

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7584553号
(P7584553)

(45)発行日 令和6年11月15日(2024.11.15)

(24)登録日 令和6年11月7日(2024.11.7)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 20 外国語出願 (全153頁)

(21)出願番号	特願2023-48083(P2023-48083)	(73)特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(62)分割の表示	特願2022-25894(P2022-25894)の 分割	(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
原出願日	平成29年7月18日(2017.7.18)	(72)発明者	リ , ジャリアン 中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス , チャンシュー , チャンシュー エコノ ミック ディベロップメント ゾーン , リ バーサイド インダストリアル パーク , トリアン ロード ナンバー 1 8 , スー ヂョウ ノバルティス ファーマ テクノ 最終頁に続く
(65)公開番号	特開2023-89012(P2023-89012A)		
(43)公開日	令和5年6月27日(2023.6.27)		
審査請求日	令和5年4月21日(2023.4.21)		
(31)優先権主張番号	62/364,620		
(32)優先日	平成28年7月20日(2016.7.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 アミノピリジン誘導体およびそれらの選択的ALK-2阻害剤としての使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシピリクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミドの薬学的に許容可能な塩である化合物であって、前記薬学的に許容可能な塩が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩、臭化水素酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩、硫酸水素塩、ショウノウスルホン酸塩、カブリリン酸塩、塩化物塩、塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、グルセブト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタタン酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、水素リン酸塩、二水素リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩からなる群から選択される、前記化合物。

【請求項2】

下記図17:

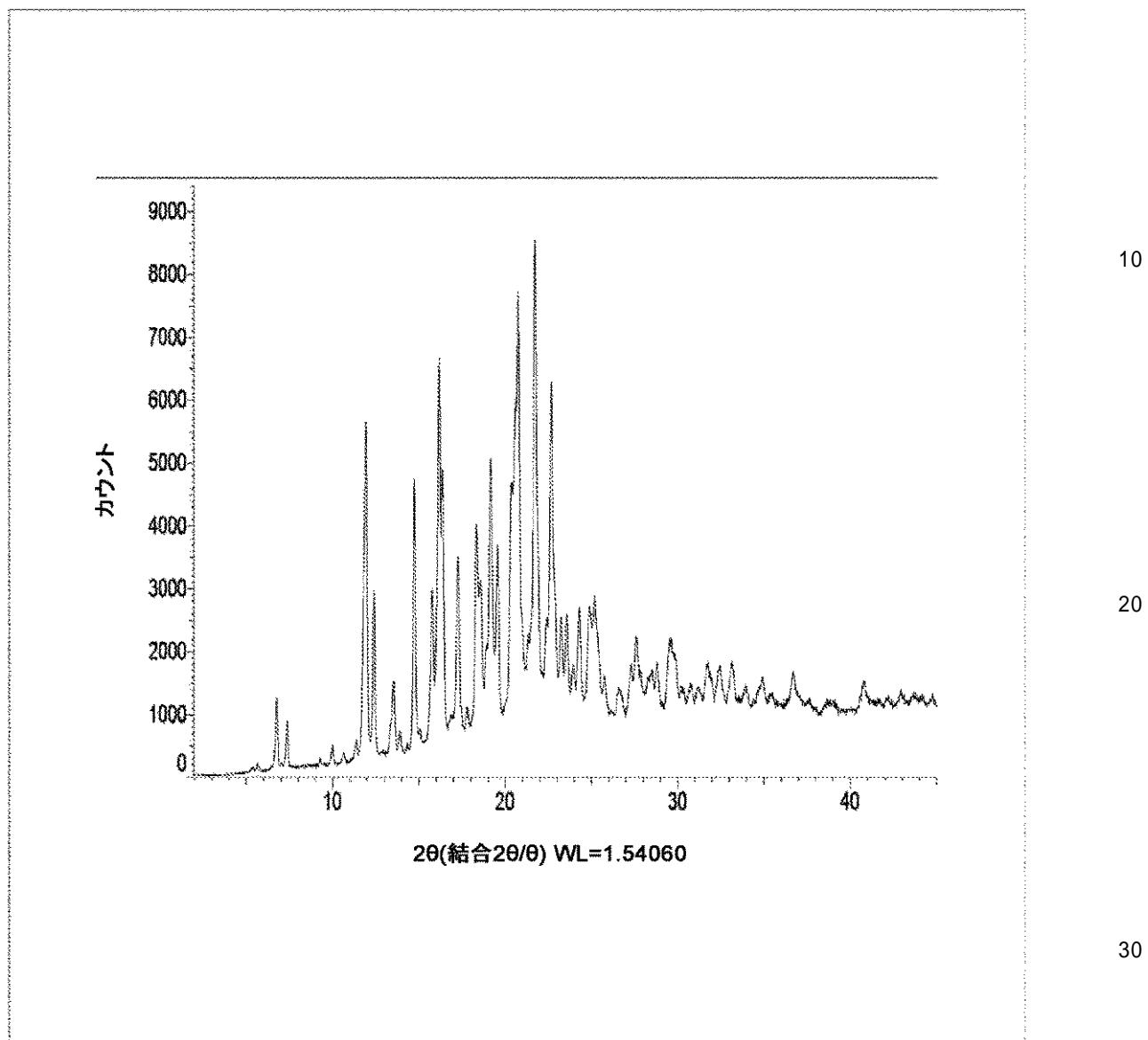


図17

に示されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドリン酸塩である化合物。

【請求項3】

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドの無水物またはその薬学的に許容可能な塩である化合物。

【請求項4】

化合物が、下記図7：

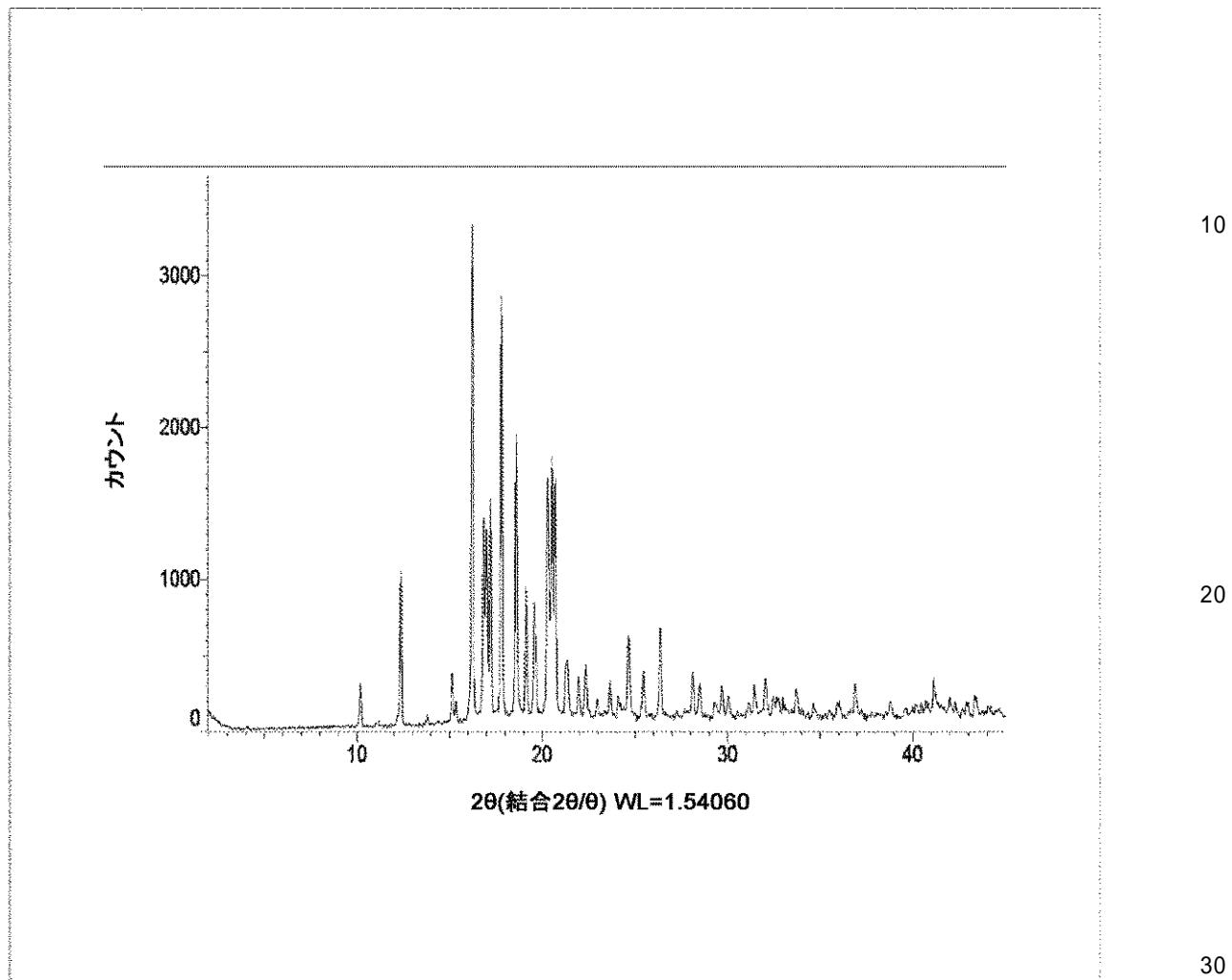


図 7

に示されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる遊離形態修飾Aである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

化合物が、下記図18：

40

50

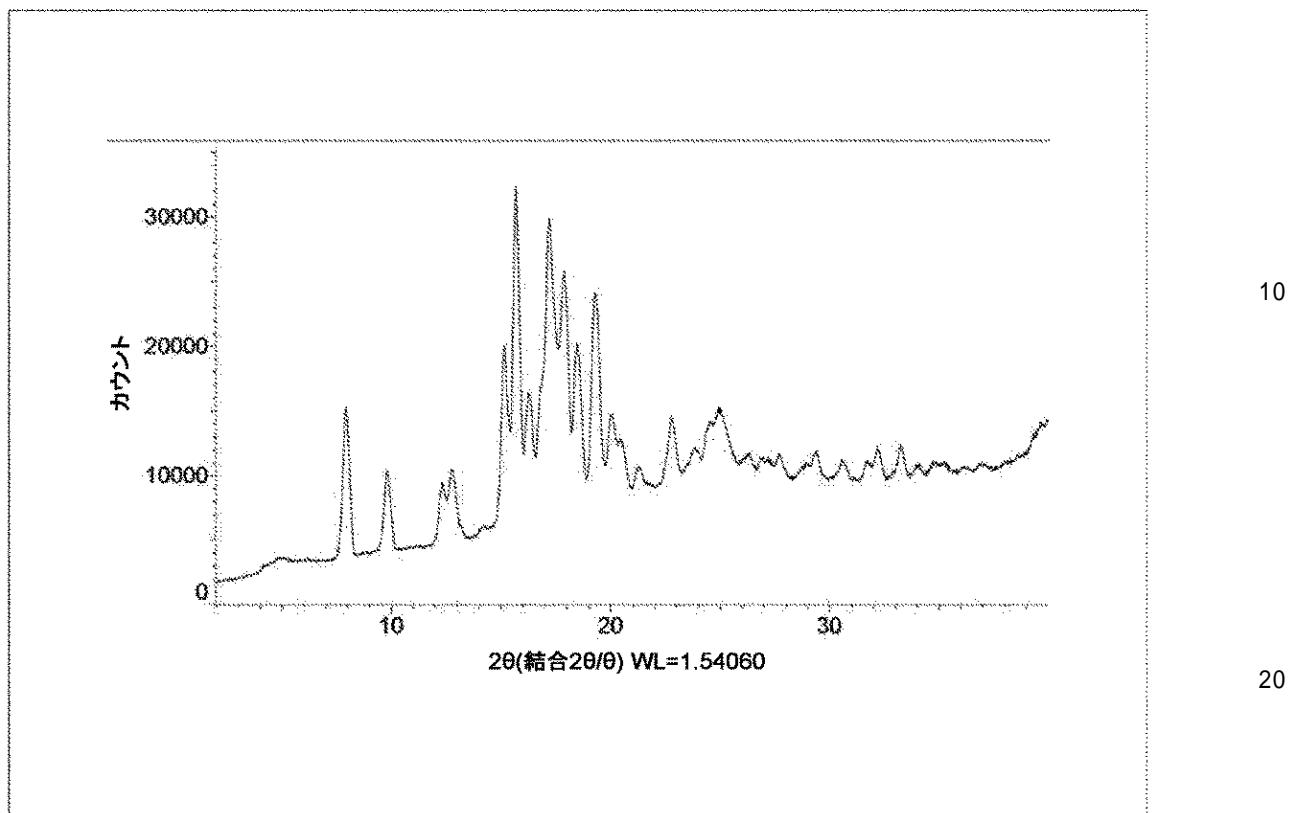


図18

に示されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項3に記載の化合物。

30

【請求項6】

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-((4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミドの水和物である化合物。

【請求項7】

化合物が一水和物である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

下記図3：

40

50

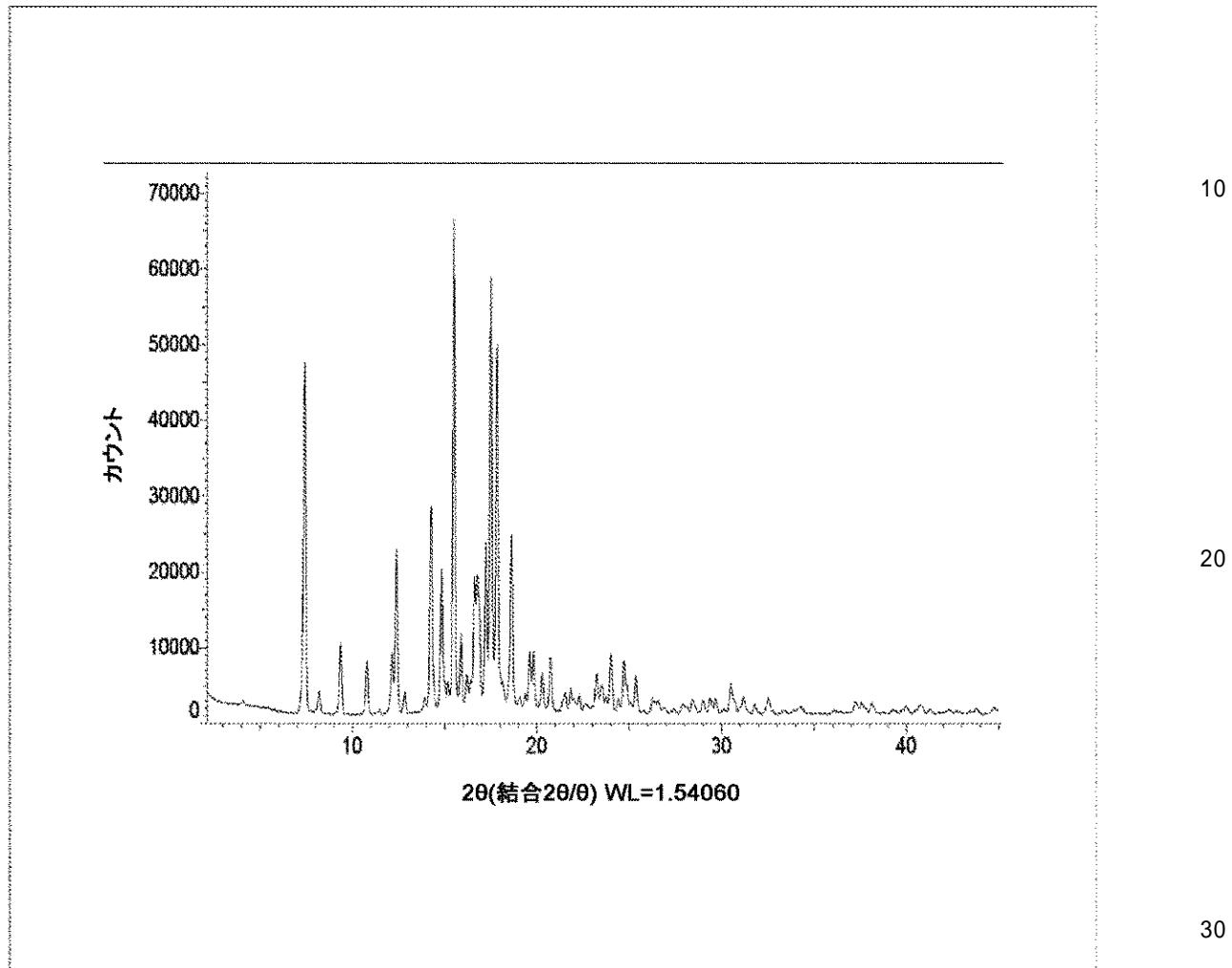


図3

に示されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる遊離形態修飾H_Aである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

化合物が三水和物である、請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

化合物が、下記図19：

40

50

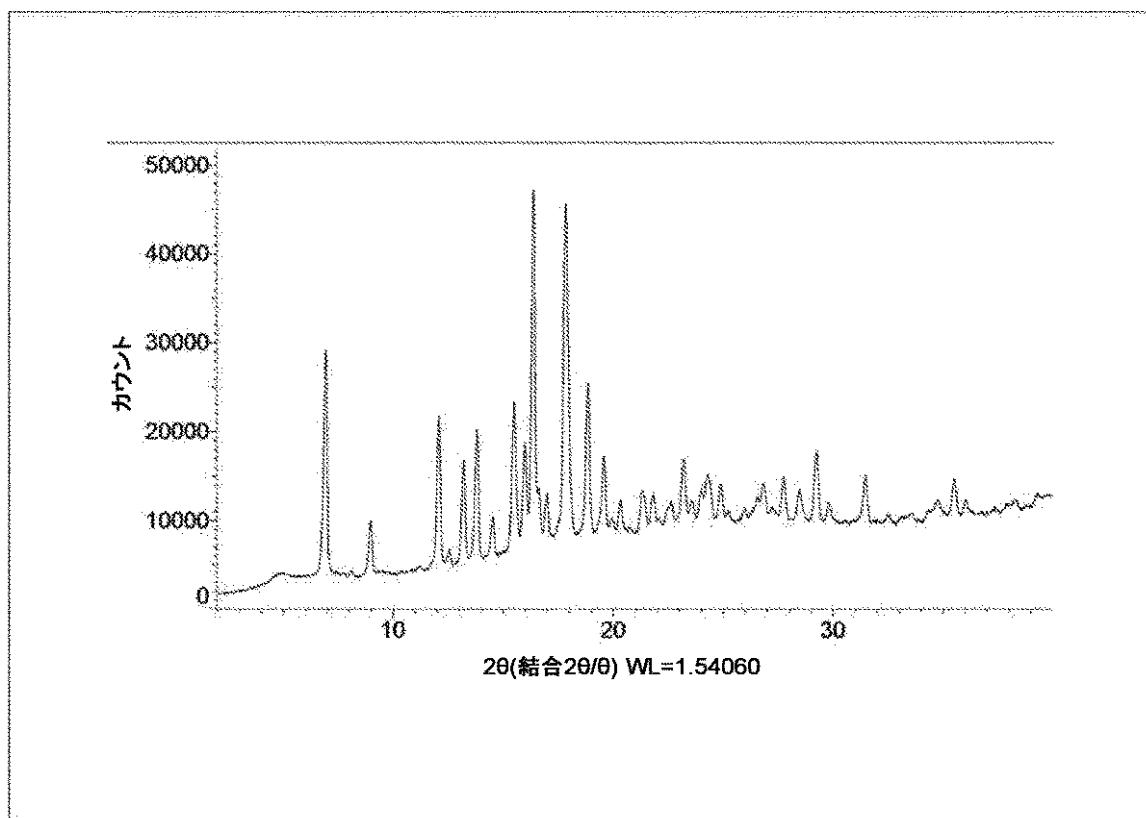


図19

に示されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項9に記載の化合物。

30

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項12】

アクチビン受容体様キナーゼ2(ALK-2)受容体活性の阻害のための、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症の治療のための、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

異所性骨化の治療のための、請求項13に記載の医薬組成物。

40

【請求項15】

進行性骨化性線維異形成症の治療のための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬。

【請求項17】

アクチビン受容体様キナーゼ2(ALK-2)受容体活性の阻害のための、請求項16に記載の医薬。

【請求項18】

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症の治療のための、請求項16に記載の医薬。

50

【請求項 19】

進行性骨化性線維異形成症の治療のための、請求項 18 に記載の医薬。

【請求項 20】

進行性骨化性線維異形成症の治療のための、請求項 18 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

アクチビン A 受容体 I 型 (ACVR1) として、またはセリンスレオニンタンパク質キナーゼ受容体 R1 (SKR1) としても知られている ALK-2 は、ヒトにおいては ACVR1 遺伝子によってコードされるタンパク質キナーゼである。

10

【0002】

ALK-2 は、広範に発現される I 型 BMP 受容体である。それは、細胞外リガンド結合ドメインと調節された細胞内セリン / スレオニンキナーゼドメインとを含んでなり、そのどちらもシグナル伝達に必要である。

【背景技術】**【0003】**

骨形成タンパク質 (BMP) は、トランスフォーミング成長因子 (TGF) スーパーファミリーのメンバーである多機能性成長因子である。BMP シグナル伝達は、心臓、神経および軟骨の発達ならびに出生後の骨形成において役割を果たす。BMP は、異所性に軟骨内骨形成を誘導し、骨格および関節の形態形成に重要な役割を果たす (Urinst, Science 110: 893-899 (1965); Olsen et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 16: 191-220 (2000); Kronenberg, Nature 423: 332-336 (2003); Thomas et al., Nat. Genet. 12: 315-317 (1996); Thomas et al., Nat. Genet. 17: 58-64 (1997); Polinkowsky et al., Nat. Genet. 17: 18-19 (1997); Storm et al., Nature 368: 639-643 (1994); および Wozney, Prog. Growth Factor Res. 1: 267-280 (1989))。

20

【0004】

BMP シグナル伝達は、ノギンなどの細胞外アンタゴニストを通じてなど、多くのレベルで制御される (Massague, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1: 169-178 (2000))。正常な発達に必須なシグナル伝達経路の時宜を得ないまたは望まれない活性化が、脊椎関節症などの疾患過程を促進することがあることが示唆されている。ノギンの遺伝子導入による関節炎の開始および進行に対する、BMP シグナル伝達の効果についても記載されている (Lories et al., J. Clin. Invest., 115, 1571-1579 (2005))。骨格および四肢の発達をはじめとする、正常な骨形成における BMP および BMP 受容体シグナル伝達の生理学的役割は、Zhao, Genetics 35: 43-56 (2003) で研究され概説されている。

30

【0005】

BMP 拮抗薬を用いた実験は、BMP シグナル伝達タンパク質の調節が、生体内における骨形成の中核を成すことを実証する (Devlin et al., Endocrinology 144: 1972-1978 (2003) および Wu et al., J. Clin. Invest., 112: 924 (2003))。

40

【0006】

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、母趾の先天性奇形によって、そして予測可能な解剖学的パターンの進行性異所性軟骨内骨化によって特徴付けられる、稀な身体障害性の遺伝障害である。BMP4 の異所性発現が、FOP 患者で見いだされている (Gannon et al., Hum. Pathol. 28: 339-343 (1997) および Xu et al., Clin. Genet. 58: 291-298 (2000))。FOP を

50

有する患者は、ALK-2に活性化変異を有することが示されている（Shore et al. , Nat. Genet. , 38 (5) : 525-7 (2006)）。

【0007】

過剰なBMPシグナル伝達が、上述のいくつかの病状をもたらすことが確立されている。国際公開第2008033408号パンフレットおよび国際公開第2009114180号パンフレットは、BMPシグナル伝達経路の阻害剤を記載する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかし、BMPシグナル伝達が調節され得る代替的な方法を見いだす必要が依然としてある。

10

【0009】

このような必要性は、選択的ALK-2阻害剤を設計することによって満たし得る。

【0010】

特異的ALK-2抗体は、例えば、国際公開第1994011502号パンフレットおよび国際公開第2008030611号パンフレットに記載される。ALK-2に結合する骨形成タンパク質は、国際公開第2012023113号パンフレットおよび国際公開第2012077031号パンフレットに記載される。

【0011】

国際公開第2007123896号パンフレットは、ALK-2をコードする核酸に対して特異的なsiRNAを投与することによって、異所性骨化に関連する病変を治療する方法を記載する。

20

【0012】

国際公開第2014160203号パンフレットおよび国際公開第2014138088号パンフレットは、BMP経路の阻害剤を記載する。国際公開第2015152183号パンフレットは、FOPの治療のためのALK-2阻害剤を記載する。ALK-2の阻害剤はまた、国際公開第2014151871号パンフレットにも記載される。

【課題を解決するための手段】

【0013】

優れた薬剤候補である、新しいALK-2阻害剤を開発する継続的必要性がある。このような候補は、とりわけ、進行性骨化性線維異形成症（FOP）または非遺伝性の異所性骨化（HO）の治療における用途を見いだすであろう。

30

【0014】

本発明は、ALK-2阻害剤である化合物、その薬学的に許容可能な塩、その医薬組成物を提供する。本発明は、ALK-2阻害剤の有効量をそれを必要とする対象に投与するステップを含んでなる、進行性骨化性線維異形成症（FOP）または非遺伝性の異所性骨化（HO）を治療し、予防し、または改善する方法をさらに提供する。

【0015】

本発明の様々な実施形態は、本明細書に記載される。

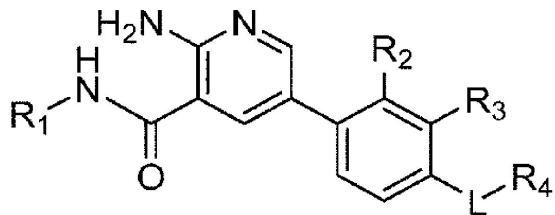
【0016】

本明細書の特定の態様において、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式（I）、

40

50

【化1】



(I)

10

の化合物が提供される。

【0017】

別の実施形態では、本発明本発明は、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の本明細書で定義される式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の治療的有効量と、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる、医薬組成物を提供する。

【0018】

さらなる態様では、本発明は、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の本明細書で定義される式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の治療的有効量を対象に投与するステップを含んでなる、対象においてALK-2受容体活性を阻害する方法に関する。

20

【0019】

さらに別の態様では、本発明は、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の本明細書で定義される式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の治療的有効量を対象に投与するステップを含んでなる、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患を治療する方法に関する。

【0020】

本発明の化合物は、好ましい薬物動態特性を示し、無毒であり、副作用がほとんどない。特に、本発明の化合物は、その他の受容体よりもALK-2に対して選択的な阻害剤である。さらに、理想的な薬物候補は、安定であり、非吸湿性であり、容易に製剤化される形態である。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】アデノウイルス/CTXを用いたFOP誘発フレアアップの6週間後に、マウスの右後肢に形成された異所性骨の μ CT定量化を示し、HO形成に対する6週間の化合物A処置の効果を示す。平均 \pm SEM。*: p < 0.05、**: p < 0.01、***: p < 0.01 ビヒクル処理との対比；ダネットの事後検定による一元ANOVA。

【図2】アデノウイルス/CTXを用いたFOP誘発フレアアップの8週間後に、マウスの右後肢に形成された異所性骨の μ CT定量化を示し、HO形成に対する6週間の化合物A処置の効果を示す。平均 \pm SEM。*: p < 0.05、**: p < 0.01、***: p < 0.01 ビヒクル処理との対比；T検定

40

【図3】化合物Aの結晶性遊離形態修飾H_A結晶のX線粉末回折パターンを示す。

【図4】化合物Aの結晶性遊離形態修飾H_A結晶の示差走査ダイアグラムを示す。

【図5】化合物Aの結晶性遊離形態修飾H_Aの熱重量分析ダイアグラムを示す。

【図6】化合物Aの結晶性遊離形態修飾H_Aのフーリエ変換赤外線ダイアグラムを示す。

【図7】化合物Aの結晶性遊離形態修飾AのX線粉末回折パターンを示す。

【図8】化合物Aの結晶性遊離形態修飾Aの示差走査ダイアグラムを示す。

【図9】化合物Aの結晶性遊離形態修飾Aの熱重量分析ダイアグラムを示す。

【図10】化合物Aの結晶性遊離形態修飾Aフーリエ変換赤外線ダイアグラムを示す。

50

【図11】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_AのX線粉末回折パターンを示す。
 【図12】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_Aの示差走査ダイアグラムを示す。
 【図13】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_Aの熱重量分析ダイアグラムを示す。
 【図14】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_Aのフーリエ変換赤外線ダイアグラムを示す。

