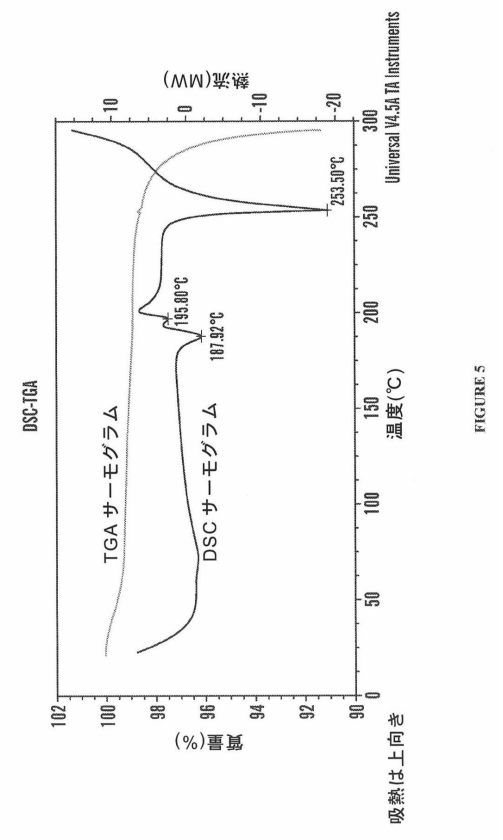


FIGURE 5

【図６】

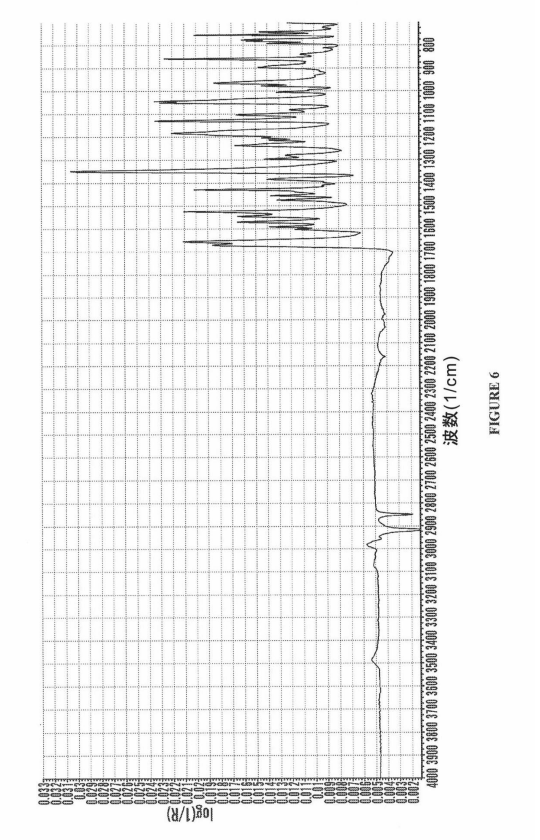


FIGURE 6

【図７】

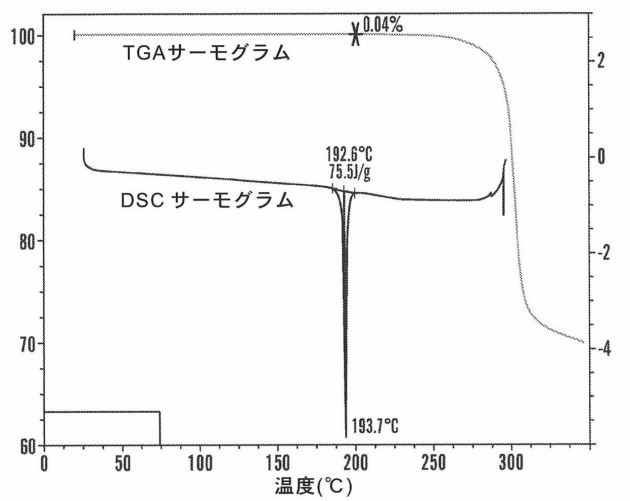
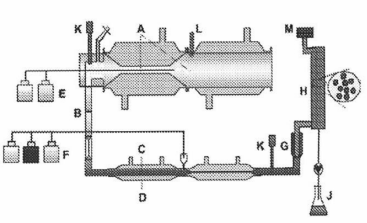


FIGURE 7

【図８】



Tiny-TIMシステム
A:胃画分
B:幽門弁
C:腸内容物(粥状液(chime))
D:小腸画分
E:唾液および胃液分泌
F:腸分泌
G:事前濾過
H:半透膜ユニット
J:濾過(生体到達可能な画分)
K:pH電極
L:圧力センサー
M:レベルセンサー