【図15】25における化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_Aの動的気体吸着ダイアグラムを示す、方法50% - 0% - 90%相対湿度(RH)。

【図16】40における化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾H_Aの動的気体吸着ダイアグラムを示す、方法50% - 0% - 90%RH。

【図17】化合物Aの結晶性リン酸塩のX線粉末回折パターンを示す。

【図18】結晶性遊離形態無水物(実施例89C)のX線粉末回折パターンを示す。

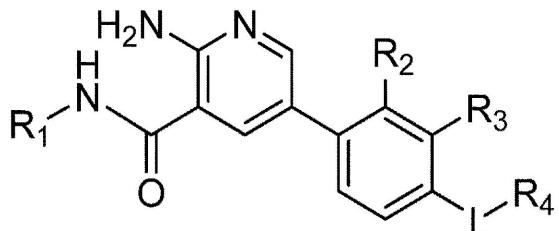
【図19】結晶性遊離形態三水和物(実施例89D)のX線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

特に、本発明は、遊離形態または許容可能な塩形態の式(I)、

【化2】



(I)

(式中、

Lは、結合、(CH₂)_n、-CH(CH₃)-、-O-(CH₂)_n-、-C(O)-、-C(O)-NH-(CH₂)_n-であり；

nは、1、2、3であり；

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₇シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換された架橋C₅～C₁₀シクロアルキルから選択され；

R₂およびR₃は、H、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択され；

R₄は、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

R₇は、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルキニル、シアノC₁～C₃アルキル、(CH₂)_m-R₈から独立して選択され；

mは、0、1、2または3であり；

R₈は、オキソ、SO₂C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる4、5、または6員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

ハロで任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₆シクロアルキルから選択される)

の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0023】

特に断りのない限り、「本発明の化合物 (compounds of the present invention)」または「本発明の化合物 (compounds of the invention)」という用語は、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物とその塩、ならびに全ての立体異性体(ジアステレオアイソマーおよび鏡像異性体など)、回転異性体、互変異性体、および同位体標識化合物(重水素置換など)、ならびに本的に形成された部分を指す。

【0024】

本明細書の用法では、「C₁～C₃アルキル」という用語は、不飽和を含有せず、1～3個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に付着される、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分枝炭化水素鎖基を指す。C₁～C₃アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)が挙げられる。

10

【0025】

本明細書の用法では、「ヒドロキシC₁～C₃アルキル」という用語は、式、-R_a-O Hの遊離基を指し、式中、R_aは、上で定義されるようなC₁～C₃アルキルである。

【0026】

本明細書の用法では、「C₃～C₇シクロアルキル」という用語は、炭素原子3～7個の飽和单環炭化水素基を指す。C₃～C₇シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

20

【0027】

本明細書の用法では、「C₁～C₃アルコキシ」という用語は、式、-OR_aの遊離基を指し、式中、R_aは、上で一般的に定義されるようなC₁～C₃アルキル遊離基である。C₁～C₃アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0028】

本明細書の用法では、「C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル」という用語は、式、-R_b-O-R_aの遊離基を指し、式中、R_aは上で定義されるようなC₁～C₃アルキル遊離基であり、R_bは上で定義されるようなC₁～C₃アルキル遊離基である。酸素原子が、どちらかのアルキル遊離基の任意の炭素原子に結合してもよい。C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルの例としては、例えば、メトキシメチル、メトキシ-エチル、エトキシエチルが挙げられる。

30

【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」は、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0030】

本明細書の用法では、「ハロゲンC₁～C₃アルキル」または「ハロC₁～C₃アルキル」という用語は、は、上で定義されるような1つまたは複数のハロ遊離基によって置換された、上で定義されるようなC₁～C₃アルキル遊離基を指す。ハロゲンC₁～C₃アルキルの例としては、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-プロモ-2-フルオロプロピルおよび1-プロモメチル-2-プロモエチルが挙げられる。

40

【0031】

本明細書の用法では、「ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル」という用語は、式、-R_b-O-R_aの遊離基を指し、式中、R_aは上で定義されるようなC₁～C₃アルキル遊離基であり、R_bは上で定義されるようなハロC₁～C₃アルキル遊離基である。

【0032】

本明細書の用法では、R₄に関する「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環」という用語は、O、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する4、5、

50

6、または7員单環である飽和または不飽和非芳香族環または環系を指し、少なくとも1つのヘテロ原子は、Nであり、O、SおよびNから選択される1、2、3、4または5個のヘテロ原子を含有する6、7、8、9、10、11、または12員環の二環系であり、少なくとも1つのヘテロ原子は、Nであり、またはO、SおよびNから選択される1、2、3、4、5、6または7個のヘテロ原子を含有する10、11、12、13、14または15員環の三環系であり、少なくとも1つのヘテロ原子はNであり、NおよびSはまた、任意選択的に、様々な酸化状態に酸化され得る。N含有ヘテロ環式非芳香族環は、ヘテロ原子または炭素原子を介して付着され得る。N含有ヘテロ環式非芳香族環は、融合または架橋環ならびにスピロ環を含み得る。好ましい実施形態では、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有複素環式非芳香族環」は、N含有5員飽和单環、N含有6員飽和单環または二環、N含有7員飽和スピロ環である。N含有ヘテロ環式非芳香族環の例としては、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、チオモルホリン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンが挙げられる。

【0033】

本明細書の用法では、R₄に関して「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有5員複素環式非芳香族環」という用語は、例として、ピロリジン、2,3-ジヒドロピロール、オキサゾリジン、イミダゾリジンを含む。好ましい実施形態では、それはピロリジンを指す。環は、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される。

【0034】

本明細書の用法では、R₄に関して「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有6員複素環式非芳香族单環または二環」という用語は、例として、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを含む。好ましい実施形態では、それは3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを指す。環は、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される。

【0035】

本明細書の用法では、R₅およびR₆がそれらが付着するN原子と一緒にになって環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなる5員環」という用語は、例として、ピロリジン、2,3-ジヒドロピロール、オキサゾリジン、イミダゾリジンを含む。好ましい実施形態では、それはピロリジンを指す。

【0036】

本明細書の用法では、R₅およびR₆がそれらが付着するN原子と一緒にになって環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなる6員環」という用語は、例として、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルを含む。

【0037】

本明細書の用法では、R₅およびR₆がそれらが付着するN原子と一緒にになって環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなる7員スピロ環」という用語は、例として、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを含む。

【0038】

本明細書の用法では、「架橋C₅~C₁₀シクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの架橋を含んでなる飽和二環系または三環系を指す。架橋C₅~C₁₀シクロアルキルの例としては、例えは、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、トリシクロ-[3.3.1.1^{3,7}]デカンが挙げられる。

【0039】

10

20

30

40

50

本明細書の用法では、「C₂～C₄アルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を含有し、2～4個の炭素原子を有して、単結合によって分子の残りの部分に付着される、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖基を指す。C₂～C₄アルキニルの例としては、例えば、エチニル、プロブ-1-イニル、ブチ-1-イニルが挙げられる。

【0040】

本明細書の用法では、「シアノC₁～C₃アルキル」という用語は、式、-R_a-CNの遊離基を指し、式中、R_aは、上で定義されるようなC₁～C₃アルキルである。

【0041】

本明細書の用法では、「N、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる4、5、または6員環飽和または不飽和非芳香族複素環」という用語は、例として、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピペリジン、オキセタンを含む。好ましい実施形態では、それはテトラヒドロピランである。

10

【0042】

本明細書の用法では、「ALK-2」という用語は、ACVRALK2としても知られているアクチビンA受容体、I型(ACVR1)；SKR1；ACVR1A；アクチビン受容体I型；アクチビン受容体様キナーゼ2；セリン/スレオニン-タンパク質キナーゼ受容体R1；TGF-Bスーパーファミリー受容体I型；ACTRI；TSRI；アクチビンA受容体、II型-様キナーゼ2；アクチビン受容体型-1；ヒドロキシアルキル-タンパク質キナーゼ；ACTR-I；TSR-Iを指す。

20

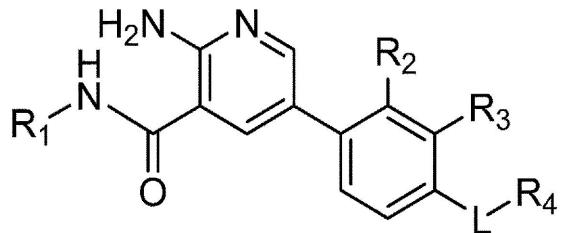
【0043】

本発明の様々な実施形態は、本明細書に記載される。各実施形態で指定される特徴をその他の特定の特徴と組み合わせて、本発明のさらなる実施形態が提供されてもよいことが認識されるであろう。

【0044】

実施形態1. 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)、

【化3】



30

(I)

(式中、

Lは、結合、(CH₂)_n、-CH(CH₃)-、-O-(CH₂)_n-、-C(O)-、-C(O)-NH-(CH₂)_n-であり；

nは、1、2、3であり；

40

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₇シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換された架橋C₅～C₁₀シクロアルキルから選択され；

R₂およびR₃は、H、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択され；

R₄は、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

R₇は、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキ

50

ル、C₂～C₄アルキニル、シアノC₁～C₃アルキル、(C₂H₂)_m～R₈から独立して選択され；

mは、0、1、2または3であり；

R₈は、オキソ、SO₂C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる4、5、または6員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

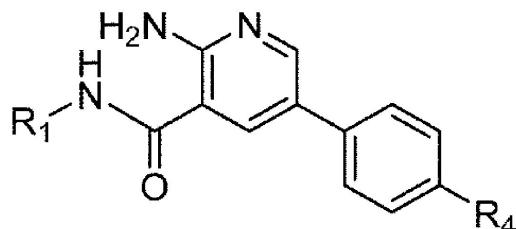
ハロで任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₆シクロアルキルから選択される)

の化合物。

【0045】

実施形態2. 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1に記載の式(Ia)、

【化4】



10

20

(Ia)

の化合物。

【0046】

実施形態3. R₄が、NR₅R₆であり、R₅およびR₆が、それらが付着するN原子と一緒にになって、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された5員環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1または2のいずれかに記載の化合物。

30

【0047】

実施形態4. R₄が、NR₅R₆であり、R₅およびR₆が、それらが付着するN原子と一緒にになって、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された6員環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1または2のいずれかに記載の化合物。

【0048】

実施形態5. R₄が、NR₅R₆であり、R₅およびR₆が、それらが付着するN原子と一緒にになって、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された7員スピロ環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1または2のいずれかに記載の化合物。

40

【0049】

実施形態6. R₄が、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N含有5員複素環式非芳香族環であり、前記環が、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換され；前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1または2のいずれかに記載の化合物。

【0050】

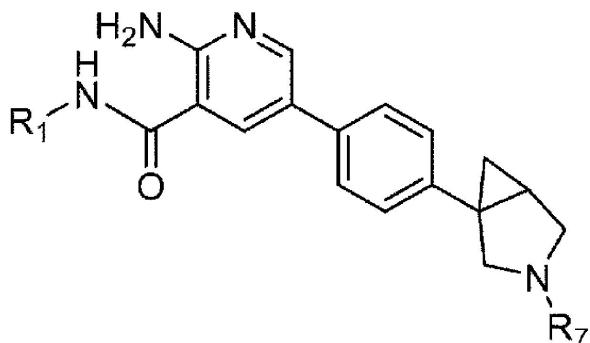
50

実施形態 7 . R₄ が、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N含有6員複素環式非芳香族単環または二環であり、前記環が、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換され；前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1または2のいずれかに記載の化合物。

【0051】

実施形態8 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1、2または7のいずれかに記載の式(II)、

【化5】



10

(II)

20

(式中、

R₇ は、C₁ ~ C₃アルキル、ヒドロキシC₁ ~ C₃アルキル、ハロC₁ ~ C₃アルキル、C₁ ~ C₃アルコキシC₁ ~ C₃アルキル、ハロC₁ ~ C₃アルコキシC₁ ~ C₃アルキル、C₂ ~ C₄アルキニル、シアノC₁ ~ C₃アルキル、(CH₂)_m-R₈から独立して選択され；

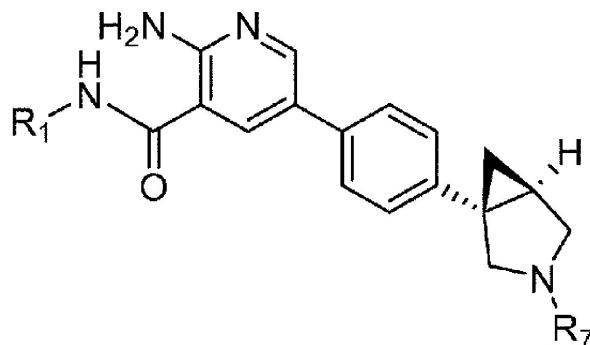
mは、0、1、2または3である)
の化合物。

【0052】

30

実施形態9 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態8に記載の式(Ia)、

【化6】



40

(IIa)

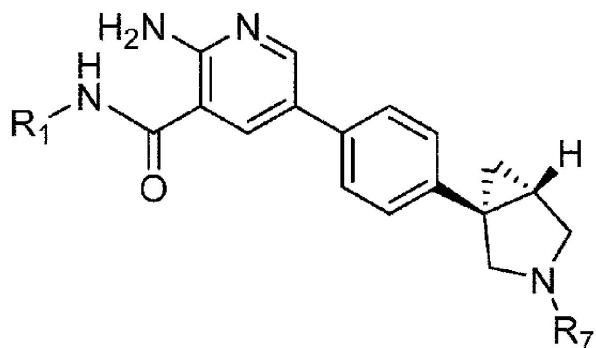
の化合物。

【0053】

実施形態10 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態8に記載の式(Ib)、

50

【化7】



10

(IIb)

の化合物。

【0054】

実施形態11. R_7 が $(\text{CH}_2)_m - \text{R}_8$ であり；
 R_8 が、オキソ、 $\text{SO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ハロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる6員複素環であり；

20

 m が、0、1、2または3である、

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

【0055】

実施形態12. R_8 が非置換テトラヒドロピランであり、 m が 0 である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態11に記載の化合物。

【0056】

実施形態13. R_8 が非置換モルホリンであり、 m が 2 または 3 である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態11に記載の化合物。

【0057】

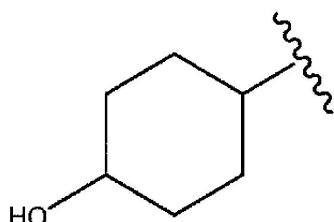
実施形態14. R_1 が、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたシクロヘキシルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

30

【0058】

実施形態15. R_1 が、

【化8】



40

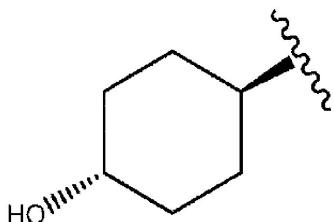
である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

【0059】

実施形態16. R_1 が、

50

【化 9】



である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。 10

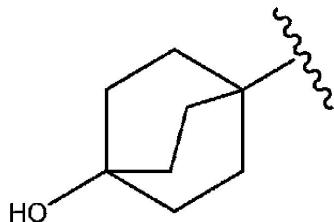
【0060】

実施形態 17 . R₁ がヒドロキシルで 1 回置換されたビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

【0061】

実施形態 18 . R₁ が、

【化 10】



20

である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 17 に記載の化合物。

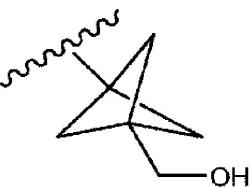
【0062】

実施形態 19 . R₁ がヒドロキシメチルで置換されたビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 13 のいずれかの実施形態に記載の化合物。 30

【0063】

実施形態 20 . R₁ が、

【化 11】



40

である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 19 に記載の化合物。

【0064】

実施形態 21 . 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド；
 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド；
 5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

50

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

5 - (4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

10

20

30

40

50

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - モルホリノフェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - モルホリノプロポキシ) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (プロブ - 2 -

10

20

30

40

50

イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) - 2 - クロロフェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - ((2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - 5 - (2 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド;

10

20

30

40

50

) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フエニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド；
 5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フエニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド；
 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (2 - メチル - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フエニル) ニコチンアミド；および
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フエニル) ニコチンアミド

から選択される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 5 】

実施形態 2 2 . 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フエニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

5 - (4 - ((S) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フエニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フエニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フエニル) ニコチンアミド；

10

20

30

40

50

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 .
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0
] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((10
 1 S , 5 R) - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1
 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (ピ
 ロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((20
 1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
 - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 s , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

5 - (4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) フェニル) - 2 - ア
 ミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((20
 1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4
 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((20
 1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
 - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4
 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4
 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((40
 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシシクロヘキシル)ニコチニアミド;
 2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(プロブ-2-イン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(プロブ-2-イン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-2-クロロフェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド;

2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド;

2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(2-フルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチニアミド;

2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド;

5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド;

2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(ブチ-2-イン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1S,5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-((2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1R,3R)-3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

2-アミノ-N-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド;

10

20

30

40

50

) フェニル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ニコチニア
 ミド；
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシ
 クロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [
 2.2.2]オクタン - 1 - イル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 -
 イル)メチル)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロ
 ヘキシル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((
 1R, 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン
 - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) - 3 -
 アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - ((1r, 4S) -
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((
 1R, 5S) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.
 0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d) - 5 - (20
 4 - ((1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン -
 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - ((1s, 4s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - (4 - ヒドロ
 キシビシクロ [2.2.2]オクタン - 1 - イル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (2 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メ
 チル)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル
)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - ((1r, 4
 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド；
 2 - アミノ - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ビシクロ [1.1.1]
 ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラ
 ン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコ
 チニアミド；
 2 - アミノ - 5 - (3 - クロロ - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メ
 チル)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル
)ニコチニアミド；
 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アズスピロ [3.3]ヘプタン - 6 - イル
)エチル)フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチ
 ルシクロヘキシル)ニコチニアミド；および
 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (2 - メチル - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル
)ニコチニアミド

から選択される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 2.1 に記載の化
 合物。

【0066】

実施形態 2.3. 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいず

10

20

30

40

50

れかに記載の化合物の治療的有効量と、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物。

【0067】

実施形態24. 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1～22のいずれかに記載の化合物の治療的有効量と、1つまたは複数の治療効果のある薬剤とを含んでなる組み合わせ。

【0068】

実施形態25. 薬剤として使用するための遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態1～22のいずれかに記載の化合物。

【0069】

実施形態26. 異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患の治療で使用するための遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態の1～22のいずれかに記載の化合物。

【0070】

実施形態27. 特に、(i)以下の表Aに示される2値の最初の2つ、最初の3つ、最初の4つ、最初の5つ、最初の6つ、最初の8つ、特に最初の10個のまたは特に全ての反射X R P Dにおける2値を有し；または(ii)図4に示されるようなD S Cダイアグラムを示し；または(iii)図5に示されるようなT G Aダイアグラムを有し；または(iv)図6に示されるようなF T - I Rダイアグラムを有し；または上記の(i)～(iv)の2つまたは3つ、または特に全てを有し；または特に、図3に示されるようなX R P Dダイアグラムを有する、特に遊離形態修飾H_Aの、遊離形態の2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド。

【0071】

実施形態28. 特に、(i)以下の表Bに示される2値の最初の2つ、最初の3つ、最初の4つ、最初の5つ、最初の6つ、最初の8つ、特に最初の10個のまたは特に全ての反射X R P Dにおける2値を有し；または(ii)図8に示されるようなD S Cダイアグラムを示し；または(iii)図9に示されるようなT G Aダイアグラムを有し；または(iv)図10に示されるようなF T - I Rダイアグラムを有し；または上記の(i)～(iv)の2つまたは3つ、または特に全てを有し；または特に、図7に示されるようなX R P Dダイアグラムを有する、特に修飾A形態の遊離形態の2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド。

【0072】

実施形態29. 特に図18に示されるX R P Dダイアグラムを有する、遊離形態無水物としての、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド。

【0073】

実施形態30. 特に図19に示されるX R P Dダイアグラムを有する、遊離形態三水和物としての、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド。

【0074】

実施形態31. 特に、(i)以下の表Cに示される2値の最初の2つ、最初の3つ、最初の4つ、最初の5つ、最初の6つ、最初の8つ、特に最初の10個のまたは特に全ての反射X R P Dにおける2値を有し；または(ii)図12に示されるようなD S Cダイアグラムを示し；または(iii)図13に示されるようなT G Aダイアグラムを有し

10

20

30

40

50

; または (i v) 図 14 に示されるような FT-IR ダイアグラムを有し; または (v) 図 15 に示されるような 25 における DVS ダイアグラムを有し; または (v i) 図 16 に示されるような 40 における DVS ダイアグラムを有し; または上記の (i) ~ (i v) の 2 つまたは 3 つまたは 4 つまたは 5 つ、または特に全てを有し; または特に、図 11 に示されるような XRPD ダイアグラムを有する、特にフマル酸塩修飾 HA の形態の、特に 1:1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸塩形態の 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド。

【0075】

10

実施形態 32. 特に、1K/分の加熱速度、1K の振幅温度で、60 秒間にわたり調節 DSC によって分析した場合、約 143 のガラス転移を示す、特に 1:1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸塩非晶質形態変種 1 の 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド。

【0076】

実施形態 33. 特に、10K/分の加熱速度で DSC によって分析した場合、約 78 のガラス転移を示す、特に 1:1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸非晶質形態変種 2 の 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド。

20

【0077】

実施形態 34. 特に、(i) 以下の表 D に示される 2 値の最初の 2 つ、最初の 3 つ、最初の 4 つ、最初の 5 つ、最初の 6 つ、最初の 8 つ、特に最初の 10 個のまたは特に全ての反射 XRPD における 2 値を有し; または特に、図 17 に示されるような XRPD ダイアグラムを有する、特に 1:1.5 の化合物 A 対リン酸モル比を有する、リン酸塩形態の 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド。

30

【0078】

実施形態 35. 薬剤として使用するための実施形態 27 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の形態の化合物。

【0079】

実施形態 36. 異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患の治療で使用するための実施形態 27 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の形態の化合物。

【0080】

本開示において 2 値 (または以下の表「角度」中の) が与えられている場合、これは、各値 ± 0.2 、すなわち特にその値それ自体を意味する。

【0081】

40

「修飾」という用語が使用される場合、これは非晶質形態または特に結晶多形 (すなわち、結晶構造の形態) に関し、それぞれ、遊離形または塩の、溶媒和化合物または特に水和物などの疑似多形もまた含む。

【0082】

出発材料および手順の選択に応じて、化合物は、純粋な光学異性体の形態で、または不斉炭素原子の数に応じて、ラセミ体およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態をはじめとする、全てのこのような可能な異性体を含むことが意図される。光学活性な (R) 異性体および (S) 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製されてもよく、または従来の技術を用いて分離されてもよい。化合物が二重結合を含む

50

場合、置換基は E 配置または Z 配置であってもよい。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基はシス配置またはトランス配置を有してもよい。全ての互変異性体もまた含まれることが、意図される。

【 0 0 8 3 】

本明細書の用法では、「塩」または「塩類」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」としては、特に「薬学的に許容可能な塩」が挙げられる。「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持する塩を指し、典型的には生物学的またはその他の点で望ましくないものではない。多くの場合、本発明の化合物は、塩基性アミノピリジン部分の存在によって、酸性塩を形成できる。「遊離形態」に言及されている場合、これは追加的な酸および/または塩基を含まない形態、すなわち化合物それ自体を指す（しかし、化合物が塩基性基および酸性基を含む場合、内部塩を形成してもよい）。

10

【 0 0 8 4 】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸によって形成され得る。

【 0 0 8 5 】

それから塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

それから塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。

20

【 0 0 8 7 】

別の態様では、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩/硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩/塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタノン酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフト工酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/水素リン酸塩/二水素リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トリレートトリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはキシナホ酸塩形態の式（I）の化合物を提供する。

30

【 0 0 8 8 】

本明細書で提供されるあらゆる式は、化合物の未標識形態ならびに同位体標識形態もまた表すことが意図される。同位体標識された化合物は、1つまたは複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で提供される式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F³¹P、³²P、³⁵S、³⁶C₁、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵Iなどの水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素、および塩素同位体が挙げられる。本発明は、本明細書で定義される様々な同位体標識された化合物、例えば、³Hおよび¹⁴Cなどの放射性同位体、または²Hおよび¹³Cなどの非放射性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識された化合物は、薬物または基質組織分布アッセイをはじめとする、代謝研究（¹⁴Cによる）、反応動態研究（例えば²Hまたは³Hによる）、陽電子放射断層撮影法（PET）または単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）などの検出または画像化技術において、または患者の放射性治療において有用である。特に、¹⁸F標識化合物は、PETまたはSPECT研究に特に望ましいこともある。同位体標識された式（I）の化合物は、以

40

50

前に使用された標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、当業者に知られている従来の技術によって、または添付の実施例に記載されているものと類似の方法によって、一般に調製され得る。

【0089】

さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち、²HまたはD）による置換は、例えば、生体内半減期の増加または必要用量の減少または治療指數の改善などのより大きな代謝安定性からもたらされる、特定の治療上の利点をもたらしてもよい。この文脈における重水素は、式（I）の化合物の置換基と見なされることが理解される。このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体の濃縮係数によって画定されてもよい。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書の用法では、同位体存在量と特定の同位体の天然存在量との間の比を意味する。本発明の化合物の置換基が重水素であるとされる場合、このような化合物は、各指定された重水素原子について、少なくとも3500（各指定された重水素原子における52.5%重水素取り込み）、少なくとも4000（60%重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%重水素取り込み）、少なくとも5000（75%重水素取り込み）、少なくとも5500（82.5%重水素取り込み）、少なくとも6000（90%重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%重水素取り込み）、少なくとも6600（99%重水素取り込み）、または少なくとも6633.3（99.5%重水素取り込み）の同位体濃縮係数を有する。

10

【0090】

本発明による薬学的に許容可能な溶媒和化合物は、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOなどのその中で結晶化溶媒が同位体置換されていてよいものが挙げられる。

20

【0091】

水素結合のための供与体および/または受容体として作用できる基を含有する、本発明の化合物、すなわち式（I）の化合物は、適切な共結晶形成剤と共に結晶を形成することができてもよい。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって、式（I）の化合物から調製されてもよい。このような手順は、式（I）の化合物を溶液中で、粉碎し、加熱し、共昇華し、共融解し、または結晶化条件下で共結晶形成剤と接触させ、それによって形成された共結晶を分離するステップを含む。適切な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されるものが挙げられる。したがって本発明は、式（I）の化合物を含んでなる共結晶をさらに提供する。

30

【0092】

本明細書の用法では、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、当業者に知られているようなあらゆる全ての溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば、抗細菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遮延剤、塩類、保存料、薬物安定剤、結合体、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、着色剤、色素など、およびそれらの組み合わせを含む（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい）。いずれかの従来の担体が活性成分と不適合である場合を除いて、治療または医薬組成物におけるその使用が意図される。

40

【0093】

本発明の化合物の「治療的有効量」という用語は、例えば、酵素またはタンパク質活性の減少または阻害、または症状を緩和し、病状を軽減し、疾患進行を減速または遅らせ、または疾患を予防するなどの、対象の生物学的または医学的応答を引き起こす、本発明の化合物の量を指す。1つの非限定的実施形態では、「治療的有効量」という用語は、対象に投与した際に、（1）（i）ALK-2によって媒介される、または（ii）ALK-2活性に関連する、または（iii）ALK-2の活性（正常または異常）によって特徴付けられる、病状または障害または疾患を少なくともある程度軽減、阻害、予防および/または改善する；または（2）ALK-2の活性を減少させまたは阻害する；または（3）ALK-2の発現を減少させまたは阻害するのに有効な本発明の化合物の量を指す。

50

別の非限定的実施形態では、「治療的有効量」という用語は、細胞または組織または非細胞生物学的材料または培地に投与した際に、ALK-2の活性を少なくともある程度減少させまたは阻害するのに；またはALK-2の発現を少なくともある程度減少させまたは阻害するのに、有効な本発明の化合物の量を指す。

【0094】

本明細書の用法では、「対象」という用語はヒトを指す。

【0095】

本明細書の用法では、「阻害する(inhibit)」、「阻害」、または「阻害する(inhibiting)」という用語は、所与の病状、症状、または障害、または疾患の低減または抑制；あるいは生物学的活性またはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。

10

【0096】

本明細書の用法では、任意の疾患または障害を「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療」という用語は、一実施形態では、疾患または障害を改善する（すなわち、疾患の発症またはその少なくとも1つの臨床症状を減速または抑止または低減する）ことを指す。別の実施形態では、「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療」は、患者が認識できないこともあるものを含めた少なくとも1つの物理的パラメータを緩和または改善することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療」は、物理的（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的のどちらかで（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその双方で、疾患または障害を調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療」は、疾患または障害の発生または発症または進行を予防または遅延させることを指す。

20

【0097】

本明細書の用法では、対象が生物学的に、医学的に、または生活の質においてこのような治療から利益を得る場合、このような対象は治療を「必要とする」。

【0098】

本明細書の用法では、本発明の文脈で使用される（特に特許請求の範囲の文脈における）「a」、「an」、「the」という用語、および類似用語は、本明細書中に特に断りのない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の双方をカバーするものと解釈される。

30

【0099】

本明細書中に記載される全ての方法は、本明細書中で特に断りのない限り、さもなければ文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書で提供されるあらゆる全ての実施例、または例示的言語（例えば、「などの」）の使用は、単に本発明の理解を容易にすることを意図し、特許請求されない限り本発明の範囲の限定を提起するものではない。

【0100】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミまたは鏡像異性的に濃縮された、例えば（R）立体配置、（S）立体配置または（R、S）立体配置などで存在し得る。特定の実施形態では、各不斉原子は、（R）立体配置または（S）立体配置において、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、または少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子の置換基は、可能であれば、シス-（Z）型またはトランス-（E）型で存在してもよい。

40

【0101】

したがって、本明細書の用法では、本発明の化合物は、例えば実質的に純粋な幾何異性体（シスまたはトランス）、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体または

50

それらの混合物としての、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物のうちの1つの形態であり得る。

【0102】

生じた異性体の混合物はいずれも、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分画結晶化によって、構成成分の物理化学的差異に基づいて、純粋なまたは実質的に純粋な幾何異性体または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0103】

任意の得られた最終製品または中間体のラセミ体は、例えば、光学活性酸または塩基によって得られたそのジアステレオマー塩の分離、および光学的に活性な酸性または塩基性化合物の遊離などの、公知の方法によって、光学的対掌体に分離され得る。したがって、
10 例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O-O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはショウノウ-10-スルホン酸などの、光学活性酸によって形成された塩の分画結晶化によって、塩基性部分を用いて本発明の化合物をそれらの光学対掌体に分解してもよい。ラセミ生成物はまた、例えば、キラル吸着剤を用いた高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)などの、キラルクロマトグラフィーによっても分離され得る。

【0104】

さらに、それらの塩を含めた本発明の化合物はまた、その水和物の形態でも得られ得て、またはそれらの結晶化に使用されるその他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、薬学的に許容可能な溶媒(水を含めて)との溶媒和化合物を本的にまたは計画的に形成してもよく；特に、したがって、本発明は、溶媒和形態および非溶媒和形態の双方を包含することが意図される。「溶媒和化合物」という用語は、本発明の化合物(その薬学的に許容可能な塩を含めて)と1つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。このような溶媒分子は、例えば、水やエタノールなどの、受容者にとって無害であることが知られている、製薬技術分野で一般的に使用されるものである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

20

【0105】

その塩類、その水和物および溶媒和化合物を含めた本発明の化合物は、本的にまたは計画的に、多形体を形成してもよい。

30

【0106】

典型的には、式(I)の化合物は、下記のスキームに従って調製され得る。

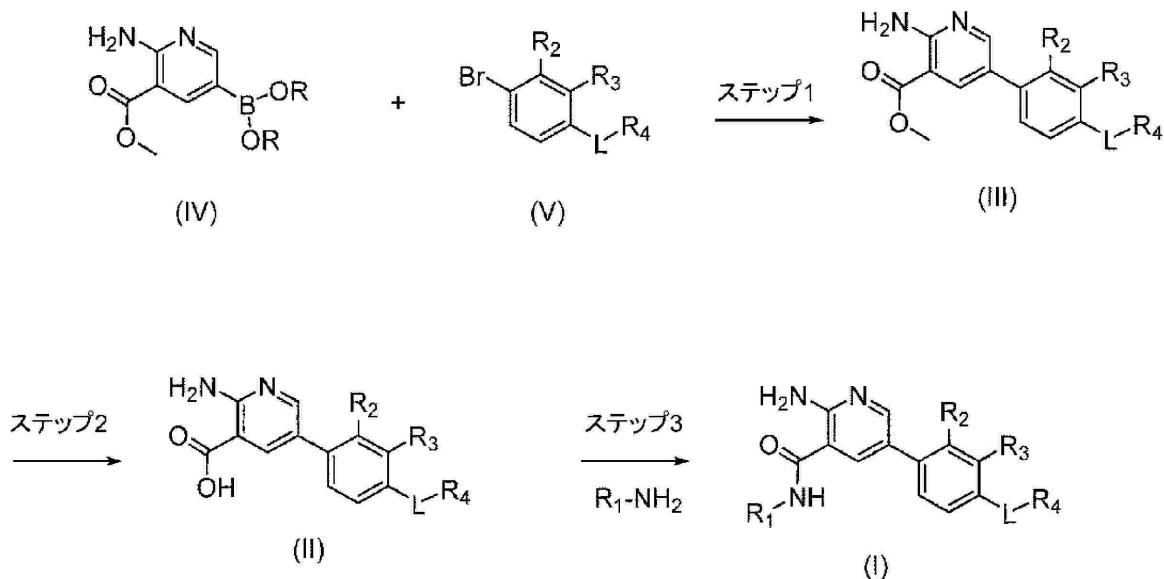
【0107】

スキーム1

40

50

【化12】



ステップ1：式(ⅠⅠⅠ)（式中、R₂、R₃、R₄、およびLは、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(ⅠⅤ)（式中、B(OR)₂部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、Rは水素またはピナコールである）の化合物と、式(Ⅴ)（式中、R₂、R₃、R₄、およびLは、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）の化合物とを、例えばジオキサンまたは2-メチル-2-ブタノールなどの適切な溶媒、例えば炭酸カリウムなどの塩基、好ましくは例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ⅠⅠ)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって調製され得る。式ⅠⅤ、Ⅴ、ⅠⅠⅠ、およびⅠⅠの化合物は、遊離形態またはその塩形態で使用されてもよい。

【0108】

ステップ2：式(ⅠⅠ)（式中、R₂、R₃、R₄、およびLは、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(ⅠⅠⅠ)（式中、R₂、R₃、R₄、およびLは、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）の化合物を、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適切な塩基によって、例えばテトラヒドロフランまたはメタノールのようなアルカノールなどの適切な溶媒の存在下で、処理することによって調製され得る。HClなどの酸の添加は、例えば塩酸塩などの式ⅠⅠの化合物の対応する塩をもたらす。

【0109】

ステップ3：式(Ⅰ)（式中、R₁、R₂、R₃、R₄、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(ⅠⅠ)（式中、R₂、R₃、R₄、およびLは、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）の化合物と、例えばトランス-4-アミノシクロヘキサノールなどの式、R₁-NH₂（式中、R₁は、式(Ⅰ)の化合物に関する本明細書で定義される通りである）を有する適切なアミン、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロリン酸などの適切なアミドカップリング試薬、例えばN-メチルモルホリンまたはトリエチルアミンなどの塩基とを、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒の存在下で、カップリングさせることによって調製され得る。

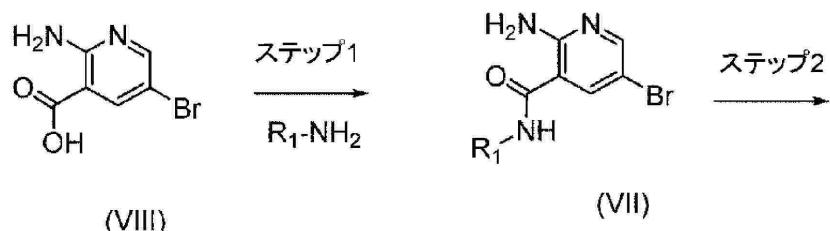
【0110】

式(ⅠⅤ)および(Ⅴ)の化合物は、以下の実施例に記載のようにして得られ得る。

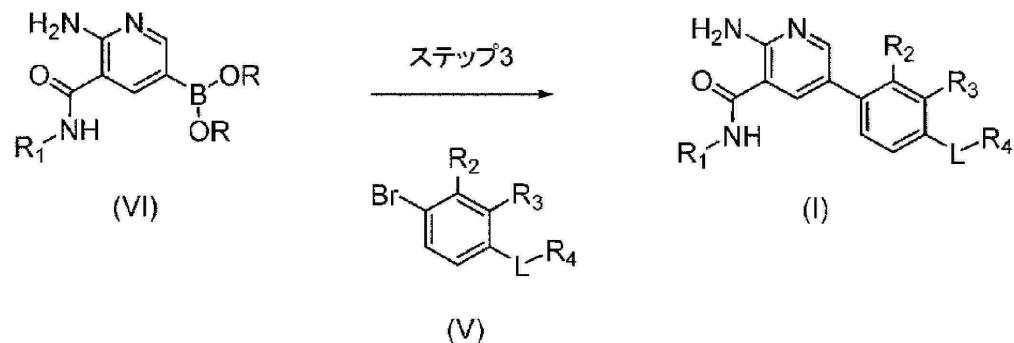
【0111】

スキーム2

【化13】



10



20

ステップ1：式（VII）（式中、 R_1 は、式（I）の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物は、式（VII）の化合物を、例えばトランス-4-アミノシクロヘキサノールなどの式、 R_1-NH_2 の適切なアミン、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロリン酸などの適切なアミドカップリング試薬、および例えばN-メチルモルホリンなどの塩基によって、例えばN,N-ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒の存在下で処理することによって得られ得る。

【0112】

ステップ2：式（VII）（式中、 R_1 は、式（I）の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、 $B(OR)_2$ 部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、 R は水素またはピナコールである）の化合物は、式（VII）（式中、 R_1 は、式（I）の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物と、例えばビス（ピナコラト）二ホウ素などのホウ素化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、酢酸カリウムなどの塩、および好ましくは例えば[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

30

【0113】

ステップ3：式（I）（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および L は、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式（VII）（式中、 R_1 は、式（I）の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、 $B(OR)_2$ 部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、 R は水素またはピナコールである）の化合物と、式（V）（式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および L は、式（I）の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、水酸化ナトリウムなどの塩基、および好ましくは例えば[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

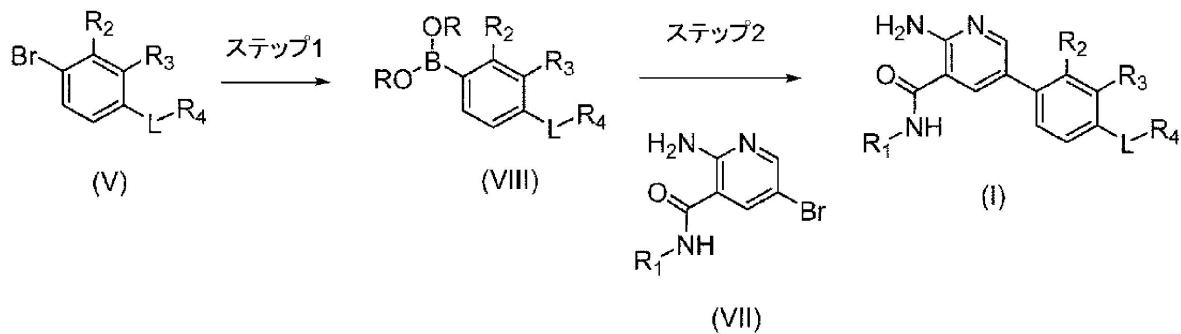
40

【0114】

スキーム3

50

【化14】



10

ステップ1：式(VIII)（式中、R₂、R₃、L、R₄は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、B(OR)₂部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、Rは水素またはピナコールである）の化合物は、式(V)（式中、R₂、R₃、L、R₄は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物と、例えばビス(ピナコラト)ニホウ素などのホウ素化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、酢酸カリウムなどの塩、および好ましくは例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、または代案としては、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒、およびn-ブチルリチウムまたはイソプロピルマグネシウム塩化物またはその双方とトリメチルボロン酸などのホウ素化合物との混合物などの強塩基中でカップリングさせることによって得られ得る。

【0115】

ステップ2：式(I)（式中、R₁、R₂、R₃、R₄、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(VIII)（R₂、R₃、L、R₄は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、B(OR)₂部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、Rは水素またはピナコールである）の化合物と、式(VII)（式中、R₁は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、炭酸カリウムなどの塩基、および好ましくは例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

【0116】

スキーム4

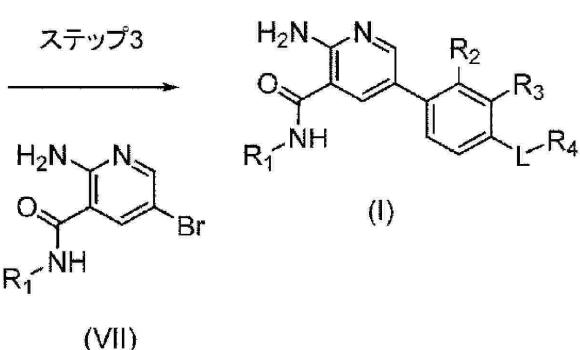
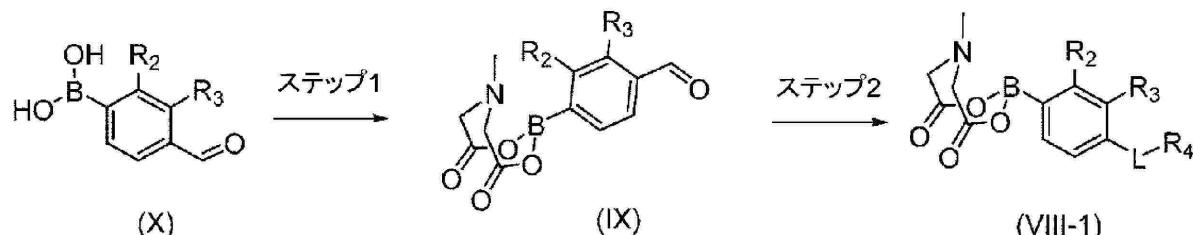
20

30

40

50

【化15】



10

20

ステップ1：式(X)（式中、R₂およびR₃は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(X)（式中、R₂およびR₃は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物を、N-メチルイミノ二酢酸によって、例えばDMFなどの適切な溶媒の存在下で、処理することによって得られ得る。

【0117】

ステップ2：式(VIII-1)（式中、R₁、R₂、R₃、R₄、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(X)（R₂およびR₃が、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物を、適切なアミンによって、例えばトリアセトキシホウ素化ナトリウムなどの適切な還元剤によって、および酢酸などの酸によって、例えばTHFなどの適切な溶媒の存在下で処理することによって得られ得る。

30

【0118】

ステップ3：式(I)（式中、R₁、R₂、R₃、R₄、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(VIII-1)（式中、R₂、R₃、L、R₄は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物と、式(VII)（式中、R₁は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物と、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、リン酸カリウムなどの塩基、および好ましくは例えば(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)塩化物などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

【0119】

さらなる態様では、本発明は、
 a) 本明細書で定義されるような式(I)の化合物と、本明細書で定義されるような式、R₁-NH₂の化合物とをカップリングさせ、式(I)の化合物を得るステップと；
 b) そのようにして得られた遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物を収集するステップと
 を含んでなる、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物を調製す

50

る方法に関する。

【0120】

さらなる態様では、本発明は、

a) 本明細書で定義されるような式(ⅤⅠ)の化合物と、本明細書で定義されるような式(Ⅴ)の化合物とをカップリングさせ、式(Ⅰ)の化合物を得るステップと、

b) そのようにして得られた遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(Ⅰ)の化合物を収集するステップと

を含んでなる、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(Ⅰ)の化合物を調製する方法に関する。

【0121】

10

さらなる態様では、本発明は、

a) 本明細書で定義されるような式(ⅤⅠⅠⅠ)の化合物または式(ⅤⅠⅠⅠ-1)の化合物と、本明細書で定義されるような式(ⅤⅠⅠ)の化合物とカップリングさせ、式(Ⅰ)の化合物を得るステップと；

b) そのようにして得られた遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(Ⅰ)の化合物を収集するステップと

を含んでなる、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(Ⅰ)の化合物を調製する方法に関する。

【0122】

20

本発明は、その任意の段階で入手できる中間生成物が出発材料として使用されて残りの工程が実施される；または出発材料が反応条件下で原位置で形成される；または反応成分がそれらの塩または光学的に純粋な材料の形態で使用される、本発明の方法の任意の変法をさらに含む。

【0123】

本発明の化合物および中間体はまた、当業者に一般的に知られている方法によって、互いに変換され得る。

【0124】

30

別の態様では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含んでなる、医薬組成物を提供する。さらなる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2種の薬学的に許容可能な担体を含んでなる。本発明の目的で、別段の指定がない限り、溶媒和化合物および水和物は一般に組成物と見なされる。好ましくは、薬学的に許容可能な担体は無菌である。医薬組成物は、経口投与、非経口投与、直腸投与、経皮投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態(限定されないが、カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、粉末または坐薬など)で、または液体形態(限定されないが、溶液、懸濁液またはエマルジョンなど)に構成され得る。医薬組成物は、滅菌などの従来法の製薬上の操作に供され得て、および/または従来法の不活性希釈剤、平滑剤、または緩衝剤、ならびに保存料や安定剤や湿潤剤や乳化剤や緩衝剤などのアジュバントなどを含有し得る。

【0125】

30

典型的に、医薬組成物は、以下の1つまたは複数と合わさった活性成分を含んでなる、錠剤またはゼラチンカプセルである。

a) 例えば、乳糖、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および/またはグリシンなどの希釈剤；

b) 例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコールなどの潤滑剤；

錠剤ではまた、

c) 例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドンなどの結合剤；所望ならば

d) 例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性混合

50

物などの崩壊剤；および

e) 吸收剤、着色剤、香味料、および甘味料。

【0126】

錠剤には、当技術分野で公知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングのどちらかが施されてもよい。

【0127】

経口投与に適した組成物は、本発明の化合物の有効量を、錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルション、硬質または軟質カプセル、またはシロップまたはエリキシル剤の形態で含む。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造の技術分野で公知の任意の方法に従って調製され、薬学的にエレガントであり美味しい調製物を提供するために、このような組成物は、甘味剤、着香剤、着色剤および保存料からなる群から選択される1つまたは複数の作用剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒の薬学的に許容可能な賦形剤との混合物中に、活性成分を含有してもよい。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、コーンスタークまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；および例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石などの平滑剤である。錠剤は、未被覆であり、または既知の技術によって被覆され、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長期間の持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が使用され得る。経口使用のための製剤は、その中で活性成分が、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合される硬質ゼラチンカプセルとして、またはその中で活性成分が、水と、または例えば、落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの油媒体と混合される、軟質ゼラチンカプセルとして提供され得る。

10

【0128】

遊離形態または薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物は、例えば、続くセクションで提供される生体外および生体内試験で示されるような、例えば、ALK-2調節特性などの有益な薬理学的特性を示し、したがって治療のために、または例えば、ツール化合物として研究用化学物質としての使用のために、適応される。

20

【0129】

本発明の化合物は、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される適応症の治療において、有用であってもよい。

30

【0130】

理論による拘束は望まないが、選択的ALK-2阻害剤である本発明の化合物は、BMPシグナル伝達とそれに関連する異常な組織修復を減少させ／阻害すると考えられる。

【0131】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、治療における、遊離形態または薬学的に許容可能な塩形態の式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態では、治療法は、ALK-2受容体の阻害によって治療されてもよい疾患から選択される。別の実施形態では、疾患は、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される。

40

【0132】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、治療における使用のための、遊離形態または薬学的に許容可能な塩形態の式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物を提供する。さらなる実施形態では、治療法は、ALK-2受容体の阻害によって治療されてもよい疾患から選択される。別の実施形態では、疾患は、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される。

【0133】

別の実施形態では、本発明は、遊離形態または薬学的に許容可能な塩形態の式(I)またはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の治療的に

50

許容可能な量を投与するステップを含んでなる、A L K - 2 受容体の阻害によって治療される疾患を治療する方法を提供する。さらなる実施形態では、疾患は、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される。

【 0 1 3 4 】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、薬剤の製造のための遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I) またはその副化学式 (Ia) 、 (II) 、 (IIa) 、 (IIb) の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態では、薬剤は、A L K - 2 受容体の阻害によって治療されてもよい疾患の治療のためのものである。別の実施形態では、疾患は、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される。

【 0 1 3 5 】

本発明の一実施形態では、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症の治療で使用するための、遊離形態の、またはその薬学的に許容可能な塩の、特に本明細書で言及される修飾の 1 つの、 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミドが提供される。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症の治療で使用するための、遊離形態の、またはその薬学的に許容可能な塩の、特に本明細書で言及される修飾の 1 つの、 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミドが提供される。

【 0 1 3 7 】

一実施形態では、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症の治療で使用するための、遊離形態の、またはその薬学的に許容可能な塩の、特に本明細書で言及される修飾の 1 つの、 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミドが提供される。

【 0 1 3 8 】

以下の実施例は、本発明を例証することを意図し、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。温度は、摂氏で与えられる。特に言及されない場合、全ての蒸発は、典型的には約 15 mmHg ~ 100 mmHg (= 20 ~ 133 ミリバール) である、減圧下で実施される。最終生成物、中間体、および出発材料の構造は、例えば、微量分析などの標準的な分析法、および例えば、MS、IR、NMR などの分光特性によって確認される。用いられる略語は、当技術分野で慣用されているものである。

【 0 1 3 9 】

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発材料、基礎的要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、および触媒は、市販されており、または当業者に公知の有機合成法によって、または実施例に記載された方法または類似の方法によって製造され得る。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示されるように、当業者に公知の有機合成法によって製造され得る。

【 実施例 】

【 0 1 4 0 】

略語

化学シフト

A c O H 酢酸

a q r r a q . 水性

A P C I - M S 大気圧化学イオン化質量分光分析

B H 3 D M S ボランジメチルスルフィド錯体

10

20

30

40

50

鹹水	飽和塩化ナトリウム溶液	
n - BuLi	n - ブチルリチウム	
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	4 - (ジメチルアミノ) ピリジン	
DMF	N, N - デジメチルホルムアミド	
DPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DSC	示差走査熱量測定	
DVS	動的蒸気吸着	
eq	当量	10
Et	エチル	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
ESI - MS	電子スプレーイオン化質量分光分析	
FIA - MS	フローインジェクション分析質量分光分析	
FT - IR	フーリエ変換赤外線分光法	
h	時間	
HATU	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラ	
メチルウロニウム - ヘキサフルオロリン酸		20
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高解像度質量分光分析	
IPA	イソプロパノール	
IPAc	酢酸イソプロピル	
i - PrOH	イソプロパノール	
IT	内部温度	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
L	リットル	30
LC - MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LiOH	水酸化リチウム	
M	モル濃度	
MCC	微結晶セルロース	
mg	ミリグラム	
MM	ミリモル濃度	
MeOH	メタノール	
min	分	
mL	ミリリットル	40
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MHz	メガヘルツ	
MTBE	メチルtert - ブチルエーテル	
N	正常	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaHMDS	ナトリウム - ビス(トリメチルシリル)アミド	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	50

N H₄OAc 酢酸アンモニウム

N M R 核磁気共鳴

P d C l₂ (d p p f) または P d (d p p f) C l₂ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)

P d C l₂ (P P h₃)₂ ビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (I I)

p r e p H P L C 分取高速液体クロマトグラフィー

p p m 百万分率

R T または r . t . 室温 (2 3 ± 3)

s a t . 飽和

S F C 超臨界流体クロマトグラフィー

10

S P E 固相抽出

T E A トリエチルアミン

T F A トリフルオロ酢酸

T H F テトラヒドロフラン

T G A 熱重量分析

t_R 滞留時間

U P L C - M S 超高速液体クロマトグラフィー質量分光分析

X P h o s P d (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] 塩化パラジウム (I I)

20

X R P D X 線粉末回折

【 0 1 4 1 】

分析法

1 H - N M R

測定は、Bruker Ultra shield (商標) 4 0 0 (4 0 0 M H z) 、Bruker Ultra shield (商標) 6 0 0 (6 0 0 M H z) 、4 0 0 M H z D R X Bruker Cryo Probe (4 0 0 M H z) または 5 0 0 M H z D R X Bruker Cryo Probe (5 0 0 M H z) 分光計上で、内標準としてトリメチルシランを使用してまたは使用せずに実施した。化学シフト (δ 値) はテトラメチルシランから低磁場で p p m で報告され、スペクトル分割パターンは一重項 (s) 、二重項 (d) 、三重項 (t) 、四重項 (q) 、多重項、未分割またはより重複する信号 (m) 、広域シグナル (b s) である。溶媒は括弧内に示される。

30

【 0 1 4 2 】

U P L C - M S

カラム : Waters Acuity HSS T 3 、 C 1 8 、 1 . 8 μ m 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 6 0 のオーブン。流速 : 1 . 0 m L / 分。勾配 : 5 % ~ 9 8 % B で 1 . 4 0 分間、次に 9 8 % B で 0 . 4 0 分間、 9 8 % ~ 5 % B で 0 . 1 0 分間、 5 % B で 0 . 1 0 分間 ; A = 水 + 0 . 0 5 % ギ酸 + 3 . 7 5 m M N H₄OAc 、 B = アセトニトリル + 0 . 0 4 % ギ酸。検出 : U V / V I S (D A D) 、 E S I (±) 。質量分光計範囲 : 1 0 0 ~ 1 2 0 0 D a 。

40

【 0 1 4 3 】

実施例 4 6 、 5 6 、 7 4 、 8 1 、 8 5 、 および 8 7 の場合 :

カラム : Waters Acuity BEH 、 C 1 8 、 1 . 7 μ m 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 5 0 のオーブン。流速 : 1 . 0 m L / 分。勾配 : 2 % ~ 9 8 % B で 4 . 4 0 分間、次に 9 8 % B で 0 . 7 5 分間、 9 8 % ~ 2 % B で 0 . 0 4 分間 ; A = 水 + 0 . 1 % ギ酸、 B = アセトニトリル + 0 . 1 % ギ酸。検出 : U V / V I S (D A D) 、 E S I (±) 。質量分光計範囲 : 1 0 0 ~ 1 2 0 0 D a 。

【 0 1 4 4 】

U P L C - H R M S :

W a t e r s Acuity SDS 、 C 1 8 、 1 . 7 μ m 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 5 0

50

のオープン。勾配：5 % ~ 9 8 % B で 7 . 5 0 分間、次に 9 8 % B で 0 . 4 0 分間、9 8 % ~ 5 % B で 0 . 1 5 分間；A = 水 + 5 mM NH₄OH、B = アセトニトリル + 5 mM NH₄OH。検出：UV / VIS (DAD)、ESI (±)。質量分光計範囲：100 ~ 1200 Da。

【0145】

HPLC - MS

カラム：Waters Symmetry C8、3.5 μm、2.1 × 50 mm、50 のオープン；流速：1.0 mL / 分。勾配：10 % ~ 95 % B で 2 分間、次に 95 % B で 1 分間、95 % ~ 10 % B で 0 . 5 分間、10 % B で 0 . 5 0 分間；A = 水 + 0 . 1 % TFA、B = アセトニトリル + 0 . 1 % TFA。検出：UV / VIS (DAD)、APCI (+)。質量分光計範囲：100 ~ 1200 Da。

10

【0146】

旋光度測定

旋光度は、589 nmで動作する偏光計 Perkin Elmer PE 241 シリーズ No. 5325 を用いて、溶媒としてクロロホルムを使用して測定した。

【0147】

精製法

prep HPLC

Gilson GX-281、ポンプ 331 / 332。

カラム：Waters Sunfire C18、30 × 100 mm、5 μm。流速：30 mL / 分。

20

移動相：水 (0 . 1 % TFA を含有する) およびアセトニトリル (方法 1 a)

または：

カラム：X-Bridge C18、30 × 50 mm、5 μm。流速：75 mL / 分。

移動相：水 (5 mM NH₄OH を含有する) およびアセトニトリル (方法 1 b)

【0148】

順相フラッシュクロマトグラフィー

Teledyne ISCO CombiFlash:

カラム：RediSep Rf Silica Flash

移動相：シクロヘキサン / EtOAc (方法 2 a) または DCM / MeOH (方法 2 b)。

30

Biotage Flash-Master II:

カラム：Merck からのシリカゲル 60 (40 - 63 μm) でプレフィルドされた

移動相：DCM および MeOH (7 . 3 mM NH₄OH を含有する) (方法 2 c)。

【0149】

逆相フラッシュクロマトグラフィー：

Teledyne ISCO CombiFlash:

カラム RediSep Rf Gold C18 High Performance、15 . 5 g、50 g または 240 g プレパックカラム、20 ~ 40 μm、100 A

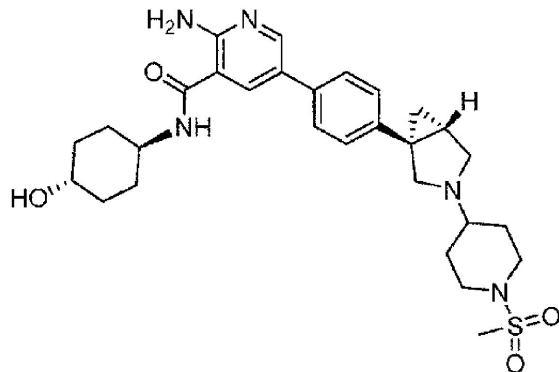
移動相：水 および アセトニトリル (7 . 3 mM NH₄OH を含有する) (方法 3 a) または 水 (0 . 1 % TFA を含有する) および アセトニトリル (方法 3 b)。

40

【0150】

実施例 1 : 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化16】



10

DCM (4 mL) 中の 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド TFA 塩 (中間体 1a、80 mg、0.158 mmol) の溶液に、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オン (30.8 mg、0.174 mmol) および AcOH (0.018 mL、0.316 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 45 度で 30 分間攪拌した。トリアセトキシホウ素化ナトリウム (84 mg、0.395 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 45 度で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO₃ の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合われた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー (方法 2b) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 3.15 (dd, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 5H), 2.65 (dd, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 7H), 1.57 - 1.18 (m, 8H), 0.83 - 0.70 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 分間; ESI-MS 554 [M + H]⁺.