FIGURE 8

【図９】

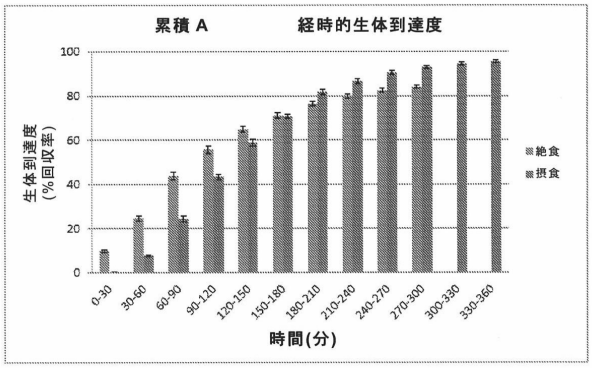


FIGURE 9

【図１０】

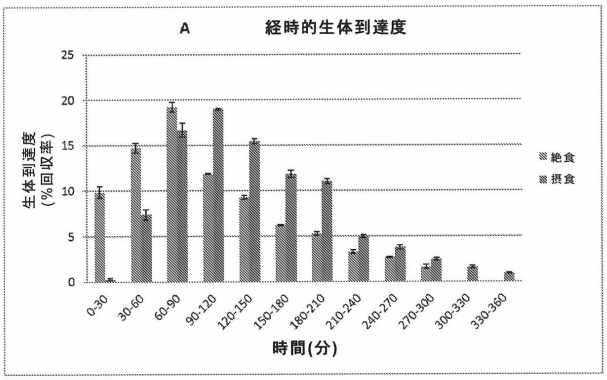


FIGURE 10

【図１１】

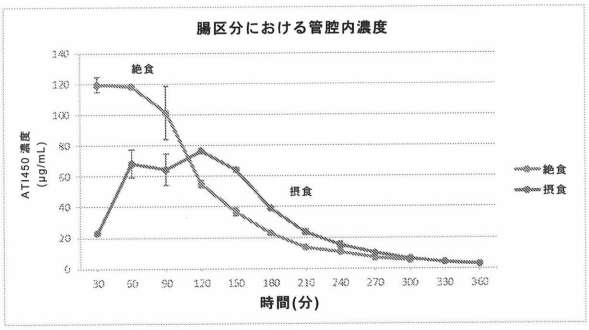


FIGURE 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/24316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/444; A61K 31/506; A01N 43/54 (2021.01)
CPC - C07D 401/14; A61K 45/06; A61P 5/14

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- A	US 2015/0352092 A1 (CONFLUENCE LIFE SCIENCES, INC) 10 December 2015 (10.12.2015); para [0057], [0193], [0195]-[0198]	1-2, 16-17 --- 3-8, 18-23
A	US 2011/0082155 A1 (Murugan et al.) 07 April 2011 (07.04.2011); entire document	1-8, 16-23
A	US 2012/0142709 A1 (Selness et al.) 07 June 2012 (07.06.2012); entire document	1-8, 16-23
A	Wang et al. "Selective inhibition of the p38alpha MAPK-MK2 axis inhibits inflammatory cues including inflammasome priming signals" Journal of Experimental Medicine. 16 March 2018 (16.03.2018) vol 215, pg. 1315-1325; entire document	1-8, 16-23
P, X	WO 2021/022186 A1 (ACLARIS THERAPEUTICS, INC.) 04 February 2021 (04.02.2021); entire document	1-8, 16-23

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July 2021	AUG 13 2021
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. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/24316

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.:
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:

3. ☒ Claims Nos.: 9-15, 24-34
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:
(see supplemental page)

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 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.:
1-8 and 16-23

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/24316

--continued from Box No. III--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-8 and 16-23, directed to a crystalline form of Compound 49a.

Group II: Claims 35-65, directed to a method for isolating a compound of Formula (P)-Ia by interconverting a compound of Formula (M)-Ib.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of a crystalline form of Compound 49a, which is not required by any other invention of Group II.

Group II includes the technical feature of a method for isolating a compound of Formula (P)-Ia by interconverting a compound of Formula (M)-Ib, which is not required by any other invention of Group I.

Common technical features:

The inventions of Groups I and II share the technical feature of Compound 49a.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2015/0352092 A1 to CONFLUENCE LIFE SCIENCES, INC (hereinafter Confluence). Confluence discloses Compound 49a (para [0057]).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups Ior II. The inventions of Group I and II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 9-15, 24-34 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Note: Claims 36-65 are improperly dependent as they further define the method of claim 35; for the purpose of this ISR, claims 36-65 are assumed to depend on claim 35.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
		Ａ６１Ｐ	11/00		

(32)優先日　令和2年5月1日(2020.5.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/022,298
(32)優先日　令和2年5月8日(2020.5.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/022,301
(32)優先日　令和2年5月8日(2020.5.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/024,160
(32)優先日　令和2年5月13日(2020.5.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/053,903
(32)優先日　令和2年7月20日(2020.7.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/076,689
(32)優先日　令和2年9月10日(2020.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/126,173
(32)優先日　令和2年12月16日(2020.12.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/128,523
(32)優先日　令和2年12月21日(2020.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/136,080
(32)優先日　令和3年1月11日(2021.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/136,967
(32)優先日　令和3年1月13日(2021.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/138,672
(32)優先日　令和3年1月18日(2021.1.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/140,116
(32)優先日 令和3年1月21日(2021.1.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/149,230
(32)優先日 令和3年2月13日(2021.2.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(74)代理人 100111501
弁理士 滝澤 敏雄
(72)発明者 デクレシェンツォ ゲイリー エイ
アメリカ合衆国 ミズーリ州 ５４１５２ パークヴィル ウェストウッド コート ６１３５
(72)発明者 スプリンガー ジョン ロバート
アメリカ合衆国 ミズーリ州 ６３３８５ ウェンツビル ウィロー パーク ドライブ ２０３
(72)発明者 ホッカーマン スーザン ランディス
アメリカ合衆国 ミズーリ州 ６３１２２ カークウッド パール アベニュー ６３６

Ｆターム（参考） 4C063 AA05 BB01 CC29 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 GA07 GA08 GA15 MA01 MA04
MA35 MA52 NA14 ZA08 ZA21 ZA45 ZA59 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15
ZB21 ZB26 ZB27 ZC21 ZC35