20

【0151】

中間体 1a : 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド

ジオキサン (10 mL) 中の (1R, 5S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1b、940 mg、1.55 mmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 (1.55 mL、6.20 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 65 度で 5 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。時折、標題化合物を prep HPLC (方法 1a) によってさらに精製し、溶媒の蒸発後に TFA 塩を得た。(UPLC-MS) t_R 0.45 分間; ESI-MS 393 [M + H]⁺.

40

【0152】

中間体 1b : (1R, 5S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

DME (10 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド (中間体 1c、630 mg、1.59 mmol) の溶液に、トランス - 4 -

50

アミノシクロヘキサノール (290 mg、1.91 mmol)、HATU (909 mg、2.39 mmol) および N-メチルモルホリン (0.53 mL、4.78 mmol) を室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を prep HPLC (方法1a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。(UPLC-MS) t_R 1.00分間；ESI-MS 493 [M+H]⁺.

【0153】

中間体1c：2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 THF (15 mL) 中の (1R,5S)-tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (中間体1d、1.00 g、2.44 mmol) の溶液に、LiOH (3.66 mL、7.33 mmol) の2M水性溶液を室温で添加した。反応混合物を65℃で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗生成物を prep HPLC (方法1a) によって精製し、表題化合物を得た。(UPLC-MS) t_R 0.92分間；ESI-MS 396 [M+H]⁺.

10

【0154】

中間体1d：(1R,5S)-tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

20

ラセミtert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (中間体1e、13.5 g、33.0 mmol) をキラル分取SFC (Waters SFC 200、Waters SFC 200、CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm、移動相CO₂/i-PrOH 70:30、流量120 g/分；278 nmでのUV検出) によって分離した。減圧下での濃縮後、表題化合物を灰白色固体として得た。キラル分析用SFC (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm、移動相CO₂/MeOH+0.1%DEA 60:40、流量1 mL/分；274 nmでのUV検出) : t_R 2.30分間、ee = 98.6%、[]_D²⁰ = +90°。

30

【0155】

中間体1e：tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

ジオキサン (75 mL) 中のtert-ブチル-1-(4-ブロモフェニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (国際公開第2007/022935号パンフレットの記載と同様に調製した) (3.34 g、9.38 mmol) の溶液に、メチル2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチン酸塩 (国際公開第2012/087938号パンフレットの記載と同様に調製した) (3.91 g、14.1 mmol) を添加した。K₂CO₃ (9.38 mL、18.8 mmol) およびPd(dppf)Cl₂-DCM付加物 (0.766 g、0.938 mmol) の2M水性溶液を窒素雰囲気下で添加し、混合物を窒素雰囲気下で80℃で18時間加熱した。反応混合物を150 mLの水で希釈し、EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗残留物を順相クロマトグラフィー (方法2b) によって精製し、表題化合物を灰白色固体として得た。(UPLC-MS) t_R 1.29分間；ESI-MS 410 [M+H]⁺.

40

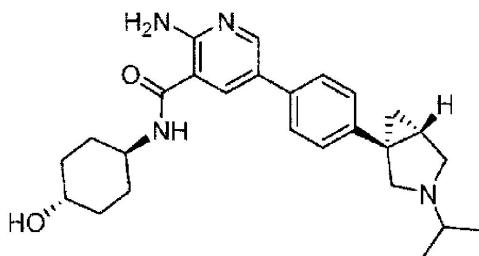
【0156】

実施例2：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

50

- 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 17】



10

D M F (3 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R,5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩 (中間体 2 a、117 mg、0.259 mmol) の溶液に、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (39.3 mg、0.259 mmol)、H A T U (148 mg、0.389 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.085 mL、0.778 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に N a H C O 3 の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c と混合した。相分離後、水性層を E t O A c で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を p r e p H P L C (方法 1 a) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。1 H N M R (400 MHz, D M S O - d 6) 8.38 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.12 (s, 2 H), 4.58 (d, 1 H), 3.82 - 3.66 (m, 1 H), 3.48 - 3.34 (m, 3 H), 3.07 (d, 1 H), 2.64 - 2.55 (m, 2 H), 1.96 - 1.77 (m, 5 H), 1.50 - 1.19 (m, 5 H), 1.04 (d d, 6 H), 0.75 (d d, 1 H). (U P L C - M S) t R 0.50 分間; E S I - M S 435 [M + H] +.

20

【0157】

中間体 2 a : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R,5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩

30

T H F (10 mL) 中のメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R,5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 2 b、660 mg、1.22 mmol) の溶液に、L i O H (1.22 mL、2.44 mmol) の 2 M 水性溶液を室温で添加した。反応混合物を 65 °C で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗生成物を p r e p H P L C (方法 1 a) によって精製し、表題化合物を T F A 塩として得た。 (U P L C - M S) t R 0.37 分間; E S I - M S 338 [M + H] +.

【0158】

中間体 2 b : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R,5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩

40

アセトニトリル (7 mL) 中のメチル 2 - アミノ - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ニコチン酸塩 (国際公開第 2012 / 087938 号パンフレットの記載と同様に調製した) (462 mg、1.663 mmol) の溶液に、(1R,5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (中間体 2 c、466 mg、1.66 mmol)、2 M 水性 K 2 C O 3 (1.66 mL、3.33 mmol) および P d C l 2 (d p p f) - D C M 付加物 (67.9 mg、0.083 mmol) を室温で添加した。反応混合物を密封し、マイクロ波反応器中で 120 °C で 10 分間照射し、次に冷却し、セライト上で濾過し、N a H C O 3 の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c と混合した。相分離後、水性層を E t O A c で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾

50

過して減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.62分間; ESI-MS 352 [M+H]⁺.

【0159】

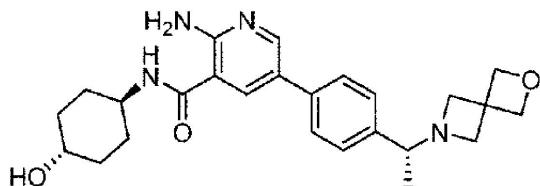
中間体2c: (1R,5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

アセトニトリル(10mL)中の(1R,5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(国際公開第2007/022935号パンフレットの記載と同様に調製した)(525mg, 2.21mmol)の溶液に、2-ヨードブロパン(0.420mL, 2.65mmol)およびK₂CO₃(609mg, 4.41mmol)を室温で窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を65℃で3時間攪拌し、次にEtOAcで希釈し、NaHCO₃の飽和水性溶液と混合した。相分離後、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を灰白色固体として得た。(UPLC-MS) t_R 0.72分間; ESI-MS 280/282 [M+H]⁺.

【0160】

実施例3: 5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アズスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド

【化18】



ジオキサン(5mL)中の(6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(中間体3a、300mg、0.645mmol)の溶液に、(R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アズスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b、420mg、0.774mmol)、PdCl₂(dppf)(23.6mg、0.032mmol)および2N水性NaOH(0.645mL、1.29mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次にEtOAcおよび水で希釈した。EtOAcによる2回の抽出後に、有機層をNaHCO₃の飽和水性溶液および鹹水でそれぞれ洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をMeOHに溶解し、シリカ-チオールカートリッジ(500mg装填; MeOHによる予備調節)を通過させて、パラジウムを除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー(方法2b)によって精製し、表題化合物を茶色がかった固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs, 2H), 7.12(bs, 2H), 4.54-4.58(m, 1H), 4.51-4.66(m, 3H), 3.55-3.81(m, 1H), 3.35-3.54(m, 2H), 3.20-3.24(m, 1H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.15(bs, 1H), 1.78-1.91(m, 4H), 1.14-1.41(m, 5H), 1.11(bs, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.45分間; ESI-MS 437 [M+H]⁺.

【0161】

中間体3a: (6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸。

ジオキサン(25mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(中間体3c、1.00g、2.67mmol)

10

20

30

40

50

) の溶液に、ビス(ピナコラト)ニホウ素(0.815 g、3.21 mmol)、PdC1₂(dppf)(0.098 g、0.134 mmol)、およびKOAc(0.525 g、5.35 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80で18時間攪拌し、冷却してセライトパッドを通して濾過させ、減圧下で濃縮して、粗製の茶色がかった固体として表題化合物を得て(ピナコレートエステルは反応条件下で加水分解した)、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.32分間; ESI-MS 280 [M+H]⁺.

【0162】

中間体3b: (R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン。

D MF(7 mL)中の(R)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン(0.216 mL、1.499 mmol)の溶液に、DIPPEA(0.524 mL、3.00 mmol)および3,3-ビス(ブロモメチル)オキセタン(439 mg、1.80 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を100で5時間攪拌し、冷却して水およびEtOAcで希釈した。相分離後、水性層をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油として得て、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.52分間; ESI-MS 282/284 [M+H]⁺.

【0163】

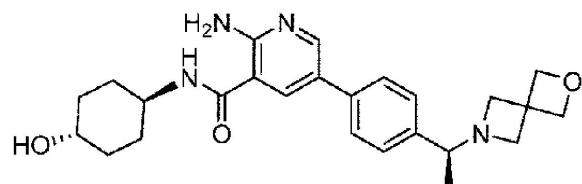
中間体3c: 2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチンアミド。

D MF(30 mL)中の2-アミノ-5-ブロモニコチン酸(2.00 g、9.22 mmol)の溶液に、トランス-4-アミノシクロヘキサンオール(1.68 g、11.1 mmol)、HATU(7.01 g、18.4 mmol)およびN-メチルモルホリン(4.05 mL、36.9 mmol)を室温で添加した。2時間の攪拌後、反応混合物をEtOAc、およびNaHCO₃の飽和水性溶液で希釈した。水性相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して減(reduced)圧下で濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー(方法2a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。(UPLC-MS) t_R 0.62分間; ESI-MS 314/316 [M+H]⁺.

【0164】

実施例4: 5-(4-((S)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチンアミド

【化19】



表題化合物は、(R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)の代わりに(S)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体4a)を使用したこと以外は、5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチンアミド(実施例3)と類似様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs,

10

20

30

40

50

, 2 H) , 7.12 (bs, 2 H) , 4.54 - 4.58 (m, 1 H) , 4.51 - 4.66 (m, 3 H) , 3.55 - 3.81 (m, 1 H) , 3.35 - 3.54 (m, 2 H) , 3.20 - 3.24 (m, 1 H) , 3.20 - 3.27 (m, 2 H) , 3.15 (bs, 1 H) , 1.78 - 1.91 (m, 4 H) , 1.14 - 1.41 (m, 5 H) , 1.11 (bs, 3 H) . (UPLC-MS) t_R 0.45 分間; ESI-MS 437 [M + H]⁺.

【0165】

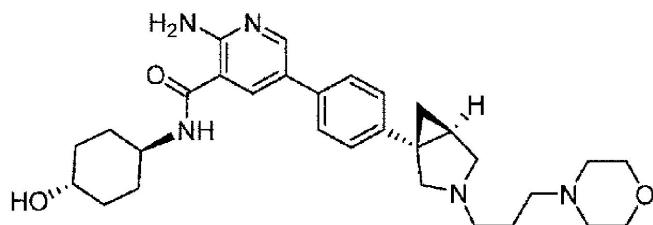
中間体 4 a : (S) - 6 - (1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3]ヘプタン

表題化合物は、(R) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エタンアミンの代わりに(S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エタンアミンを使用したこと以外は、(R) - 6 - (1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3]ヘプタン(中間体 3 b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.55 分間; ESI-MS 282 / 284 [M + H]⁺.

【0166】

実施例 5 : 2 - アミノ - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド

【化 20】



10

20

アセトニトリル(3 mL)中の5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド TFA 塩(中間体 5 a、70 mg、0.138 mmol)の溶液に、K₂CO₃(47.7 mg、0.345 mmol)および4 - (3 - ブロモプロピル)モルホリン(47.9 mg、0.166 mmol)を室温で添加した。反応混合物を65℃で2時間攪拌した。次に反応混合物をNaHCO₃の飽和水性溶液で希釈し、EtOAcと混合した。相分離後、水性層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をprep HPLC(方法 1 a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (d, 1 H) , 8.31 (d, 1 H) , 8.11 (d, 1 H) , 7.58 (d, 2 H) , 7.22 (d, 2 H) , 7.12 (s, 2 H) , 4.58 (d, 1 H) , 3.82 - 3.67 (m, 1 H) , 3.61 - 3.50 (m, 4 H) , 3.41 (s, 2 H) , 3.05 (d, 1 H) , 2.48 - 2.24 (m, 9 H) , 1.93 - 1.76 (m, 5 H) , 1.61 (m, 2 H) , 1.46 - 1.17 (m, 6 H) , 0.76 (dd, 1 H) . (UPLC-MS) t_R 0.40 分間; ESI-MS 520 [M + H]⁺.

30

40

【0167】

中間体 5 a : 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

ジオキサン(10 mL)中の(1S, 5R) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

50

(中間体5b、1.18g、1.95mmol)の溶液に、ジオキサン中のHClの4M溶液(1.95mL、7.78mmol)を室温で添加した。反応混合物を65で5時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。時折、生成物をpHPLC(方法1a)によってさらに精製し、溶媒の蒸発後に表題化合物をTFA塩として得た。(UPLC-MS) t_R 0.45分間; ESI-MS 393 [M+H]⁺。
【0168】

中間体5b: (1S,5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-(((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-(4-(((1S,5R)-3-tert-ブチル-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体5c)を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 1.00分間; ESI-MS 493 [M+H]⁺。
【0169】

中間体5c: 2-アミノ-5-(4-(((1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸

表題化合物は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1d)の代わりに(1S,5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体5d)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体1c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.92分間; ESI-MS 396 [M+H]⁺。
【0170】

中間体5d: (1S,5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

ラセミtert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1e、13.5g、33.0mmol)をキラル分取SFC(CHIRALPAK AD-H5 μ m 30^{*} 250mm、移動相CO₂/i-PrOH 70:30、流量120g/分; 278nmでのUV検出)によって分離した。減圧下での濃縮後、表題化合物を灰白色固体として得た。キラル分析用HPLC(CHIRALPAK AD-3 3 μ m 2^{*} 100mm、移動相CO₂/MeOH+0.1%DEA 60:40、流量1mL/分; 274nmでのUV検出): t_R 2.90分間、ee = 98.7%、[D]²⁰ = -87°。
【0171】

実施例6: 2-アミノ-5-(4-(((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド

10

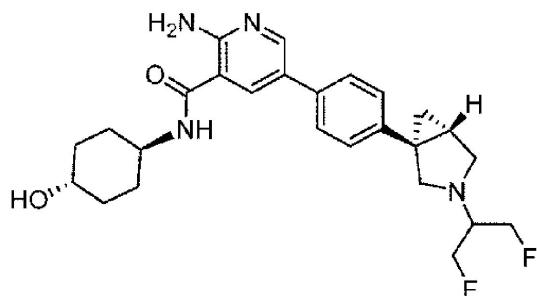
20

30

40

50

【化 2 1】



10

アセトニトリル (3 mL) 中の 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチニアミド TFA 塩 (中間体 1a、70 mg、0.138 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (38.2 mg、0.276 mmol) および 1, 3 - デフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6a) (37.8 mg、0.166 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に NaHCO₃ の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を prep HPLC (方法 1a) によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 4.64 (d, 3 H), 3.74 (m, 4 H), 2.89 (d, 4 H), 1.87 (t, 5 H), 1.34 (m, 6 H), 0.82 (s, 1 H)。 (UPLC-MS) t_R 0.68 分間; ESI-MS 471 [M + H]⁺。

20

【0172】

中間体 6a : 1, 3 - デフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート DCM (8 mL) 中の 1, 3 - デフルオロプロパン - 2 - オール (300 mg、3.12 mmol) の溶液に、DMAP (26.7 mg、0.219 mmol) および TEA (0.522 mL、3.75 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.630 mL、3.75 mmol) を添加した。0 で 60 分間、および室温で 3 時間の攪拌後に、反応混合物を DCM で希釈した。有機層をクエン酸の水性溶液で 2 回、および NaHCO₃ の飽和水性溶液で 2 回水洗し、MgSO₄ 上で乾燥させて、500 ミリバールで濃縮した。標記化合物を粗製油として得て、これをさらに精製せずに使用した。

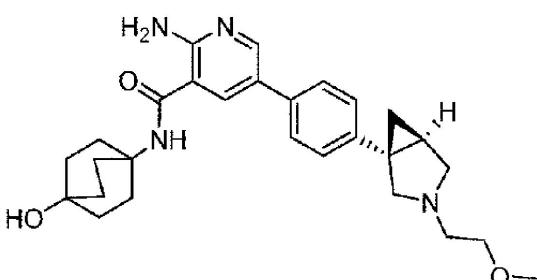
30

【0173】

実施例 7 : 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド

【化 2 2】

40



表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - プトキシ

50

カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチ
ン酸 (中間体 1 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S, 5 R) - 3 - (2 - メ
トキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコ
チン酸 (中間体 7 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 4
- アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - オール塩酸塩を使用したこと以外は、(10
(1 R, 5 S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1 r, 4 R) - 4
- ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ア
ザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似様式で調製
した。粗生成物を最初に p r e p H P L C (方法 1 a) によって、次に逆相フラッシュクロ
マトグラフィー (方法 3 a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。 1
H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d 6) 8 . 3 4 (d, 1 H), 7 . 9 8 (d
, 1 H), 7 . 7 9 (s, 1 H), 7 . 5 7 (d, 2 H), 7 . 2 1 (d, 2 H), 6 .
9 2 (s, 2 H), 4 . 3 2 (s, 1 H), 3 . 4 5 (t, 2 H), 3 . 4 1 - 3 . 2 9
(m, 2 H), 3 . 2 7 (s, 3 H), 3 . 0 8 (d, 1 H), 2 . 6 8 - 2 . 5 1 (m
, 3 H), 2 . 0 7 - 2 . 0 3 (m, 6 H), 1 . 8 3 - 1 . 7 9 (m, 1 H), 1 . 6
5 - 1 . 6 1 (m, 6 H), 1 . 3 3 (t, 1 H), 0 . 7 7 (b s, 1 H). (U P L
C - M S) t R 0 . 5 2 分間; E S I - M S 4 7 7 [M + H] + .

【0174】

中間体 7 a : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S, 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 20
3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸

表題化合物は、(1 R, 5 S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (メ
トキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 d) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - (1 S, 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 7 b) を使用したこと以外は、2 - アミ
ノ - 5 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビ
シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 2 c) と類似
様式で調製した。 (U P L C - M S) t R 0 . 3 2 分間; E S I - M S 3 5 4 [M + H] + .

【0175】

中間体 7 b : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S, 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチ
ル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩

アセトニトリル (6 m L) 中のメチル 5 - (4 - ((1 S, 5 R) - 3 - アザビシクロ
[3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体
7 c, 2 1 0 m g, 0 . 6 0 7 m m o l) の溶液に、K 2 C O 3 (1 6 8 m g, 0 . 7 2
9 m m o l) および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (0 . 0 6 8 m L, 0 . 7 2 9 m
m o l) を室温で添加した。反応混合物を 6 5 で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を N a
H C O 3 の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c と混合した。相分離後、水性層を E t O A
c で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過して
減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。 (U P L C - M
S) t R 0 . 6 2 分間; E S I - M S 3 6 8 [M + H] + .

【0176】

中間体 7 c : メチル 5 - (4 - ((1 S, 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキ
サン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩

ジオキサン (7 m L) 中の (1 S, 5 R) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ
- 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3
. 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 5 d, 5 0 0 m g, 1 . 2 2 m m o l)
の溶液に、ジオキサン中の H C 1 の 4 M 溶液 (1 . 2 2 m L, 4 . 8 8 m m o l) を室温
で添加した。反応混合物を 6 0 で 3 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩
酸塩として得た。 (U P L C - M S) t R 0 . 5 8 分間; E S I - M S 3 1 0 [M + H] + .

10

20

30

40

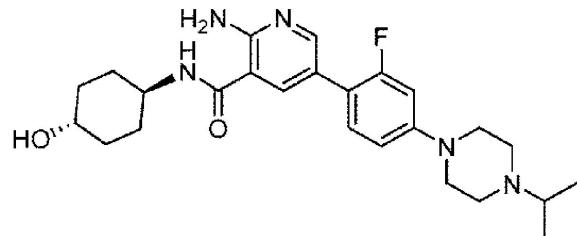
50

1 + .

【 0 1 7 7 】

実施例 8 : 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 2 3】



ジオキサン (4 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (中間体 3c、230 mg、0.731 mmol) の溶液に、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - デオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8a、463 mg、0.731 mmol)、2N 水性 K_2CO_3 (0.73 mL、1.46 mmol)、および $PdCl_2(dppf)$ - DCM 付加物 (29.9 mg、0.037 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 60 分間攪拌し、次に EtOAc および水性 $NaHCO_3$ で希釈した。相分離後、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を $NaHCO_3$ の飽和水性溶液および鹹水でそれぞれ洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を prepHPLC (方法 1a) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (q, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.42 - 0.88 (m, 10H). (UPLC-MS) t_R 0.48 分間; ESI-MS 456 [M+H]⁺.

【 0 1 7 8 】

中間体 8 a : 1 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ディオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン

ジオキサン (8 mL) 中の 1-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン (中間体 8b、212 mg、0.662 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ニホウ素 (202 mg、0.794 mmol)、KOAc (130 mg、1.323 mmol) および PdCl₂(dppf)-DCM 付加物 (27 mg、0.033 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 90 分で 2 時間攪拌し、次にセライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得て、それをさらに精製することなく使用した。(UPLC-MS) t_R 0.79 分間; ESI-MS 349 [M+H]⁺。

【 0 1 7 9 】

中間体 8 b : 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン
 アセトニトリル (7 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン
 (中間体 8 c 、 215 mg 、 0.797 mmol) の溶液に、 2 - ヨードプロパン (0.095 mL 、 0.956 mmol) および K_2CO_3 (220 mg 、 1.593 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 65 度で 4 時間攪拌し、次に EtOAc および水性 $NaHCO_3$ で希釈した。相分離後、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を鹹水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油として得て、それをさらに精製することなく使用した。 (UPLC - MS) t_R 0.66 分間

10

20

30

40

50

; E S I - M S 3 0 2 [M + H] ⁺ .

【 0 1 8 0 】

中間体 8 c : 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン

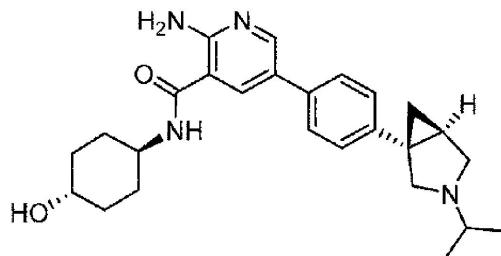
ジオキサン (8 mL) 中の t e r t - ブチル 4 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (3 0 0 m g 、 0 . 8 3 5 m m o l) の溶液に、ジオキサン中の 4 N H C l (0 . 8 4 mL 、 3 . 3 4 m m o l) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次に E t O A c および水性 N a H C O ₃ で希釈した。相分離後、水性層を E t O A c で抽出した。有機層を鹹水で洗浄し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。 (U P L C - M S) t _R 0 . 6 0 分間 ; E S I - M S 2 6 0 [M + H] ⁺ .

10

【 0 1 8 1 】

実施例 9 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【 化 2 4 】



20

表題化合物は、 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩 (中間体 2 a) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩 (中間体 9 a) を使用したこと以外は、 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 2) と類似様式で調製した。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 2 H) , 7 . 2 3 (d , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 8 (d , 1 H) , 3 . 8 2 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 4 (m , 3 H) , 3 . 0 7 (d , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 5 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 7 7 (m , 5 H) , 1 . 5 0 - 1 . 1 9 (m , 5 H) , 1 . 0 4 (d d , 6 H) , 0 . 7 5 (d d , 1 H) . (U P L C - M S) t _R 0 . 5 0 分間 ; E S I - M S 4 3 5 [M + H] ⁺ .

30

【 0 1 8 2 】

中間体 9 a : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩

40

表題化合物は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 2 b) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 9 b) を使用したこと以外は、 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 T F A 塩 (中間体 2 a) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t _R 0 . 3 7 分間 ; E S I - M S 3 3 8 [M + H] ⁺ .

【 0 1 8 3 】

50

中間体 9 b : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩

表題化合物は、 (1 R , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (中間体 2 c) の代わりに (1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (中間体 9 c) を使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 2 b) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 6 2 分間 ; E S I - M S 3 5 2 [M + H] ⁺ .

【 0 1 8 4 】

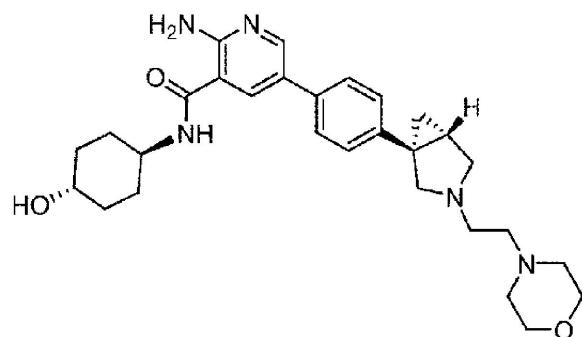
中間体 9 c : (1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン

表題化合物は、 (1 R , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの代わりに (1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 2 9 3 5 号パンフレットの記載と同様に調製した) を使用したこと以外は、 (1 R , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (中間体 2 c) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 7 0 分間 ; E S I - M S 2 8 0 / 2 8 2 [M + H] ⁺ .

【 0 1 8 5 】

実施例 1 0 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【 化 2 5 】



表題化合物は、 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 4 - (2 - ブロモエチル) モルホリンを使用したこと以外は、 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は 6 5 で 1 時間攪拌した。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 7 . 2 2 (d , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (d , 1 H) , 3 . 8 4 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 1 (m , 4 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 3 . 0 9 (d , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 5 7 (m , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 6 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 5 (m , 5 H) , 1 . 5 3 - 1 . 1 5 (m , 5 H) , 0 . 7 7 (d , 1 H) . (U P L C - M S) t_R 0 . 4 9 分間 ; E S I - M S 5 0 6 [M + H] ⁺ .

【 0 1 8 6 】

実施例 1 1 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - フルオロエチル) -

10

20

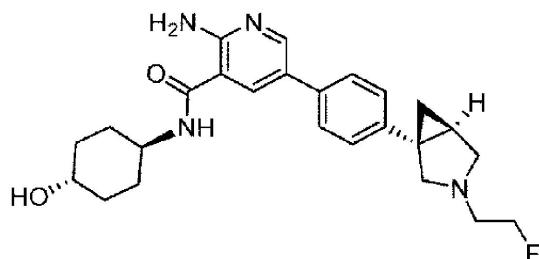
30

40

50

3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 2 6】



10

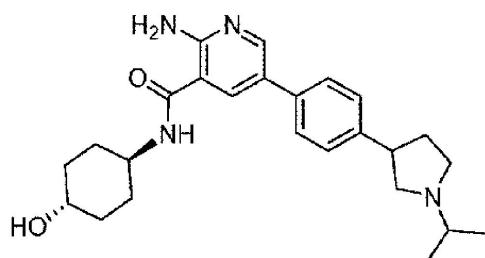
表題化合物は、4-(3-ブロモプロピル)モルホリンの代わりに1-ブロモ-2-フルオロエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60度で5時間攪拌した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 2H), 4.50(s, 1H), 3.73(d, 1H), 3.41(d, 3H), 2.83-2.78(m, 3H), 1.85(t, 5H), 1.47-1.16(m, 6H), 0.78(s, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47分間; ESI-MS 439[M+H]⁺。

20

〔 0 1 8 7 〕

実施例 12 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 2 7】



30

表題化合物は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) の代わりに 1 - イソプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン (中間体 12 a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (実施例 8) と類似様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.36 (d , 1 H) , 8.26 (d , 1 H) , 8.09 (d , 1 H) , 7.62 - 7.51 (m , 2 H) , 7.37 - 7.28 (m , 2 H) , 7.09 (s , 2 H) , 4.55 (d , 1 H) , 3.70 (dq , 1 H) , 3.44 - 3.34 (m , 2 H) , 3.03 (d , 1 H) , 2.75 (s , 2 H) , 2.29 - 2.06 (m , 2 H) , 1.87 - 1.68 (m , 5 H) , 1.42 - 1.17 (m , 5 H) , 1.06 (t , 6 H) . (UPLC - MS) t_{R} 0.48 分間 ; ESI - MS 423 [M + H]⁺ .

40

〔 0 1 8 8 〕

中間体 12 a : 1 - イソプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン

表題化合物は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 b) の代わりに 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - イソプロピルピロリジン (中間体 12 b) を使用したこと以外は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0.7 9 分間 ; E S I - M S 316 [M + H] ⁺ .

【 0189 】

中間体 12 b : 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - イソプロピルピロリジン

10

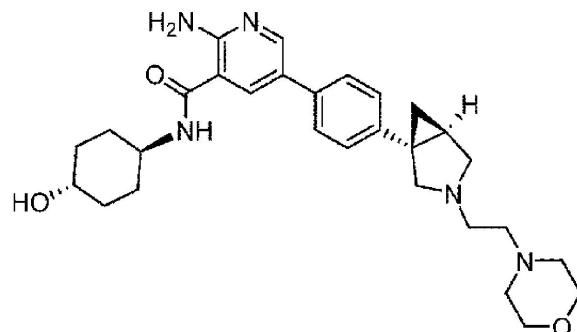
表題化合物は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン (中間体 8 c) の代わりに 3 - (4 - ブロモフェニル) ピロリジン塩酸塩を使用したこと以外は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 b) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0.62 分間 ; E S I - M S 269 [M + H] ⁺ .

【 0190 】

実施例 13 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【 化 28 】

20



30

表題化合物は、4 - (3 - ブロモプロピル) モルホリンの代わりに 4 - (2 - ブロモエチル) モルホリンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製した。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 7 . 2 2 (d , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (d , 1 H) , 3 . 8 4 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 1 (m , 4 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 3 . 0 9 (d , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 5 7 (m , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 6 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 5 (m , 5 H) , 1 . 5 3 - 1 . 1 5 (m , 5 H) , 0 . 7 7 (d , 1 H) . (U P L C - M S) t_R 0.49 分間 ; E S I - M S 506 [M + H] ⁺ .

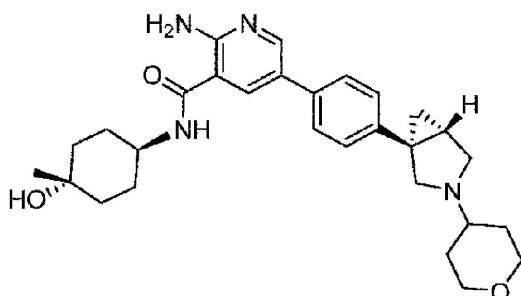
40

【 0191 】

実施例 14 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

50

【化29】



10

表題化合物は、2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体14a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1*R*,5*S*)-tert-ブチル1-((4-(6-アミノ-5-((1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をprep HPLC(方法1a)によって精製し、表題化合物をTFA塩として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.71 (bs, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.85-3.43 (m, 5H), 3.27 (t, 2H), 2.26 (dd, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.21-1.13 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.51分間; ESI-MS 491 [M+H]⁺.

20

【0192】

中間体14a:2-アミノ-5-((4-((1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(TFA塩)

30

無水THF(16mL)中のメチル2-アミノ-5-((4-((1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸塩(中間体14b、1.30g、2.97mmol)の溶液に、LiOHの2M水性溶液(4.46mL、8.92mmol)を室温で添加した。反応混合物を65℃で140分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー(方法3b)によって精製した。純粋な画分を濃縮し、凍結乾燥させて、表題化合物を灰白色のTFA塩として得た。(UPLC-MS) t_R 0.40分間; ESI-MS 380 [M+H]⁺.

40

【0193】

中間体14b:メチル2-アミノ-5-((4-((1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸塩

DCM(16mL)中のメチル5-((4-((1*R*,5*S*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチニ酸塩(中間体14c、1.18g、3.28mmol)の溶液に、ジヒドロ-2*H*-ピラン-4(3H)-オノン(0.33mL、3.60mmol)およびAcOH(0.38mL、6.55mmol)を室温で添加した。反応混合物を45℃で30分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(1.74g、8.19mmol)を室温で添加し、反応混合物を45℃で30分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(1.74g、8.19mmol)を室温で添加し、反応混合物を45℃で30分間攪拌した。

50

で1時間攪拌した。次に反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液で希釈し、EtOAcと混合した。相分離後、水性層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.67分間；ESI-MS 394 [M + H]⁺。

【0194】

中間体14c：メチル5-((4-((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチン酸塩

ジオキサン(25mL)中の(1R,5S)-tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1d、1.50g、3.66mmol)の溶液に、ジオキサン中のHClの4M溶液(3.66mL、14.7mmol)を室温で添加した。反応混合物を60℃で3時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。(UPLC-MS) t_R 0.58分間；ESI-MS 310 [M + H]⁺。

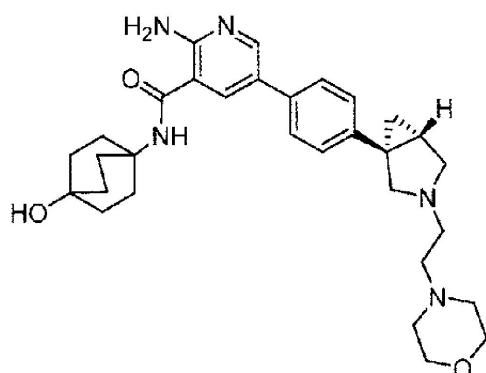
10

【0195】

実施例15：2-アミノ-N-((4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-((4-((1R,5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化30】

20



30

表題化合物は、2-アミノ-5-((4-((1R,5S)-3-tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-((4-((1R,5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(中間体15a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-((4-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物を最初にprep HPLC(方法1a)によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー(方法3a)によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.09 (d, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.59-2.41 (m, 9H), 2.07-2.04 (m, 6H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.53分間；ESI-MS 532 [M + H]⁺。

40

50

【0196】

中間体15a: 2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸

表題化合物は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1d)の代わりにメチル2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体15b)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体2c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.39分間; ESI-MS 409 [M+H]⁺.

10

【0197】

中間体15b: メチル2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩

表題化合物は、メチル5-(4-((1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチン酸塩(中間体7c)の代わりにメチル5-(4-((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチン酸塩(中間体14c)を使用し、1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりに4-(2-ブロモエチル)モルホリンを使用したこと以外は、メチル2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体7b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.62分間; ESI-MS 423 [M+H]⁺.

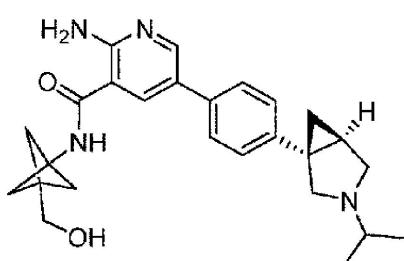
20

【0198】

実施例16: 2-アミノ-N-(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化31】

30



表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(TFA塩(中間体2a))の代わりに2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(中間体9a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりに(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール(中間体16a)を使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例2)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33-7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H)

40

50

, 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54分間; ESI-MS 433 [M+H]⁺.

【0199】

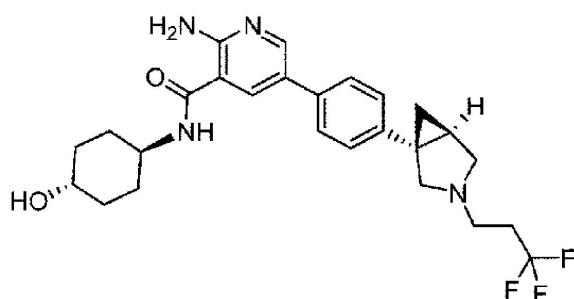
中間体16a: (3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール THF (7mL)中のメチル3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸塩HCl塩(218mg、1.23mmol)の溶液に、LiAlH₄ (140mg、3.68mmol)を小分けして0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、0℃でTHFと水の混合物でクエンチし、次に、セライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色油として得て、それをさらに精製せずに使用した。FIA-MS 114 [M+H]⁺.

10

【0200】

実施例17: 2-アミノ-N-((1r,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1s,5R)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化32】



20

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに3,3,3-トリフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は室温で60分間攪拌した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.52 - 1.18 (m, 6H), 0.79 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.59分間; ESI-MS 489 [M+H]⁺.

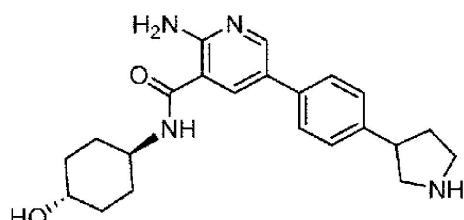
30

【0201】

実施例18: 2-アミノ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(ピロリジン-3-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化33】

40



ジオキサン(3mL)中のtert-ブチル3-(4-(6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニ

50

ル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (中間体 18 a、120 mg、0.140 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 N HCl (0.210 mL、0.839 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加し、得られた混合物を 4 時間攪拌した。減圧濃縮後、粗生成物を逆相クロマトグラフィー (方法 3 a) によって精製した。純粋な画分を NaHCO₃ の飽和水性溶液と EtOAc との間で分配した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.83 (dd, 4H), 1.42 - 1.16 (m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.42 分間; ESI-MS 381 [M+H]⁺.

【0202】

中間体 18 a : tert - ブチル 3 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩

表題化合物は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) の代わりに tert - ブチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (中間体 18 b) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 8) と類似様式で調製した。 (UPLC-MS) t_R 0.95 分間; ESI-MS 481 [M+H]⁺.

【0203】

中間体 18 b : tert - ブチル 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩

表題化合物は、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 b) の代わりに tert - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (中間体 18 c) を使用したこと以外は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) と類似様式で調製した。 (UPLC-MS) t_R 1.43 分間; ESI-MS 374 [M+H]⁺.

【0204】

中間体 18 c : tert - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩

DCM (7 mL) 中の 3 - (4 - プロモフェニル) ピロリジン (200 mg、0.885 mmol) の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.308 mL、1.327 mmol) および TEA (0.247 mL、1.769 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO₃ の飽和水性溶液で希釈し、DCM と混合した。相分離後に、水性層を DCM で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油として得て、それをさらに精製することなく使用した。 (UPLC-MS) t_R 1.33 分間; ESI-MS 270 [M+H]⁺.

【0205】

実施例 19 : 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

10

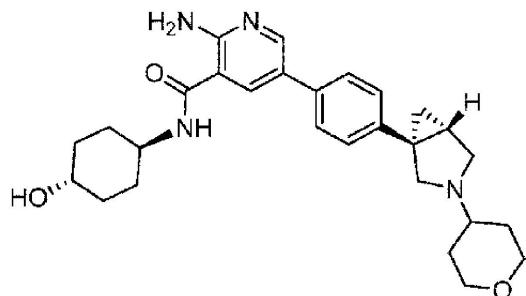
20

30

40

50

【化34】



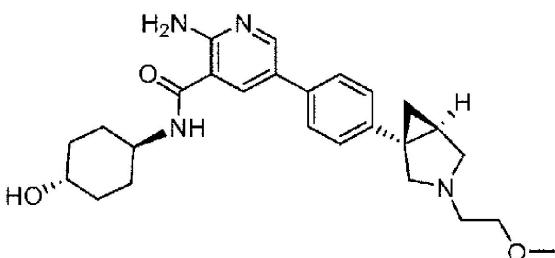
10

表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したこと以外は2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例1)と類似様式で調製した。²⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), (UPLC-MS) t_R 0.48分間; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

【0206】

実施例20：2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化35】



30

表題化合物は、4-(3-ブロモプロピル)モルホリンの代わりに1-ブロモ-2-メトキシエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60で4時間攪拌した。⁴⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 1.87 (m, 6H), 1.40 - 1.27 (m, 6H), 0.76 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49分間; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

【0207】

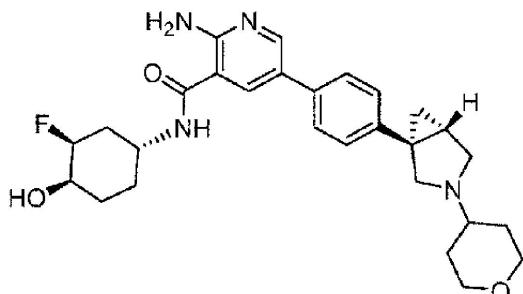
実施例21：2-アミノ-N-((1R,3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-

40

50

4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン
アミド

【化 3 6】



10

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ((1 R , 5 S) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチ
ン酸 (中間体 1 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラ
ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イ
ル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 1 4 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキ
サノールの代わりに (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - フルオロシクロヘキサノ
ール塩酸塩 (中間体 2 1 a) を使用したこと以外は、(1 R , 5 S) - t e r t - ブチル 1
- (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カル
バモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
- 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を p r e p H P L C
(方法 1 a) によって精製し、表題化合物を T F A 塩として得た。 1 H N M R (4 0 0
M H z , D M S O - d 6) 9 . 6 0 (b s , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 3
5 (d , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (b s , 2 H) , 7 . 3 6 (b s , 2
H) , 7 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 9 4 (t , 1 H) , 4 . 8 0 (d , 1 H) , 4 . 1 6
- 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 8 1 - 3 . 4 5 (m , 4 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 5 (m ,
4 H) , 2 . 1 5 (b s , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5
9 (m , 5 H) , 1 . 7 6 - 1 . 2 7 (m , 3 H) , 1 . 1 8 (b s , 1 H) . (U P L
C - M S) t R 0 . 4 8 分間 ; E S I - M S 4 9 5 [M + H] + .

20

【 0 2 0 8 】

中間体 2 1 a : (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - フルオロシクロヘキサノール塩
酸塩

E t O H (2 0 m L) 中のベンジル ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒ
ドロキシシクロヘキシル) カルバメート (中間体 2 1 b 、 3 7 6 m g 、 1 . 4 1 m m o l)
の溶液に、木炭 (1 0 %) 上のパラジウム (8 0 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) を窒素雰囲
気下で添加した。反応容器を窒素で 3 回バージし、次に水素で 2 回バージした。室温で 1
7 時間の攪拌後、反応混合物をセライトパッドに通過させ、濾過ケークを E t O H で洗浄
して、無色の溶液を得た。塩酸 (E t O H 中の 1 . 2 5 M 、 1 4 m L 、 1 7 . 5 m m o l
) を緩慢に添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌した。減圧下における濃縮は、表題化合物
を灰白色吸湿性固体としてもたらした。 F I A E S I - M S 1 3 4 [M + H] + .

40

【 0 2 0 9 】

中間体 2 1 b : ベンジル ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロ
ヘキシル) カルバメート

M e O H (1 5 m L) 中のベンジル ((1 R , 3 S) - 3 - フルオロ - 4 - オキソシク
ロヘキシル) カルバメート (中間体 2 1 c 、 7 6 8 m g 、 2 . 9 0 m m o l) の溶液に、
N a B H 4 (2 7 4 m g 、 7 . 2 4 m m o l) を小分けして 0 度で添加した。 0 度で 3 0
分間の攪拌後に、反応混合物を N H 4 C l の飽和水性溶液で希釈し、室温になるまで放置
した。溶媒を減圧下で除去し、 D C M および水を添加した。相分離後、水性層を D C M で

50

3回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、白色固体を得た。粗生成物を順相クロマトグラフィー（方法2b）によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。（UPLC-MS）t_R 0.76分間；ESI-MS 268 [M+H]⁺。示される絶対配置をX線結晶学によって確認した。

【0210】

中間体21c：ベンジル((1R,3S)-3-フルオロ-4-オキソシクロヘキシル)カルバメート

DCM(26mL)中のベンジル((1R,3S,4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート（中間体21d、710mg、2.66mmol）の溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム(859mg、3.98mmol)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。クロロクロム酸ピリジニウムの別の部分(573mg、2.66mmol)を加え、反応混合物をさらに18時間攪拌した。DCMおよび飽和水性NaHCO₃溶液の添加後に、双方の相を分離し、水性層をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を鹹水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー（方法2b）によって精製し、表題化合物を無色の油として得た。（UPLC-MS）t_R 0.82分間；ESI-MS 266 [M+H]⁺。

【0211】

中間体21d：ベンジル((1R,3S,4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート

バイアルにベンジル(1R,3R,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イルカルバメート（中間体21e、1.50g、6.07mmol）を装填し、TEA三フッ化水素酸塩(4.94mL、30.3mmol)を添加した。バイアルを密封し、100で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物を、攪拌される水中の(400mL)K₂CO₃(5.87g、42.5mmol)溶液に緩慢に注ぎ入れ、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を水および鹹水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物を順相クロマトグラフィー（方法2b）で精製し、位置異性体の混合物を得て、それを分取キラルHPLC（カラム：ChiralPak AD、20μm、50×5cm；流量：90mL/分；検出波長：220nm；移動相：t=52分まで90:10のn-ヘプタン：EtOH、t=69分まで85:15、次に80:20）によって分離した。表題化合物を無色の油として単離し、UPLC-MSによって特性決定した（SQ13、カラム：Acuity HSS T3 1.8μm、2.1×5.0mm、60；溶出剤A：水+0.05%ギ酸+3.75mM NH₄OAc；溶出剤B：アセトニトリル+0.04%ギ酸；勾配：5~98%Bで1.4分間；流速1.0mL/分；t_R 0.81分間；ESI-MS 268 [M+H]⁺）。

【0212】

中間体21e：(1R,3R,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イルカルバメート

syn-ベンジル(7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)カルバメート(Gomez-Sanchez et al, Tetrahedron 2005, 61(5), 1207-1219によって記載されるように調製した）を、分取キラルHPLC（カラム：ChiralPak AY、10μm、25×5cm；流量：30mL/分；検出波長：214nm；移動相：80:20のn-ヘプタン：イソプロパノール）によって分離した。表題化合物を無色の油として単離し、キラルHPLC（ChiralPak AY-H、5μm、15×0.46cm；流速：1mL/分；検出波長：214nm；移動相：70:30のヘキサン：イソプロパノール；t_R 2.24分；99.2%ee）によって特性決定した。（UPLC-MS）t_R 0.90分間；ESI-MS 248 [M+H]⁺。

【0213】

実施例22：2-アミノ-N-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5

10

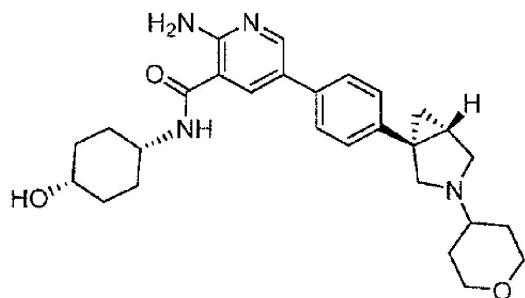
20

30

40

50

- (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザ
ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド
【化 37】

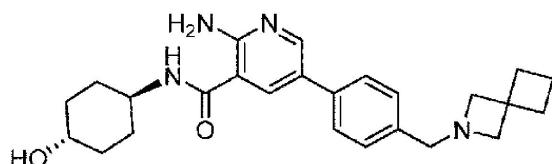


表題化合物は、2-アミノ-5-[(4-[(1*R*,5*S*)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル]ニコチニ酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-[(4-[(1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル]ニコチニ酸(中間体14a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1*R*,5*S*)-tert-ブチル1-[(4-[(6-アミノ-5-[(1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]ビリジン-3-イル)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をprepHPLC(方法1a)によって精製し、表題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.50(bs, 1H), 8.41-8.33(m, 2H), 8.17(d, 1H), 7.62(bs, 2H), 7.26(bs, 2H), 7.14(s, 1H), 4.42(d, 1H), 4.05-3.79(m, 5H), 3.34-3.24(m, 4H), 3.11(bs, 1H), 2.70-2.50(m, 1H), 1.83-1.71(m, 7H), 1.62-1.47(m, 7H), 1.35-1.29(m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52分間; ESI-MS 477[M+H]⁺.

[0 2 1 4]

実施例 2 3 : 5 - (4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド

【化 3 8】



表題化合物は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8a)の代わりに、2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体23a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例8)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)

10

20

30

40

50

, 7.61 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (dt, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.07 (t, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 6H), 1.47 - 1.20 (m, 5H) (UPLC-MS) t_R 0.51分間; ESI-MS 421 [M+H]⁺.

【0215】

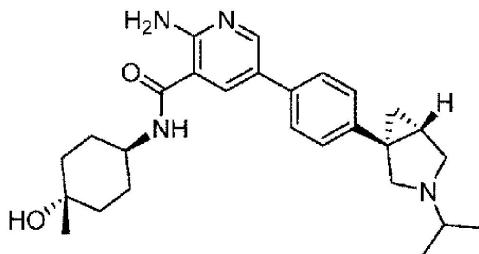
中間体23a: 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン

アセトニトリル(8mL)中の2-(4-(プロモメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(300mg、1.01mmol)の溶液に、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(148mg、1.11mmol)および炭酸セシウム(428mg、1.31mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を60分間攪拌し、次にNaHCO₃の飽和水性溶液およびEtOAcで希釈した。相分離後、水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した(UPLC-MS) t_R 0.82分間; ESI-MS 314 [M+H]⁺.

【0216】

実施例24: 2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化39】



10

20

30

表題化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例2)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.53分間; ESI-MS 449 [M+H]⁺.

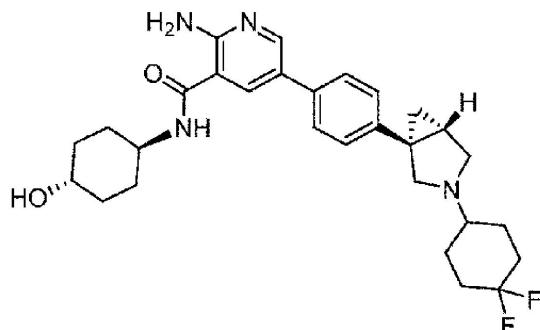
40

【0217】

実施例25: 2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド

50

【化 4 0】



10

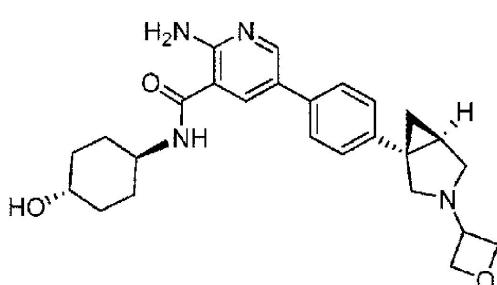
表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1*S*,5*S*)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例1)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46-1.16 (m, 5H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.56分間; ESI-MS 511 [M+H]⁺.

20

【0218】

実施例26: 2-アミノ-N-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化41】



30

DCM (4 mL) 中の5-(4-((1*S*,5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミドTFA塩(中間体5a、70 mg、0.138 mmol)の溶液に、オキセタン-3-オン(12.0 mg、0.166 mmol)およびAcOH(0.012 mL、0.207 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を45℃で30分間攪拌した。トリアセトキシホウ素化ナトリウム(58.6 mg、0.276 mmol)を室温で添加し、反応混合物を45℃で3時間攪拌した。次に反応混合物をNaHCO₃の飽和水性溶液で希釈し、EtOAcと混合した。相分離後、水性層をEtOAcで再度抽出した。合われた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を最初にprep HPLC(方法1a)によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー(方法3a)によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。(UPLC-MS) *t*_R 0.48分間; ESI-MS 449 [M

40

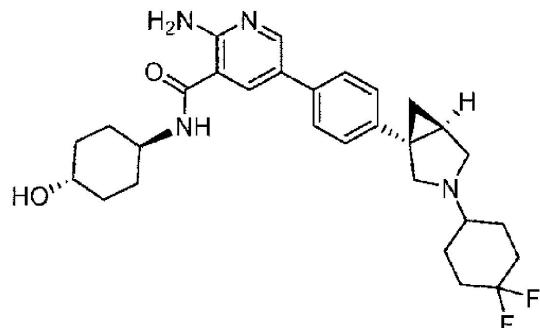
50

+ H] ⁺.

【0219】

実施例 27 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化42】



10

表題化合物はオキセタン - 3 - オンの代わりに 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 26) と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d ₆) 9 . 50 (b s , 1 H) , 8 . 38 (d , 1 H) , 8 . 32 (d , 1 H) , 8 . 11 (d , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 23 (d , 2 H) , 7 . 13 (s , 2 H) , 4 . 59 (d , 1 H) , 4 . 12 (b s , 1 H) , 3 . 73 (d , 1 H) , 3 . 39 (d , 2 H) , 3 . 09 (d , 1 H) , 2 . 68 - 2 . 55 (m , 2 H) , 2 . 37 (d , 2 H) , 2 . 00 (s , 2 H) , 1 . 84 (d , 8 H) , 1 . 64 (d , 2 H) , 1 . 46 - 1 . 16 (m , 5 H) . (UPLC - MS) t _R 0 . 56 分間 ; ESI - MS 511 [M + H] ⁺ .

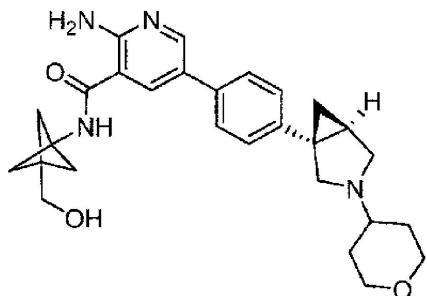
20

【0220】

実施例 28 : 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

30

【化43】



40

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (tert - プトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニ酸 (中間体 1c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニ酸 (中間体 28a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキ

50

サノールの代わりに (3 - アミノビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) メタノール (中間体 16 a) を使用したこと以外は、(1R, 5S) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に p r e p H P L C (方法 1 a) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー (方法 3 a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。1 H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d 6) 9 . 3 5 (b s, 1 H), 9 . 0 6 (s, 1 H), 8 . 4 4 (s, 1 H), 8 . 1 9 (s, 1 H), 7 . 6 8 (d, 2 H), 7 . 3 7 (d, 2 H), 7 . 2 6 (b s, 2 H), 4 . 5 7 (t, 1 H), 4 . 1 2 (d, 1 H), 3 . 9 7 (b s, 1 H), 3 . 8 0 - 3 . 5 6 (m, 2 H), 3 . 5 1 (d, 2 H), 3 . 3 5 - 3 . 2 0 (m, 6 H), 2 . 2 9 - 2 . 2 3 (m, 1 H), 2 . 1 1 - 2 . 0 5 (m, 1 H), 1 . 9 9 (b s, 1 H), 1 . 9 7 (s, 6 H), 1 . 6 7 - 1 . 6 1 (m, 1 H), 1 . 1 9 - 1 . 1 4 (b s, 1 H). (U P L C - M S) t R 0 . 5 0 分間; E S I - M S 4 7 5 [M + H] +.

【0221】

中間体 28 a : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸

表題化合物は、(1R, 5S) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 d) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 28 b) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 2 c) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t R 0 . 3 7 分間; E S I - M S 3 8 0 [M + H] +.

【0222】

中間体 28 b : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩

表題化合物は、メチル 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 14 c) の代わりにメチル 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 7 c) を使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 14 b) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t R 0 . 6 2 分間; E S I - M S 3 9 4 [M + H] +.

【0223】

実施例 29 : 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

10

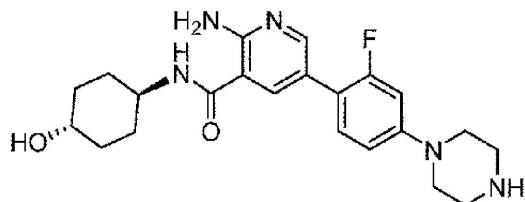
20

30

40

50

【化44】



表題化合物は、3-(4-(6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(中間体18a)の代わりにtert-ブチル4-(4-(6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(中間体29a)を使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(ピロリジン-3-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例18)と類似様式で調製した。^{1H} NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 - 8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (dd, 4H), 2.92 (dt, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.43 - 1.15 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.42分間; ESI-MS 414 [M+H]⁺.

【0224】

中間体29a: tert-ブチル4-(4-(6-アミノ-5-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩

表題化合物は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8a)の代わりにtert-ブチル4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(中間体29b)を使用したこと以外は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(実施例8)と類似様式で調製した。反応混合物を80で60分間攪拌し、順相クロマトグラフィー(方法2b)によって精製し、表題化合物を茶色がかった固体として得た。(UPLC-MS) t_R 0.96分間; ESI-MS 514 [M+H]⁺.

【0225】

中間体29b: tert-ブチル4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩

表題化合物は、1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)ピペラジン(中間体8b)の代わりにtert-ブチル4-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩を使用したこと以外は、tert-ブチル4-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(中間体8a)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 1.38分間; ESI-MS 407 [M+H]⁺.

【0226】

実施例30: 2-アミノ-N-(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1] pentan-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

10

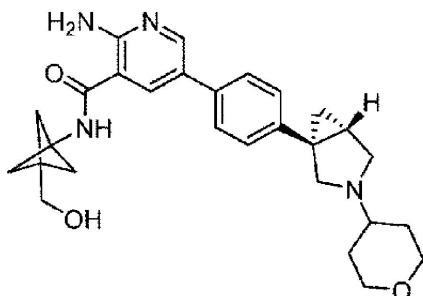
20

30

40

50

【化45】



10

表題化合物は、2-アミノ-5-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体14a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール(中間体16a)を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物を最初にprep HPLC(方法1a)によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー(方法3a)によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 3.10 (bs, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 0.30 (m, 3H), 0.77 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_{R} 0.51分間; ESI-MS 475 [M+H]⁺.

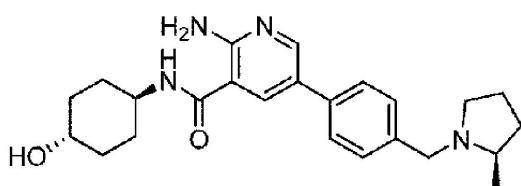
20

【0227】

30

実施例31：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)ニコチニアミド

【化46】



40

表題化合物は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8a)の代わりに((R)-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸(中間体31a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(実施例8)と類似様式で調製した。精製を順相クロマトグラフィー(方法2b)によって実施し、表題化合物を黄色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H)

50

) , 4.52 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.69 (ddt, 1H), 3.51 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.19 (ddt, 1H), 1.82 (td, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.39 - 1.15 (m, 7H). (UPLC-MS) t_R 0.44分間; ESI-MS 409 [M+H]⁺.

【0228】

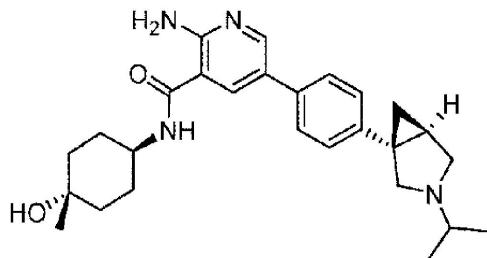
中間体31a: (R)-{(4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)ボロン酸

アセトニトリル(4mL)中の(4-(ブロモメチル)フェニル)ボロン酸(125mg、0.582mmol)の溶液に、K₂CO₃(161mg、1.164mmol)および(R)-2-メチルピロリジン(54.5mg、0.640mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を60分間攪拌し、次にセライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を灰白色固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.33分間; ESI-MS 220 [M+H]⁺.

【0229】

実施例32: 2-アミノ-N-((1r,4s)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-(4-((1s,5r)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化47】



10

20

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸TFA塩(中間体2a)の代わりに2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸TFA塩(中間体9a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例2)と類似様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.50分間; ESI-MS 449 [M+H]⁺.

30

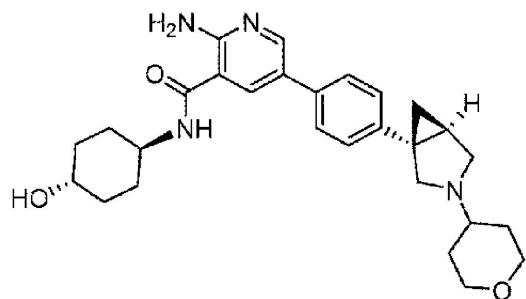
40

【0230】

実施例33: 2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

50

【化48】



10

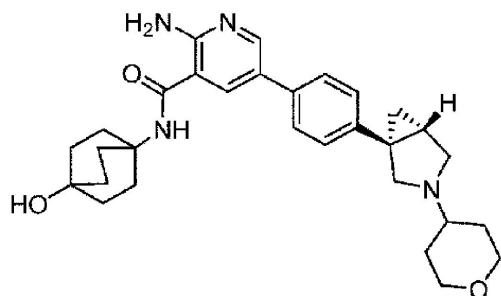
表題化合物は、オキセタン-3-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-5-(4-((1s,5r)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例26)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97-3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 1.99-1.65 (m, 8H), 1.51-1.16 (m, 8H). (UPLC-MS) t_R 0.47分間; ESI-MS 477 [M+H]⁺.

20

【0231】

実施例34: 2-アミノ-N-((4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(本明細書では化合物Aとも称される)

【化49】



30

無水DMF(60mL)中の2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドTFA塩(中間体14a、4.10g、8.14mmol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(2.17g、12.2mmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(2.24mL、20.4mmol)およびHATU(4.64g、12.2mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次にNaHCO₃の飽和水性溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー(方法3b)によって精製した。純粋な画分を飽和水性NaHCO₃溶液で処理し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を灰白色固体として得た。示される絶対配置は、ALK-2キナーゼドメインとの複合体中の表題化合物のX線結晶学によって確認した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.5

40

50

7 (d , 2 H) , 7 . 2 3 (d , 2 H) , 6 . 9 2 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 7 8 (m , 2 H) , 3 . 4 0 (b s , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 3 . 1 1 (d , 1 H) , 2 . 5 7 (b s , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 3 4 (m , 1 H) , 2 . 3 4 (b s , 1 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 4 (m , 6 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 2 (m , 3 H) , 1 . 7 1 - 1 . 5 1 (m , 6 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 3 1 (t , 1 H) , 0 . 8 2 - 0 . 6 8 (m , 1 H) . (U P L C - M S) t_R 0 . 5 4 分間 ; E S I - M S 5 0 3 [M + H]⁺ . キラル H P L C (Chiral Pak I d , 5 μm , 流速 : 1 mL / 分 ; 検出波長 : 270 nm ; 移動相 : 60 : 40 のヘブタン : イソプロパノール (+ 0 . 1 % ジエチルアミン)) ; t_R 18 . 7 分 ; 92 . 3 % e.e. 10

【 0 2 3 2 】

代替実施例 3 4 A : D M F (3 5 0 0 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩酸塩 (1 k g , 1 . 6 8 3 mol) および 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - オール塩酸塩 (3 4 3 . 9 g , 1 . 9 3 5 mol) の溶液に、 E t₃ N (6 8 1 . 2 g , 6 . 7 3 2 mol) および H A T U (7 6 7 . 9 g , 2 . 0 1 9 mol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を I T = 4 5 に加熱し、 5 % N H₃ · H₂O 溶液 (5 2 0 0 g) を添加した。約 3 0 分間攪拌、別の 5 % N H₃ · H₂O 溶液 (1 8 0 0 g) を添加した。混合物を I T = 4 5 で 2 時間加熱した。混合物を I T = 2 2 に冷却した。濾過し、湿潤ケーキを H₂O (1 5 0 0 mL × 3) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下 4 5 で、 2 4 時間乾燥した。粗生成物をアセトン (3 0 0 0 mL) に溶解し、次に濾過して一部の未溶解固体を除去した。濾液を I T = 5 0 に加熱した。 H₂O (2 0 0 0 mL) を添加した。白色沈殿物が形成されるまで、混合物を I T = 5 0 で 3 0 分間攪拌した。 H₂O (4 0 0 0 mL) を緩慢に添加した。混合物を I T = 5 0 で 2 時間攪拌した。混合物を I T = 2 2 で 2 時間冷却し、濾過して、湿潤ケーキをアセトン : H₂O = 1 : 2 (v / v , 1 0 0 0 mL × 2) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下 4 5 で 2 4 時間乾燥し、合計 7 6 0 g の白色固体を得た (収率 8 9 % , 9 9 . 4 % e.e.) 。 20

¹ H N M R (D M S O - d 6) : 8 . 3 2 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (d , J = 8 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 6 . 9 0 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) , 3 . 8 2 (m , 2 H) , 3 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 0 7 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 5 4 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 2 . 4 4 (d d , J = 8 . 5 , 3 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (t d , J = 1 0 . 2 , 5 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 0 4 (m , 6 H) , 1 . 8 0 (d t , J = 7 . 9 , 3 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 7 1 (d , J = 1 2 . 3 Hz , 1 H) , 1 . 6 5 (d , J = 1 1 . 5 Hz , 1 H) , 1 . 6 2 (m , 6 H) , 1 . 3 8 (m , 1 H) , 1 . 3 4 (m , 1 H) , 1 . 2 9 (t , J = 3 . 9 Hz , 1 H) , 0 . 7 3 (d d , J = 7 . 9 , 3 . 6 Hz , 1 H) . 30

¹³ C N M R (D M S O - d 6) : 1 6 7 . 8 0 , 1 5 7 . 6 9 , 1 4 8 . 2 8 , 1 4 1 . 2 7 , 1 3 4 . 9 1 , 1 3 4 . 7 9 , 1 2 6 . 4 0 , 1 2 5 . 6 6 , 1 2 3 . 5 3 , 1 1 1 . 0 1 , 6 6 . 2 2 , 6 5 . 5 9 , 5 9 . 1 0 , 5 5 . 4 6 , 5 2 . 0 4 , 3 3 . 7 2 , 3 1 . 9 2 , 3 1 . 7 7 , 3 0 . 5 9 , 2 9 . 6 1 , 2 4 . 1 4 , 1 7 . 2 0 . M S (E S I - T O F) : 5 0 3 . 3 0 1 8 [M + H]⁺ . 40

【 0 2 3 3 】

出発材料 (塩酸塩) は以下のようにして得た :

メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸二塩酸塩 (1 0 g , 1 9 . 5 mmol , 1 . 0 当量) を M e O H (3 1 . 7 g) に懸濁した。次に H₂O (1 0 g) 中の N a O H (2 . 9 g , 7 2 . 2 mmol , 3 . 7 当量) 50

溶液を添加した。反応混合物を 45 ± 5 に加熱し、3時間以上攪拌して懸濁液を得た。アセトン(200g)を含有する別のフラスコに、i-PrOH中の5~6N HCl(14.8g、97.6mmol、5当量)を添加した。溶液を 47 ± 3 に加熱した。次に上記のMeOH懸濁液を混合物に滴下して添加し、 47 ± 3 で3時間攪拌した。混合物を 23 ± 3 に冷却し、3時間攪拌した。濾過後、湿潤ケーキをアセトン(40g)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下55で、8時間乾燥した。2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩酸塩(12.3g、99.3%HPLC純度、62.1%アッセイ収率)を灰白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d6) : 11.53 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.72 - 8.42 (m, 2H), 7.64 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.85 - 4.04 (m, 3H), 3.40 - 3.73 (m, 4H), 3.15 - 3.33 (m, 2H), 2.18 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 4H), 1.88 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.05 (br t, J = 6.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d6) : 167.2, 155.8, 144.3, 142.0, 139.6, 133.8, 127.7, 126.3, 124.1, 110.0, 65.8, 62.5, 55.7, 53.2, 29.9, 28.8, 28.7, 23.5, 16.6.

MS (ESI-TOF) : 380.1974 [M+H] +.

【0234】

出発材料、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸二塩酸塩は、以下のようにして得た：

500mL丸底フラスコに1R,5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イウム塩化物(20g、1当量)、EA(200mL)、および25%K₂CO₃(62g)を装填した。全ての固体が溶解するまで、混合物を30分間攪拌した。相分離後、有機層を濃縮した。2-メチル-2-ブタノール(48g、60mL)を添加した。有機層を濃縮した。2-メチル-2-ブタノール(144g、180mL)を添加した。

混合物を500mLのRedlalyに移した。K₂CO₃(18.8g、2.5当量)およびメチル2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチン酸塩(16.8g、1.04当量；中間体1eを参照されたい)を添加した。混合物をN₂で3回で脱気した。混合物をIT = 50 ± 5 で1時間以内加熱した。Pd(dppf)Cl₂(1.2g、0.03当量)を添加した。混合物をIT = 70 ± 3 で加熱し、2時間攪拌した。22への冷却後に、H₂O(120g)およびEA(180g)を添加し、30分間攪拌した。MCC(6g)を添加し、混合物をMCCを通して濾過した。ケーキをEA(54g)で洗浄した。相分離後に、有機層を5%NaCl(124g)で洗浄した。次にQuadrasil MP (Johnson Matthey)からの重金属スカベンジャー、6g)を有機層に添加した。混合物をIT = 55 で8時間加熱し、MCCを通して濾過し、EA(54g)で洗浄した。Quadrasil MP(2g)を有機層に添加した。混合物をIT = 55 で6時間加熱し、CMCを通して濾過し、EA(54g)で洗浄した。有機層を濃縮した。アセトン(158g、200mL)を添加した。IT = 22 ± 3 で30分間の攪拌後に、混合物をIT = 40 ± 3 に加熱した。15.5%HCl(38.4g)をIT < 50 で滴下して添加した。混合物をIT = 45 ± 3 で1時間攪拌した。混合物を22 ± 3 に冷却した。混合物を22 ± 3 で1時間攪拌し、濾過した。ケーキをアセトン(32g × 2)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下50で少なくとも8時間乾燥した。出発材料が得られ、22.5g白色固体(97.1%HPLC純度、5.2%含水量、87%アッセイ収率)が得

10

20

30

40

50

られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.43 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.62 - 8.80 (m, 2H), 7.85 - 8.58 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 - 4.06 (m, 6H), 3.60 - 3.69 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.44 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.14 - 3.31 (m, 2H), 2.21 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 4H), 1.76 - 1.93 (m, 1H), 1.07 (br t, J = 7.1 Hz, 1H).
¹³C NMR (DMSO-d₆) : 165.0, 154.0, 143.5, 142.0, 140.1, 132.8, 127.7, 126.5, 124.2, 110.7, 65.8, 62.5, 55.6, 53.3, 53.3, 29.9, 28.9, 28.8, 23.6, 16.8.

MS (ESI-TOF) : 394.2071 [M + H]⁺.

【0235】

出発材料、1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イウム塩化物は、以下のようにして得た：

1LのRed 1ayに(1R, 5S)-1-(4-ブロモフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イウム塩化物(30g、1当量)、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(13.13g、1.2当量)およびTHF(300mL)を装填した。混合物をIT = 22 ± 5 で1時間攪拌した。IT < 30 を維持しながら、NaBH(OAc)₃(30.1g、1.3当量)を小分けして添加した。混合物をIT = 22 ± 5 で2時間攪拌した。IT < 30 およびpH < 2を保ちながら、6.2% HCl(93g、90mL、1.5当量)を添加した。混合物を10分間攪拌した。25% K₂CO₃(259g、210mL)を添加して、pH = 8 ~ 9に調節した。IPA(300mL)を添加した。混合物を10分間攪拌した。相分離後、H₂O(150g)を有機層に添加した。混合物を10分間攪拌した。相分離後、有機層を真空下で濃縮した(50 ~ 100ミリバール、50 水浴)。IPA(120g、150mL)を添加した。有機層を真空下で濃縮した(50 ~ 100ミリバール、50 水浴)。IPA(144g、180mL)を添加した。混合物をCMCを通して濾過した。ケークをIPA(24g × 2)で洗浄した。H₂O(5g)を有機層に添加した。31% HCl(19.3g)をIT < 35 で滴下して添加した。混合物をIT = 22 ± 5 で2時間攪拌し、濾過した。ケークをIPA(48g × 2)で洗浄した。湿潤ケークを真空下50 で少なくとも6時間乾燥した。所望の製品(31.4g、98% HPLC純度、78% 収率)を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆ および D₂O) : 7.46 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.16 - 3.38 (m, 3H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 1.93 (br s, 2H), 1.49 - 1.71 (m, 2H), 1.05 - 1.30 (m, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 138.3, 131.9, 129.2, 120.4, 65.5, 62.3, 56.2, 53.9, 29.1, 28.9, 24.8, 23.0.

MS (ESI-TOF) : 322.0761 [M + H]⁺

【0236】

代替実施例34Aの製造の完全な方法は、以下の反応スキーム34Aに示される：

10

20

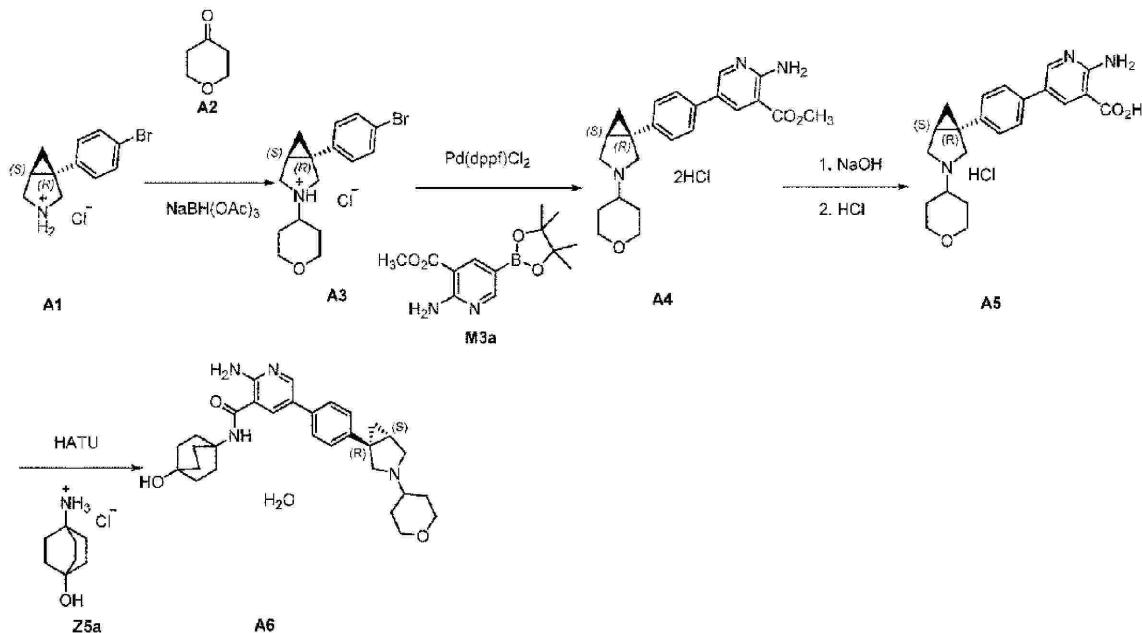
30

40

40

50

【化50】



10

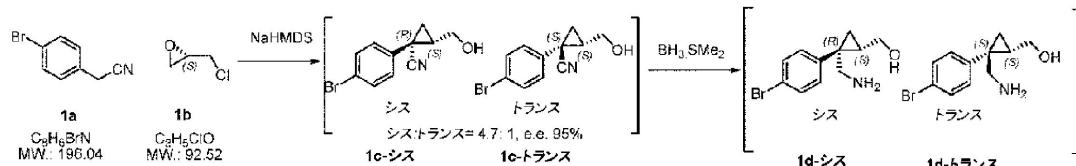
20

【0237】

このスキームの第1の化合物A1は、以下のようにして得られる得られる：
ステップ1～2 1cおよび1dの合成

スキーム34 A1

【化51】



30

【0238】

反応手順(Xu, Feng et al., Org. Lett. Vol 8, No. 17, 2006, 3885 - 3888頁もまた参考されたい)：

NaHMDS(THF中の2.0M、19.2L、38.4mol、2.5当量)を、THF(30L)中の1a(3.00kg、15.3mol、1.0当量、例えばSigma-Aldrichから入手できる)および1b(1.80kg, 19.47mmol、1.27当量；例えばSigma-Aldrichから入手できる)の溶液にN₂下-15～20で、5時間かけて滴下して添加した。反応混合物を-15でさらに3時間攪拌し、次に徐々に室温に加温し、16時間攪拌した。HPLCは、4-ブロモフェニルアセトニトリルが完全に消費されたことを示した。

40

【0239】

B₃F₃・Et₂O(4.74kg、15.3mol、1.0当量)を20～40で緩慢に添加した。添加後に、BH₃・DMS(19.2L、38.4mol、2.5当量)を20～40で緩慢に添加した。添加後に、混合物を50～55で16時間攪拌した。HPLCは中間体が完全に消費されたことを示した。

【0240】

混合物を-5～0に冷却し、AcOH(4.5kg、74.4mol、4.86当量)を緩慢に添加した。添加後に、3N HCl(36kg)を緩慢に添加した。混合物を

50

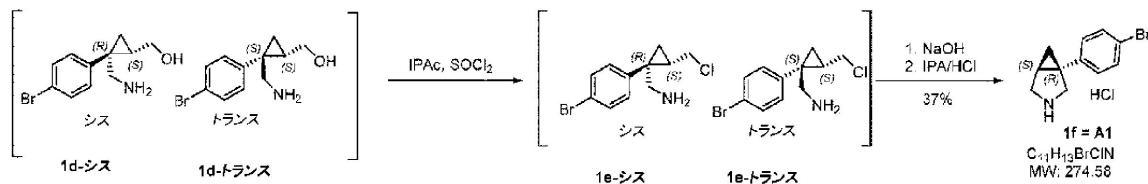
1時間攪拌し、T H F の大部分を真空下 4 0 ~ 4 5 で除去した。次に、残留物を M T B E (3 × 1 0 L) で抽出した。M T B E 相を 3 N H C l (4 × 5 L) で洗浄した。合わせた水層を 0 に冷却した。次に水層を 3 0 % N a O H で p H > 1 0 に中和し、I P A c (3 × 1 5 k g) で抽出し、鹹水で洗浄し (5 L) 、真空下で蒸発させて、粗化合物 1 d (3 . 7 1 k g) を得て、それを続くステップで直接使用した。

【 0 2 4 1 】

ステップ 3 ~ 4 1 e および 1 f の合成

スキーム 3 4 A 2

【 化 5 2 】



【 0 2 4 2 】

反応手順 :

I P A c (1 2 L) を 0 に冷却し、温度を 0 ~ 4 に維持しながら、S O C l 2 (5 . 4 6 k g 、 4 5 . 9 m o l 、 1 . 5 当量) を添加した。添加後に、I P A c (2 4 L) 中の粗化合物 1 d (7 . 4 6 k g 、 6 k g の 1 a から合わせた 2 つのバッチ) の溶液を緩慢に添加した。添加後に、混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に R T に加温して 4 時間攪拌した。H P L C は中間体が完全に消費されたことを示した。

【 0 2 4 3 】

混合物を - 5 ~ 0 に冷却し、水 (3 0 L) でクエンチし、次に 3 0 % N a O H 水性溶液を緩慢に添加して、p H を 8 . 5 ~ 9 に調節し、0 ~ 5 で一晩攪拌した。H P L C は中間体が完全に消費されたことを示した。

【 0 2 4 4 】

3 0 % N a O H 水性溶液を緩慢に添加して、0 ~ 1 0 で p H を 1 1 ~ 1 2 に調節し、室温で 3 0 分間攪拌した。相分離、水層を I P A c (1 0 k g) で抽出し、合わせた有機相を鹹水 (5 L) で洗浄し、N a 2 S O 4 上で乾燥して、濾過した。次に、濾液を 0 ~ 5 に冷却した。4 M H C l \ I P A (8 . 0 k g 、 1 5 1 m o l) を 0 ~ 5 で緩慢に添加した。添加後に、反応混合物を 0 ~ 5 で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を収集し、M T B E (6 L) で洗浄し、真空乾燥して、化合物 1 f (3 . 1 0 k g 、 アッセイ 9 8 % 、 収率 3 7 %) を得た。

【 0 2 4 5 】

代替実施例 3 4 B :

スキーム 3 4 A の出発材料 A 5 は、代替手段として、以下のようにして得てもよく (反応スキーム 3 4 B) 、次に上記の代替実施例 3 4 A に示されるように使用してもよい :

10

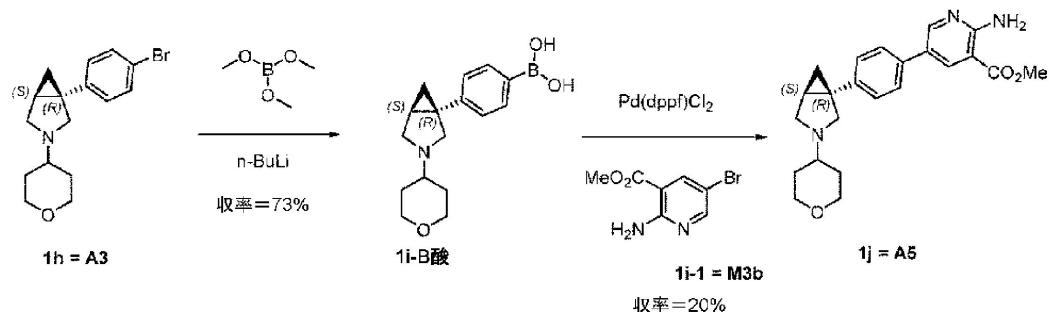
20

30

40

50

【化 5 3】

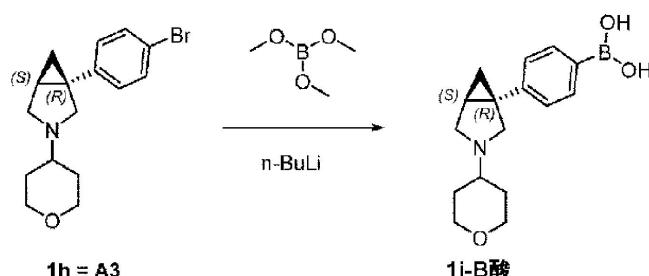


10

【0 2 4 6】

詳細には、手順は以下の通りである：

【化 5 4】



20

100 mL 三つ口フラスコ内で、無水 THF (50.00 mL) 中の (1R, 5S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (5.00 g, 15.52 mmol, 1.00 当量) の溶液を N₂ 下で -78 に冷却した。n - BuLi (ヘキサン中の 2.5 M, 7.45 mL, 1.20 当量) を -78 で滴下して添加し、-78 で 1 時間攪拌した。無水 THF (10.0 0 mL) 中のトリメチルホウ酸塩 (4.84 g, 46.56 mmol, 5.26 mL, 3.00 当量) の溶液を -78 で滴下して添加した。添加後に、反応混合物を 25 に暖まるまで放置し、25 で 16 時間攪拌した。出発材料が完全に消費された後、LC - MS によるモニタリングが続き、74.23 % の目標化合物が観察された。反応混合物を氷浴下で 0 に冷却し、飽和 NH₄C₁ 溶液 (50 mL) でクエンチした。NaOH 溶液 (1 M) で混合物の pH を 12 ~ 13 に調節し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。水層を減圧下で濃縮して、残留物 (1.8 g) を得た。残留物を分取 HPLC (TFA 条件) によって精製し、[4 - [(1R, 5S) - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] フェニル] ボロン酸 (4.60 g, 1.47 mmol, 73.88 % 収率、TFA 塩) を白色固体として得た。

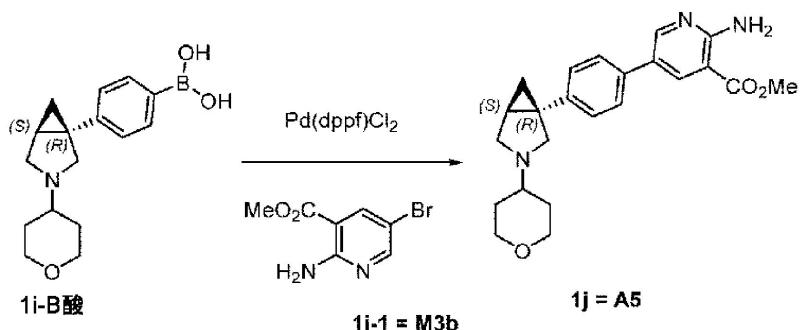
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.72 (d, 2 H), 7.24 (d, 2 H), 4.13 (d, 1 H), 4.06 - 4.03 (m, 2 H), 3.86 (d, 1 H), 3.70 - 3.67 (m, 2 H), 3.45 - 3.32 (m, 3 H), 2.26 - 2.23 (m, 1 H), 2.11 - 2.05 (m, 2 H), 1.81 - 1.77 (m, 2 H), 1.34 - 1.20 (m, 2 H). ESI - MS 288 [M + H]⁺.

【0 2 4 7】

40

50

【化 5 5】



10

ジオキサン (5.00 mL) および H_2O (1.00 mL) 中の [4-[(1R,5S)-3-テトラヒドロピラン-4-イル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]フェニル]ボロン酸 (500.00 mg, 1.25 mmol, 1.00 当量, TFA 塩)、メチル2-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-3-カルボン酸塩 (433.22 mg, 1.88 mmol, 1.50 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (91.46 mg, 0.125 mmol, 0.10 当量) および K_2CO_3 (518.29 mg, 3.75 mol, 3.00 当量) の混合物を N_2 下で 100 に加熱し、100 で 16 時間攪拌した。反応混合物を 30 に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (中性条件) によって精製し、メチル2-アミノ-5-[(1R,5S)-3-テトラヒドロピラン-4-イル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]フェニル]ピリジン-3-カルボン酸塩 (100.00 mg, 20.02% 収率, 98.47% HPLC 純度) を褐色固体として得た。

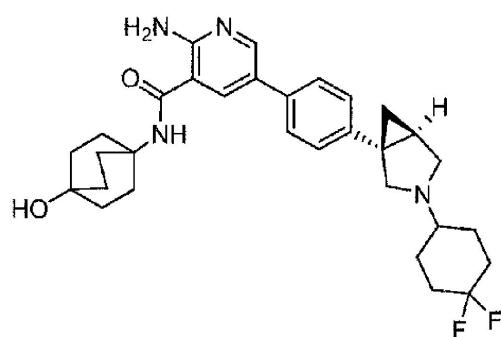
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H). ESI-MS 394 [M+H]⁺.

20

【0248】

実施例 35：2-アミノ-5-[(4-((1S,5R)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド

【化 5 6】



30

表題化合物は、2-アミノ-5-[(4-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 1c) の代わりに 2-アミノ-5-[(4-((1S,5R)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 35a) を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノ

40

50

ールの代わりに 4 - アミノビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - オール塩酸塩を使用したこと以外は、(1 R , 5 S) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を p r e p H P L C (方法 1 a) によって精製し、表題化合物を T F A 塩として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 0 5 (b s , 1 H) , 8 . 4 2 (d , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , 2 H) , 7 . 5 0 (b s , 2 H) , 7 . 3 9 (d , 2 H) , 4 . 8 3 (b s , 1 H) , 4 . 0 8 (d d , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 2 5 (m , 6 H) , 2 . 3 1 - 2 . 0 9 (m , 4 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 9 (m , 6 H) , 1 . 9 8 - 1 . 7 1 (m , 4 H) , 1 . 7 0 - 1 . 5 6 (m , 6 H) , 1 . 4 2 - 1 . 4 0 (m , 1 H) , 1 . 1 0 (t , 1 H) . (U P L C - M S) t _R 0 . 6 2 分間 ; E S I - M S 5 3 7 [M + H] ⁺ .

【 0 2 4 9 】

中間体 3 5 a : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸

表題化合物は、(1 R , 5 S) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 d) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - (1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 3 5 b) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 2 c) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t _R 0 . 4 6 分間 ; E S I - M S 4 1 4 [M + H] ⁺ .

【 0 2 5 0 】

中間体 3 5 b : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩

表題化合物は、メチル 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 1 4 c) の代わりにメチル 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 7 c) を使用し、およびジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オンの代わりに 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサンノンを使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 1 4 b) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t _R 0 . 7 3 分間 ; E S I - M S 4 2 8 [M + H] ⁺ .

【 0 2 5 1 】

実施例 3 6 : 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

10

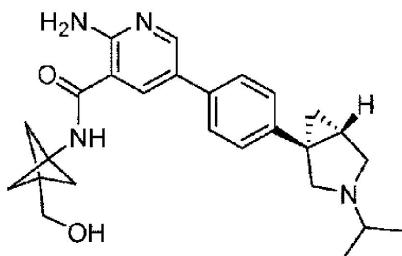
20

30

40

50

【化 5 7】



10

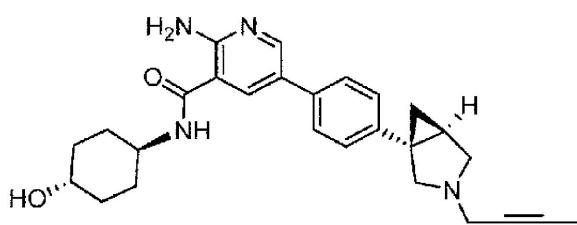
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりに (3 - アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メタノール (中間体 16a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 2) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H). (UPLC - MS) t_R 0.54 分間; ESI - MS 433 [M + H]⁺.

20

【0252】

実施例 37: 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 5 8】



30

表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 1 - プロモブチ - 2 - インを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は室温で 30 分間攪拌した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.98 - 2.58 (m, 3H), 1.84 (dd, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 5H), 0.78 (s, 1H). (UPLC - MS) t_R 0.54 分間; ESI - MS 445 [M + H]⁺.

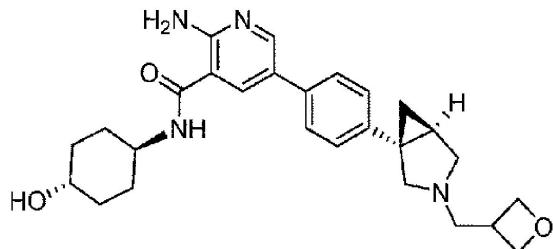
40

【0253】

実施例 38: 2 - アミノ - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

50

【化 5 9】



10

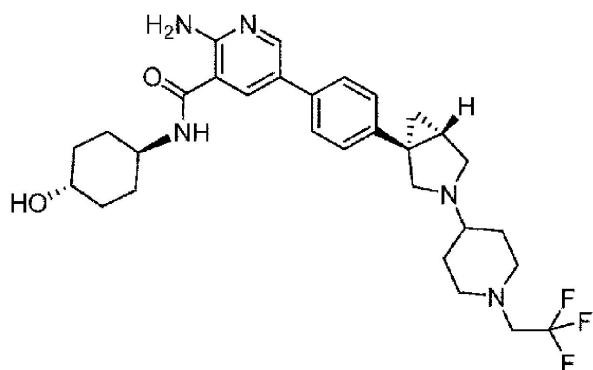
表題化合物は、4-(3-ブロモプロピル)モルホリンの代わりに3-(ヨードメチル)オキセタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60で60分間攪拌した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.95-1.76 (m, 5H), 1.54-1.14 (m, 6H), 0.76 (s, 1H). (UPLC-MS) tR 0.49分間; ESI-MS 463 [M+H]⁺.

20

【0254】

実施例39：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-トリフルオロオロエチル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化 6 0】



30

表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりに1-(2,2,2-トリフルオロオロエチル)ピペリジン-4-オンを使用したこと以外は2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例1)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.80-3.62 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.9

40

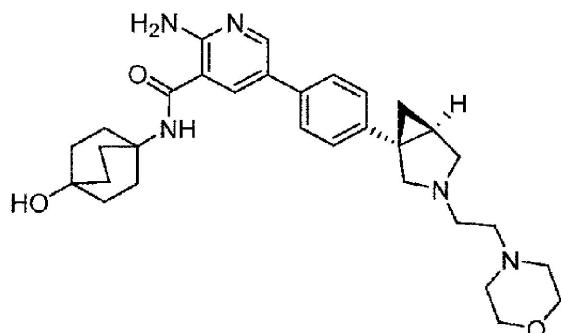
50

9 - 1 . 6 9 (m , 8 H) , 1 . 4 9 - 1 . 1 7 (m , 7 H) , 1 . 1 5 (t , 1 H) ,
 0 . 7 5 (d d , 1 H) . (U P L C - M S) t_R 0 . 6 2 分間 ; E S I - M S 5 5 8
 [M + H]⁺ .

〔 0 2 5 5 〕

実施例 4 0 : 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 6 1】



表題化合物は、5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (中間体 5 a) の代わりに 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド H C 1 塩 (中間体 40 a) を使用し、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 4 - (2 - プロモエチル) モルホリンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 60 度で 3 時間攪拌した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 8 . 34 (d , 1 H) , 7 . 98 (d , 1 H) , 7 . 79 (s , 1 H) , 7 . 57 (d , 2 H) , 7 . 21 (d , 2 H) , 6 . 92 (s , 2 H) , 4 . 32 (s , 1 H) , 3 . 65 - 3 . 49 (m , 4 H) , 3 . 08 (d , 1 H) , 2 . 61 (t , 2 H) , 2 . 59 - 2 . 39 (m , 9 H) , 2 . 15 - 1 . 98 (m , 6 H) , 1 . 85 - 1 . 73 (m , 1 H) , 1 . 70 - 1 . 54 (m , 6 H) , 1 . 31 (t , 1 H) , 0 . 75 (dd , 1 H) . (UPLC - MS) t_{R} 0 . 52 分間 ; ESI - MS 532 [M + H] $^+$.

【 0 2 5 6 】

中間体 4 0 a : 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド

表題化合物は、(1S,5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体5b)の代わりに(1S,5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体40b)を使用したこと以外は、5-(4-((1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体5a)と類似様式で調製した。表題化合物の1つの画分をジオキサンの蒸発後に塩酸塩として得て；別の画分をprepH

L C (方法 1 a) によるさらなる精製後に TFA 塩として得た。 (UPLC-MS) t_R 0.48 分間; ESI-MS 419 [M + H]⁺.

【0257】

中間体 40b: (1S, 5R)-tert-ブチル 1-(4-(6-アミノ-5-((4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

表題化合物は、2-アミノ-5-((4-((1R, 5S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体 1c)の代わりに2-アミノ-5-((4-((1S, 5R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体 5c)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩を使用したこと以外は、(1R, 5S)-tert-ブチル 1-(4-(6-アミノ-5-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体 1b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 1.05 分間; ESI-MS 519 [M + H]⁺.

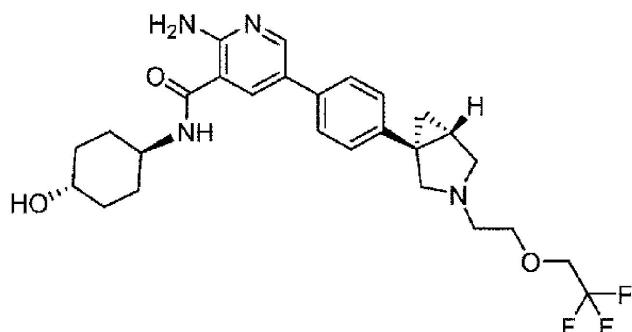
10

【0258】

実施例 41: 2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-((4-((1R, 5S)-3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

20

【化 62】



30

表題化合物は、1, 3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体 6a)の代わりに2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体 41a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-((4-((1R, 5S)-3-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(実施例 6)と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 1.51-1.15 (m, 6H)。 $(\text{UPLC-MS}) t_R$ 0.60 分間; ESI-MS 519 [M + H]⁺.

40

【0259】

中間体 41a: 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチルトリフルオロメタンスルホネート

表題化合物は、1, 3-ジフルオロプロパン-2-オールの代わりに2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エタノールを使用したこと以外は、1, 3-ジフルオロプロパ

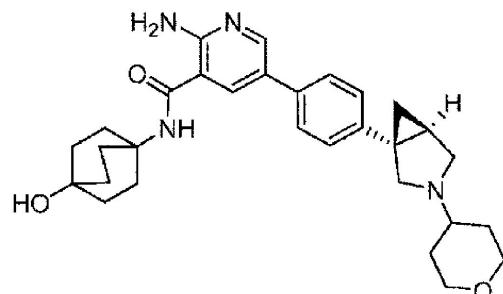
50

ン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート（中間体 6 a）と類似様式で調製し、粗製油として得てそれをさらに精製せずに使用した。

【0260】

実施例 42：2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 6 3】



10

表題化合物は、5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシビシクロヘキシル) ニコチンアミド（中間体 1 a）の代わりに5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド HCl 塩（中間体 40 a）を使用し、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにジヒドロ - 2H - ピラン - 4 (3H) - オンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシビシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド（実施例 1）と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 9.62 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.75 - 3.43 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 6H), 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H). (UPLC-MS) tR 0.52 分間；ESI-MS 503 [M + H]⁺.

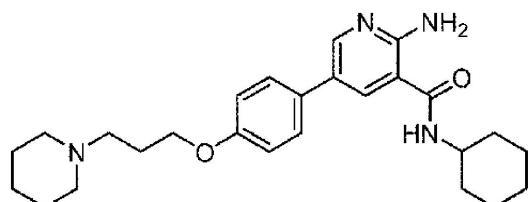
20

【0261】

実施例 43：2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチンアミド

【化 6 4】

30



40

2mL の DMF / EtOH / 水 (2 : 1 : 1) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモ - N - シクロヘキシルニコチンアミド（中間体 43 a、50 mg、0.168 mmol）の溶液に、

50

1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フエノキシ) プロピル) ピペリジン (60.9 mg, 0.168 mmol) 、 K_2CO_3 (69.5 mg, 0.503 mmol) 、 および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11.8 mg, 0.017 mmol) を添加した。反応混合物を 80 度で 15 分間攪拌し、次に冷却し 5 ml の EtOAc で希釈し、 Na_2SO_4 のパッド上で濾過した。減圧下濃縮後、粗生成物を prepHPLC (方法 1a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.34 (d , 1H), 8.33 (d , 1H), 8.09 (d , 1H), 7.59 (d , 2H), 7.06 (s , 2H), 7.01 (d , 2H), 4.03 (t , 2H), 3.75 (s , 1H), 2.50 - 2.22 (m , 6H), 1.95 - 1.65 (m , 6H), 1.62 (d , 1H), 1.52 - 1.48 (m , 4H), 1.46 - 1.34 (m , 6H), 1.32 - 1.15 (m , 1H) . (HPLC-MS) t_R 1.46 分間 ; APCI-MS 437.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

10

【 0 2 6 2 】

中間体 4 3 a : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - シクロヘキシルニヨチンアミド

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-プロモニコチン酸を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシクロヘキサンアミンを使用したこと以外は、(1*R*,5*S*)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(((1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をさらに精製せずに使用した。(HPLC-MS) t_R 0.98分間; ESI-MS 208/300 [M+H]⁺.

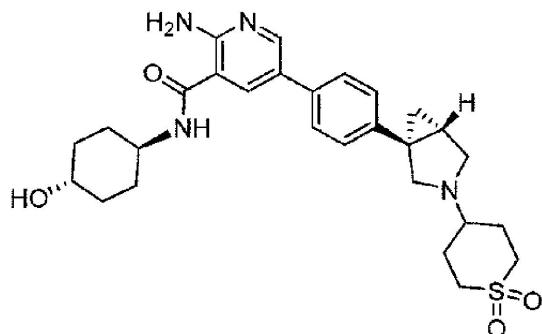
20

【 0 2 6 3 】

実施例 4 4 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

30

【化 6 5】



40

表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりにジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン1,1-二酸化を使用したこと以外は、2-アミノ-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(1R,5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例1)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.82-3.65(m, 1H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.19-2.91(m, 5H), 2.62-2.5

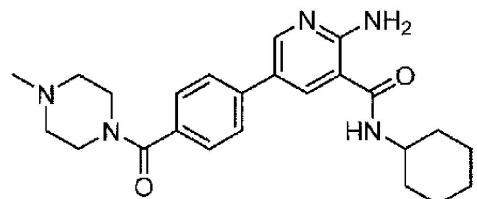
50

1 (m, 2 H), 2.17 - 1.97 (m, 4 H), 1.89 - 1.83 (m, 5 H), 1.45 - 1.19 (m, 6 H), 0.81 (dd, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.48 分間; ESI-MS 525 [M+H]⁺.

【0264】

実施例45: 2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ニコチニアミド

【化66】



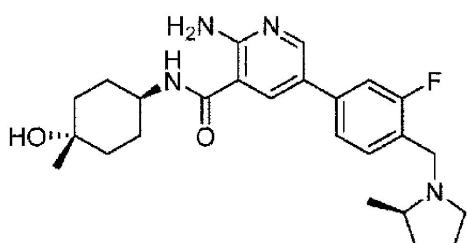
10

表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド(実施例43)と類似様式で調製した。²⁰ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.46 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 3.82 - 3.55 (m, 1 H), 3.35 (t, 4 H), 2.31 - 2.22 (t, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.90 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.55 (m, 1 H), 1.35 - 1.29 (m, 4 H), 1.28 - 1.05 (m, 1 H). (HPLC-MS) t_R 1.29 分間; APCI-MS 422 [M+H]⁺.

【0265】

実施例46: 2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド

【化67】



20

30

40

マイクロ波バイアルに2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド(中間体59b、33mg、0.10mmol)、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサボロカン-4,8-ジオン(中間体46a、38.3mg、0.11mmol)およびXPhosPd(7.39mg、0.01mmol)を装填した。ジオキサン(1mL)を添加し、K₃PO₄(0.10mL、0.30mmol)の3N水性溶液がそれに続いた。反応混合物を窒素気流で5分間パージし、次にマイクロ波反応器内で、120°で30分間照射した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、prep HPLC(方法1b)によって精製し、表題化合物

50

を得た。UPLC-HRMS t_R 3.21分間；ESI 441.26 [M+H]⁺.

【0266】

中間体46a：(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン

THF(2mL)中の2-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b、112mg、0.40mmol)、(R)-(2)-メチルピロリジン(37.5mg、0.44mmol)、および酢酸(2.4mg、0.040mmol)の溶液を室温で2時間振盪し、トリアセトキシホウ素化ナトリウム(110mg、0.52mmol)を添加した。得られた反応混合物を18時間振盪し、次にSPEカーボネートカートリッジを通して濾過し、THFでの洗浄がそれに続いた。濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS 349 [M+H]⁺.

【0267】

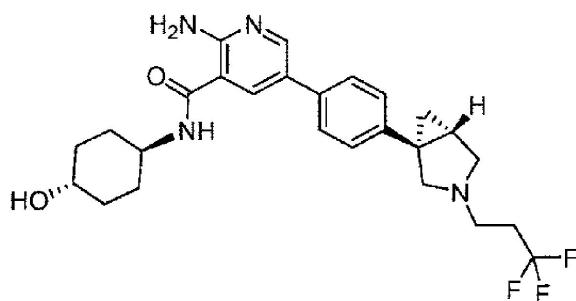
中間体46b：2-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

DMF(2mL)中の(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸(67mg、0.40mmol)およびN-メチルイミノ二酢酸(65mg、0.44mmol)の溶液を90°で18時間攪拌した。反応混合物を冷却し、SPEカーボネートカートリッジを通して濾過し、アセトニトリルで3回の洗浄がそれに続いた。濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS 558 [2M+H]⁺.

【0268】

実施例47：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-トリフルオロオロプロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化68】



表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに3,3,3-トリフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.74(m, 1H), 3.40(m, 3H), 3.09(m, 1H), 2.72-2.64(m, 4H), 1.86(m, 5H), 1.49-1.14(m, 6H), 0.78(s, 1H)。¹(UPLC-MS) t_R 0.60分間；ESI-MS 489 [M+H]⁺.

【0269】

10

20

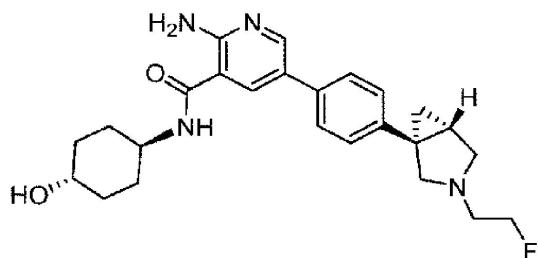
30

40

50

実施例 4 8 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 6 9】



10

表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は 60 で 3 時間攪拌した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。

1 H NMR (400 MHz , DMSO - d 6) 9 . 95 (b s , 1 H) , 8 . 41 (s , 1 H) , 8 . 32 (d , 1 H) , 8 . 13 (d , 1 H) , 7 . 70 - 7 . 57 (m , 2 H) , 7 . 36 (b s , 2 H) , 7 . 16 (s , 2 H) , 4 . 80 - 4 . 62 (m , 2 H) , 4 . 59 (d , 1 H) , 4 . 08 (b s , 1 H) , 3 . 77 - 3 . 52 (m , 4 H) , 3 . 51 - 3 . 35 (m , 3 H) , 2 . 24 (b s , 1 H) , 1 . 87 (t , 4 H) , 1 . 59 - 1 . 13 (m , 6 H) . (UPLC - MS) t R 0 . 46 分間 ; ESI - MS 439 [M + H] + .

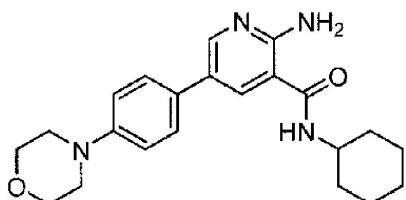
20

【0270】

実施例 4 9 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - モルホリノフェニル) ニコチンアミド

【化 7 0】

30



表題化合物は、1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) モルホリンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチンアミド (実施例 4 3) と類似様式で調製した。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d 6) 8 . 35 (d , 1 H) , 8 . 34 (s , 1 H) , 8 . 08 (d , 1 H) , 7 . 55 (d , 2 H) , 7 . 03 (d , 2 H) , 7 . 03 (s , 2 H) , 3 . 85 - 3 . 65 (m , 1 H) , 3 . 77 (t , 4 H) , 3 . 14 (t , 4 H) , 1 . 90 - 1 . 80 (m , 2 H) , 1 . 80 - 1 . 70 (m , 2 H) , 1 . 80 (dd , 1 H) , 1 . 38 - 1 . 20 (m , 4 H) , 1 . 19 - 1 . 05 (m , 1 H) . (HPLC - MS) t R 1 . 60 分間 ; APCI - MS 381 [M + H] + .

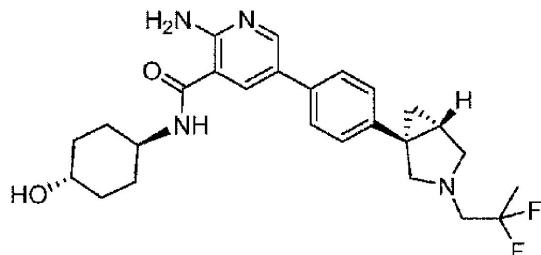
40

【0271】

50

実施例 50 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド

【化 7 1】



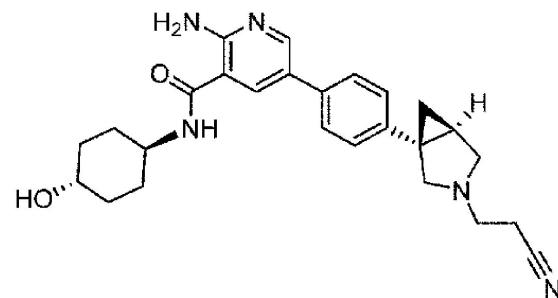
10

表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 2 , 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は室温で 60 分間攪拌した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 8.39 (s , 1 H) , 8.33 (s , 1 H) , 8.14 (s , 1 H) , 7.59 (d , 2 H) , 7.32 - 7.11 (m , 4 H) , 4.58 (b s , 1 H) , 3.74 (b s , 1 H) , 3.11 (b s , 1 H) , 3.00 - 2.66 (m , 5 H) , 1.86 (b s , 5 H) , 1.63 (t , 3 H) , 1.48 - 1.18 (m , 6 H) , 0.81 (b s , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0.81 分間 ; ESI - MS 471 [M + H]⁺.

【0272】

実施例 51 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド

【化 7 2】



30

表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 3 - プロモプロパンニトリルを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 60 で 24 時間攪拌した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 8.39 (d , 1 H) , 8.30 (d , 1 H) , 8.12 (d , 1 H) , 7.60 (d , 2 H) , 7.23 (d , 2 H) , 7.12 (s , 2 H) , 4.59 (d , 1 H) , 3.73 (d , 1 H) , 3.18 (d , 1 H) , 3.09 (d , 1 H) , 2.81 - 2.62 (m , 6 H) , 1.99 - 1.78 (m , 5 H) , 1.48 - 1.18 (m , 6 H) , 0.80 (d d , 1 H) . (UPLC - MS)

40

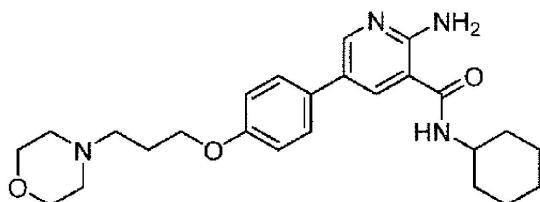
50

t_R 0.50 分間 ; ESI-MS 446 [M + H]⁺.

【0273】

実施例 52 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - モルホリノプロポキシ) フェニル) ニコチニアミド

【化73】



10

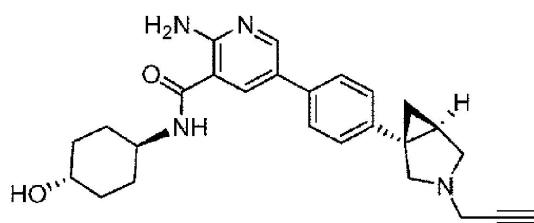
表題化合物は、1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フエノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 4 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フエノキシ) プロピル) モルホリンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチニアミド (実施例 43) と類似様式で調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.35 (d , 1 H) , 8.34 (s , 1 H) , 8.10 (d , 1 H) , 7.59 (d , 2 H) , 7.06 (s , 2 H) , 7.01 (d , 2 H) , 4.04 (t , 2 H) , 3.82 - 3.68 (m , 1 H) , 3.58 (t , 4 H) , 2.50 - 2.22 (m , 6 H) , 1.90 - 1.78 (m , 4 H) , 1.78 - 1.69 (m , 2 H) , 1.63 (dd , 1 H) , 1.38 - 1.20 (m , 4 H) , 1.19 - 1.05 (m , 1 H) . (HPLC - MS) t_R 1.40 分間 ; APCI-MS 439 [M + H]⁺.

20

【0274】

実施例 53 : 2 - アミノ - N - ((1r , 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1S , 5R) - 3 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド

【化74】



30

表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 3 - プロモプロブ - 1 - インを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r , 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1S , 5R) - 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド (実施例 5) と類似様式で調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.38 (d , 1 H) , 8.31 (d , 1 H) , 8.12 (d , 1 H) , 7.59 (d , 2 H) , 7.21 (d , 2 H) , 7.13 (s , 2 H) , 4.59 (d , 1 H) , 3.73 (d , 1 H) , 3.52 - 3.38 (m , 2 H) , 3.21 (d , 1 H) , 2.93 (d , 1 H) , 2.83 (d , 1 H) , 2.72 (d , 1 H) , 2.40 (s , 3 H) , 1.95 - 1.75 (m , 4 H) , 1.44 - 1.19 (m , 5 H) , 0.80 (dd , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0.49 分間 ; ESI-MS 431 [M + H]⁺.

40

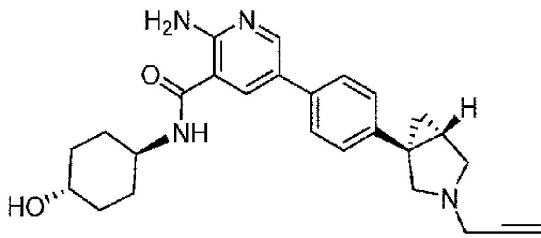
【0275】

実施例 54 : 2 - アミノ - N - ((1r , 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5

50

- (4 - ((1R, 5S) - 3 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド

【化75】



10

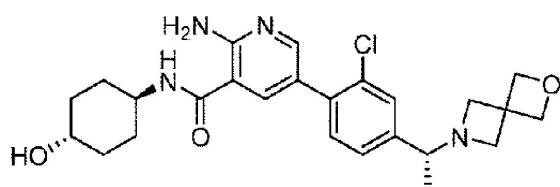
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート（中間体6a）の代わりに3-プロモプロブ-1-インを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド（実施例6）と類似様式で調製した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.17 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52分間；ESI-MS 431 [M+H]⁺.

20

【0276】

実施例55：5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-2-クロロフェニル)-2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド

【化76】



30

表題化合物は、(R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン（中間体3b）の代わりに(R)-6-(1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン（中間体55a）を使用したこと以外は、5-(4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド（実施例3）と類似様式で調製した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (bs, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.55 - 4.57 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 4H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.47分間；ESI-MS 471 / 473 [M+H]⁺.

40

【0277】

中間体55a：(R)-6-(1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)エチル)-2-

50

オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

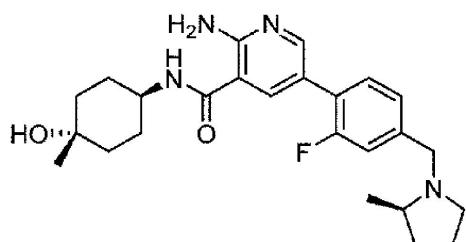
表題化合物は、(R)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミンの代わりに(R)-1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)エタンアミンを使用したこと以外は、(R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.63分間；ESI-MS 316/318 [$M + H$]⁺.

【0278】

実施例56：2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

10

【化77】



表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-(((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)の代わりに(R)-2-(2-フルオロ-4-(((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体56a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例46)と類似様式で調製した。UPLC-HRMS t_R 3.22分間；ESI 441.26 [$M + H$]⁺.

20

【0279】

中間体56a：(R)-2-(2-フルオロ-4-(((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン

30

表題化合物は、2-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)の代わりに3-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体56b)を使用したこと以外は、(R)-2-(3-フルオロ-4-(((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)と類似様式で調製した。ESI-MS 349 [$M + H$]⁺.

40

【0280】

中間体56b：3-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

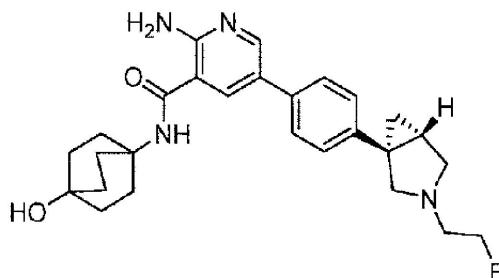
表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-((6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 576 [$2M + H_2O + H$]⁺.

【0281】

実施例57：2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(2-フルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキ

50

シビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチニアミド
【化78】

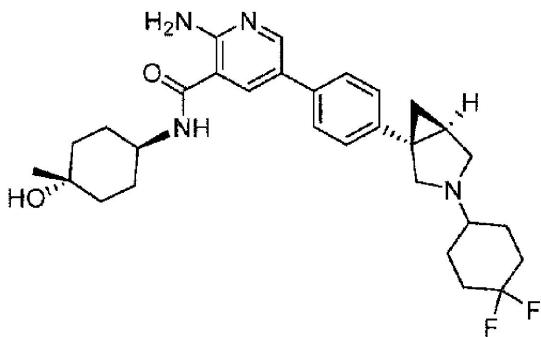


表題化合物は、5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (中間体 1 a) の代わりに 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド H C 1 塩 (中間体 3 4 a) を使用し、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を T F A 塩として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 0 0 (b s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 0 4 (d , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , 2 H) , 7 . 3 5 (d , 2 H) , 7 . 0 8 (s , 2 H) , 4 . 8 3 (t d , 2 H) , 4 . 7 4 (b s , 1 H) , 4 . 0 8 (b s , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 5 7 (m , 4 H) , 3 . 1 8 (d , 1 H) , 2 . 2 4 (b s , 1 H) , 2 . 1 3 - 1 . 9 7 (m , 6 H) , 1 . 7 4 - 1 . 5 3 (m , 6 H) , 1 . 4 8 (b s , 1 H) , 1 . 1 7 (b s , 1 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 5 3 分間 ; E S I - M S 4 6 5 [M + H] + .

【 0 2 8 2 】

実施例 5 8 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 7 9 】



表題化合物は、2-アミノ-5-((4-(((1*R*,5*S*)-3-((tert-ブトキカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-((4-(((1*S*,5*R*)-3-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)

10

20

30

40

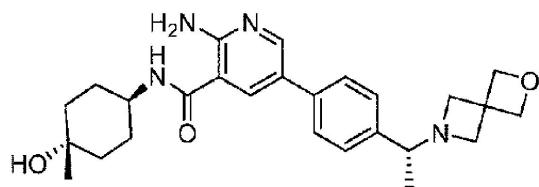
50

フェニル)ニコチン酸(中間体35a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をprep HPLC(方法1a)によって精製し、脱塩のためにイオン交換カートリッジ(PL-HCO₃)を通過させて、表題化合物を得た。
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.39(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.10(s, 2H), 4.33(s, 1H), 3.81(bs, 1H), 3.39(d, 2H), 2.62-2.56(m, 1H), 2.00(bs, 2H), 1.88-1.76(m, 8H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.50-1.43(m, 4H), 1.30(t, 1H), 1.17(s, 3H), 0.86-0.68(m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.61分間; ESI-MS 525 [M+H]⁺.

【0283】

実施例59: 5-((4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化80】



10

20

表題化合物は、(6-アミノ-5-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(中間体3a)の代わりに(6-アミノ-5-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(中間体59a)を使用したこと以外は、5-((4-((R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例3)と類似様式で調製した。
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.38(s, 1H), 8.25(bs, 1H), 8.11(d, 1H), 7.71-7.54(m, 2H), 7.49-7.28(m, 2H), 7.12(bs, 2H), 4.61(bs, 4H), 4.31(s, 1H), 3.89-3.68(m, 2H), 3.31(s, 1H), 3.27-2.99(m, 2H), 1.86-1.69(m, 2H), 1.66-1.52(m, 2H), 1.51-1.35(m, 5H), 1.16(s, 1H), 1.30-0.95(m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.47分間; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

30

40

【0284】

中間体59a: (6-アミノ-5-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸

表題化合物は、2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体3c)の代わりに2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体59b)を使用したこと以外は、(6-アミノ-5-(((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(中間体3a)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.33分間; ESI-MS 394 [M+H]⁺.

50

【0285】

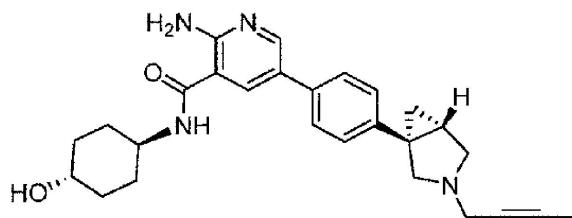
中間体59b: 2-アミノ-5-プロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド

表題化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-5-プロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(中間体3c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.68分間; ESI-MS 328/330 [M+H]⁺.

【0286】

実施例60: 2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(ブチ-2-イン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド

【化81】



10

20

表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに1-プロモブチ-2-インを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド(実施例6)と類似様式で調製した。

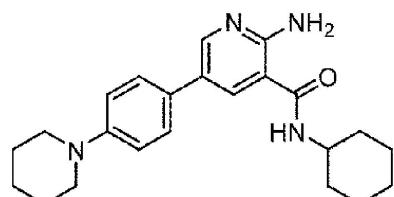
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.93-1.78 (m, 8H), 1.44-1.19 (m, 6H), 0.79 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54分間; ESI-MS 445 [M+H]⁺.

30

【0287】

実施例61: 2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化82】



40

表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-(ピペリジン-1-イル)フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド(実施例43)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.33 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.25 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (d, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.35 (d, 1H), 1.25 (d, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.05 (d, 1H), 0.95 (d, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.75 (d, 1H), 0.65 (d, 1H), 0.55 (s, 1H), 0.45 (d, 1H), 0.35 (d, 1H), 0.25 (s, 1H), 0.15 (d, 1H), 0.05 (d, 1H), -0.05 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.68分間; ESI-MS 445 [M+H]⁺.

50

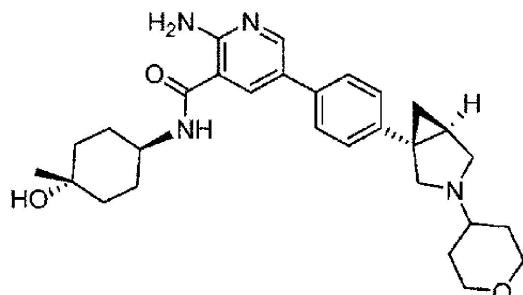
d, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 3.82 - 3.68 (m, 1 H), 3.17 (t, 4 H), 1.90 - 1.78 (m, 2 H), 1.78 - 1.69 (m, 2 H), 1.68 - 1.49 (m, 7 H), 1.38 - 1.20 (m, 4 H), 1.19 - 1.05 (m, 1 H). (HPLC-MS) t_R 1.40 分間; APCI-MS 379 [M + H]⁺.

【0288】

実施例 62: 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

10

【化83】



20

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 1c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 28a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1R, 5S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1b) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prep HPLC (方法 1a) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー (方法 3a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.92 (d, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.18 (s, 2 H), 4.15 - 4.09 (m, 1 H), 3.88 - 3.82 (m, 2 H), 3.42 - 3.36 (m, 3 H), 3.10 (bs, 1 H), 2.65 - 2.34 (m, 12 H), 1.85 - 1.75 (m, 3 H), 1.45 - 1.31 (m, 6 H), 0.77 (bs, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.49 分間; ESI-MS 491 [M + H]⁺.

30

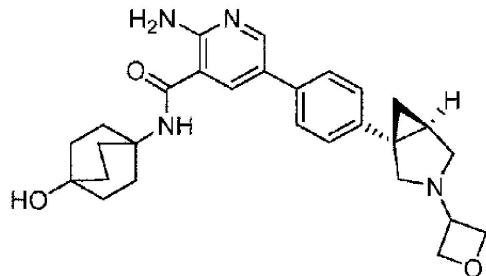
【0289】

実施例 63: 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド

40

50

【化 8 4】



10

表題化合物は、5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (中間体 1a) の代わりに 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド HCl 1 塩 (中間体 40a) を使用し、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにオキセタン - 3 - オンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 1) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H)。 (UPLC-MS) tR 0.51 分間; ESI-MS 475 [M + H]⁺.

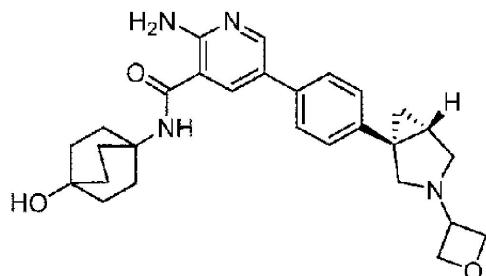
20

【0290】

実施例 64: 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

30

【化 8 5】



40

表題化合物は、5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチンアミド (中間体 1a) の代わりに 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド HCl 1 塩 (中間体 34a) を使用し、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにオキセタン - 3 - オンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 1) と類似様式で調製した。

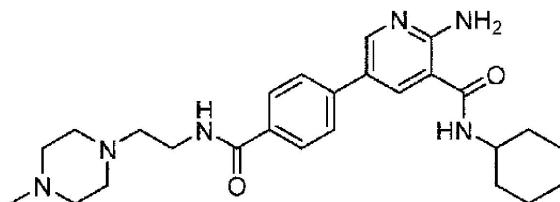
50

ル) ニコチニアミド(実施例1)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.55分間; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

【0291】

実施例65: 2-アミノ-N-(シクロヘキシル-5-((2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)ニコチニアミド

【化86】



10

20

表題化合物は、2-アミノ-5-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(中間体1c)の代わりに4-((6-アミノ-5-(シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-3-イル)安息香酸(中間体65a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに2-((4-メチルピペラジン-1-イル)エタノアミンを使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-((4-((6-アミノ-5-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物を順相クロマトグラフィー(方法2c)によって精製し、表題化合物を灰白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.50 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.25 (s, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H)。 (HPLC-MS) t_R 1.28分間; APCI-MS 465 [M+H]⁺。

【0292】

中間体65a: 4-((6-アミノ-5-(シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-3-イル)安息香酸

30

40

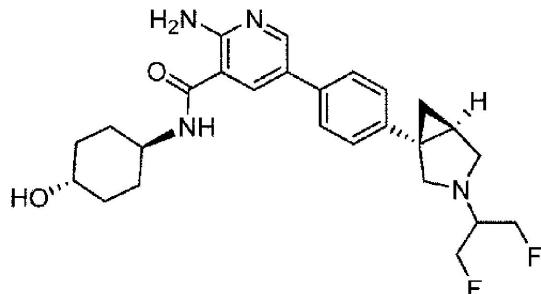
表題化合物は、1-((3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸を使用したこと以外は、2-アミノ-N-(シクロヘキシル-5-((4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド(実施例43)と類似様式で調製した。粗生成物を2-プロパノールで摩碎して茶色がかった固体を得て、これをprepHPLC(方法1a)によって精製した。純粋な画分を収集して減圧下で濃縮し、次にNa₂CO₃で塩基性化したところ、表題化合物が無色の固体として沈殿し、それを濾過して減圧下で乾燥させた。(HPLC-MS) t_R 1.52分間; ESI-MS 340 [M+H]⁺。

【0293】

50

実施例 6 6 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 8 7】



10

表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 8 . 39 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 12 (d , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 24 (d , 2 H) , 7 . 12 (s , 2 H) , 4 . 68 (t , 2 H) , 4 . 57 (dd , 3 H) , 3 . 81 - 3 . 65 (m , 1 H) , 3 . 46 - 3 . 35 (m , 2 H) , 3 . 08 (d , 1 H) , 2 . 93 (d , 1 H) , 2 . 83 (dd , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 76 (m , 5 H) , 1 . 53 - 1 . 16 (m , 6 H) , 0 . 78 (dd , 1 H) . (UPLC - MS) t R 0 . 68 分間 ; ESI - MS 471 [M + H] ⁺ .

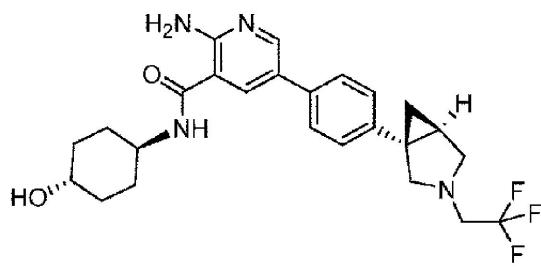
20

【0294】

実施例 6 7 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

30

【化 8 8】



40

表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 8 . 46 - 8 . 31 (m , 2 H) , 8 . 18 (bs , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 29 (bs , 1 H) , 7 . 23 (d , 2 H) , 3 . 83 - 3 . 54 (m , 1 H) , 3 . 51 - 3 . 24 (m , 5 H) , 3 . 11 (d , 1 H) , 2 . 92 (d , 1 H) , 2 . 86 (m , 1 H) , 1 . 92 - 1 . 77 (m , 5 H) , 1 . 29 - 1 . 21 (m , 1 H) , 1 . 42 - 1 . 18 (m , 4 H) , 1 . 14 (

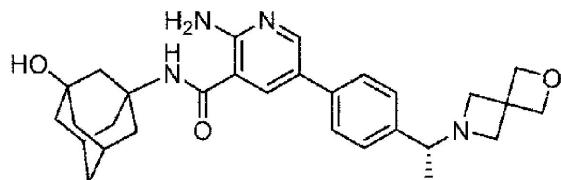
50

b s , 1 H) , 0 . 8 5 - 0 . 7 9 (m , 1 H) . (U P L C - M S) t R 1 . 0 4 分間 ; E S I - M S 4 7 5 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 5 】

実施例 6 8 : 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 3 R) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチニアミド

【 化 8 9 】



10

表題化合物は、(6 - アミノ - 5 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (中間体 3 a) の代わりに (6 - アミノ - 5 - (((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (中間体 6 8 a) を使用したこと以外は、5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (実施例 3) と類似様式で調製した。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 6 5 (b s , 1 H) , 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , 2 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 4 . 7 3 (d d , 2 H) , 4 . 6 5 - 4 . 5 4 (m , 4 H) , 4 . 4 5 - 4 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 1 H) , 3 . 9 0 (b s , 1 H) , 2 . 2 1 (s , 2 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 4 (m , 6 H) , 1 . 6 0 (b s , 2 H) , 1 . 4 9 - 1 . 4 3 (m , 3 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 5 6 分間 ; E S I - M S 4 8 9 [M + H] ⁺ .

20

【 0 2 9 6 】

中間体 6 8 a : 6 - アミノ - 5 - (((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸

30

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (中間体 3 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチニアミド (中間体 6 8 b) を使用したこと以外は、(6 - アミノ - 5 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (中間体 3 a) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t R 0 . 4 7 分間 ; E S I - M S 3 3 2 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 7 】

中間体 6 8 b : 2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチニアミド

40

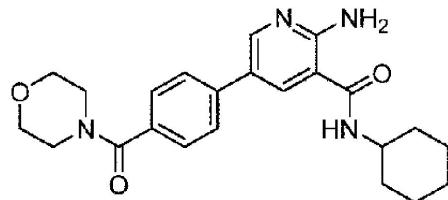
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 3 - アミノ - 1 - アダマンタノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (中間体 3 c) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t R 0 . 8 2 分間 ; E S I - M S 3 6 6 / 3 6 8 [M + H] ⁺ .

【 0 2 9 8 】

実施例 6 9 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド

50

【化90】

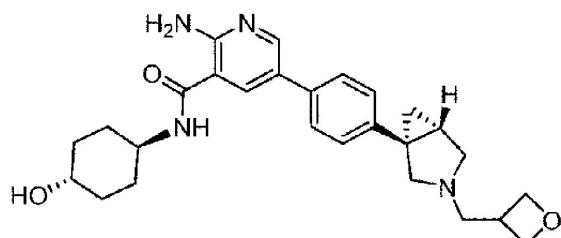


表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-(モルホリノ-4-カルボニル)フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシリ-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド(実施例43)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 1H)。 (HPLC-MS) t_R 1.51分間；APCI-MS 409 [M+H]⁺。

【0299】

実施例70：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-5-(4-((1R,5S)-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化91】



表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりにオキセタン-3-イルメチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体70a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は60で3時間攪拌した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.66 (dt, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90-3.66 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 5H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.46分間；ESI-MS 463 [M+H]⁺。

【0300】

中間体70a：オキセタン-3-イルメチルトリフルオロメタンスルホネート

表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-オールの代わりにオキセタン-3-

10

20

30

40

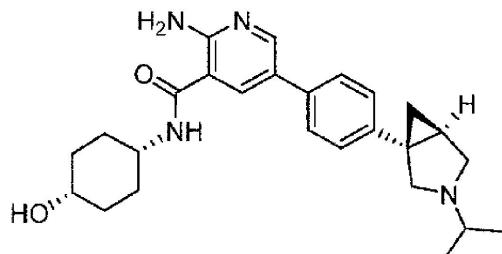
50

イルメタノールを使用したこと以外は、1, 3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート（中間体6a）と類似様式で調製し、粗製油として得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0301】

実施例71：2-アミノ-N-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化92】



10

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド（中間体1c）の代わりに2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド（中間体71a）を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサンノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサンノール塩酸塩を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩（中間体1b）と類似様式で調製した。粗生成物をpHPLC（方法1a）によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.34 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81-3.59 (m, 4H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.61-1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.16 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.52分間; ESI-MS 435 [M+H]⁺.

20

【0302】

中間体71a：2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

表題化合物は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩（中間体1d）の代わりにメチル2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド（中間体1c）と類似様式で調製した。（UPLC-MS）t_R 0.40分間; ESI-MS 338 [M+H]⁺.

30

【0303】

中間体71b：メチル2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド塩酸塩

表題化合物は、1-ブロモ-2-メトキシエタンの代わりに2-ヨードプロパンを使用したこと以外は、メチル2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

40

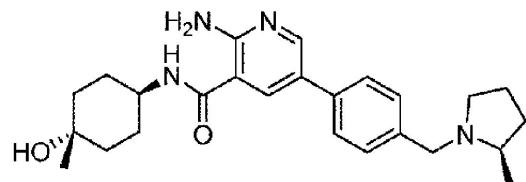
50

塩（中間体 7 b）と類似様式で調製した。（UPLC-MS） t_R 0.65 分間；ESI-MS 352 [M+H]⁺。

【0304】

実施例 72：2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシリル)-5-(4-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)ニコチンアミド

【化93】

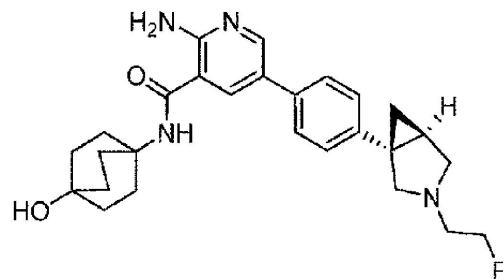


アセトニトリル（2 mL）中の（4-（プロモメチル）フェニル）ボロン酸（73.1 mg、0.340 mmol）の溶液に、（R）-2-メチルピロリジン（29.0 mg、0.340 mmol）およびK₂CO₃（78 mg、0.567 mmol）を窒素雰囲気下室温で添加し、得られた白色懸濁液を60で2時間攪拌した。水（1 mL）を室温で添加し、アセトニトリル（2 mL）中の2-アミノ-5-プロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシリル)ニコチンアミド（中間体 59b、150 mg、0.283 mmol）の添加がそれに続いた。次にPdCl₂(dppf)（10.37 mg、0.014 mmol）を添加し、反応混合物を90で60分間攪拌した。セライトパッドを通した濾過および減圧下濃縮後、粗生成物をNaHCO₃の飽和水性溶液およびEtOAcで希釈した。相分離後、水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を最初にprep HPLC（方法 1a）によって、次に順相フラッシュクロマトグラフィー（方法 2b）によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.75 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (bs, 2H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.51 (d, 4H), 1.39 (dd, 3H), 1.22 (d, 3H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47 分間；ESI-MS 423 [M+H]⁺。

【0305】

実施例 73：2-アミノ-5-((4-((1S,5R)-3-(2-フルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド

【化94】



表題化合物は、5-((4-((1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ

10

20

30

40

50

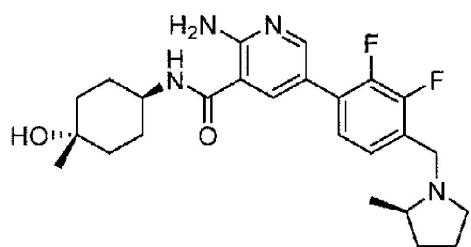
ン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチニアミド(中間体5a)の代わりに5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド H C 1 塩(中間体40a)を使用し、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシリ) ニコチニアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60 で3時間攪拌した。

1 H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 5 (d , 1 H) , 7 . 9 8 (d , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 5 7 (d , 2 H) , 7 . 2 2 (d , 2 H) , 6 . 9 2 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t d , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) , 3 . 3 8 (d , 1 H) , 3 . 1 0 (d , 1 H) , 2 . 8 4 (t , 1 H) , 2 . 7 6 (t , 1 H) , 2 . 6 4 (d , 1 H) , 2 . 5 4 - 2 . 5 1 (m , 1 H) , 2 . 1 3 - 1 . 9 6 (m , 6 H) , 1 . 8 3 (d d , 1 H) , 1 . 7 3 - 1 . 5 4 (m , 6 H) , 1 . 3 4 (t , 1 H) , 0 . 7 8 (d d , 1 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 5 1 分 間 ; E S I - M S 4 6 5 [M + H] + .

【 0 3 0 6 】

実施例 7 4 : 2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

【化 9 5 】



表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)の代わりに(R)-2-(2,3-ジフルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体74a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシリ)ニコチンアミド(実施例46)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.76分間; ESI-MS 459 [M+H]⁺.

【 0 3 0 7 】

中間体 7 4 a : (R) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン

表題化合物は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)の代わりに2,3-ジフルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体74b)を使用したこと以外は、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)と類似様式で調製した。E S I - M S 367 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0308】

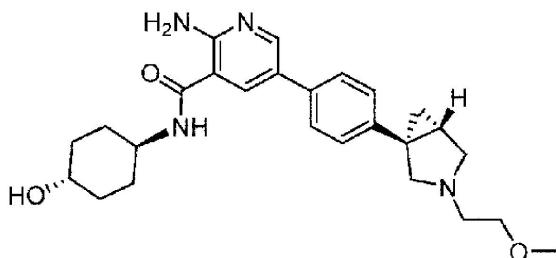
中間体 7 4 b : 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド

表題化合物は、 (3 - フルオロ - 4 - ホルミルフェニル) ボロン酸の代わりに (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ホルミルフェニル) ボロン酸を使用したこと以外は、 2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 4 6 b) と類似様式で調製した。 E S I - M S 5 9 5 [2 M + H] ⁺ .

【0309】

実施例 7 5 : 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド

【化96】



10

20

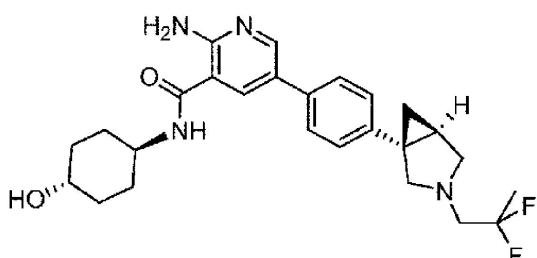
表題化合物は、 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 1 - プロモ - 2 - メトキシエタンを使用したこと以外は、 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は、 60 度で 3 時間攪拌した。精製後、表題化合物を T F A 塩として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 7 0 (b s , 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 2 (d , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 3 0 (b s , 2 H) , 7 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (d , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 3 8 (m , 8 H) , 3 . 3 1 (s , 3 H) , 2 . 7 5 - 2 . 2 5 (m , 4 H) , 1 . 8 6 (t , 4 H) , 1 . 5 0 - 1 . 2 1 (m , 6 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 4 8 分間 ; E S I - M S 4 5 1 [M + H] ⁺ .

30

【0310】

実施例 7 6 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド

【化97】



40

表題化合物は、 4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 2 , 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、 2 - アミノ - 5 - (4

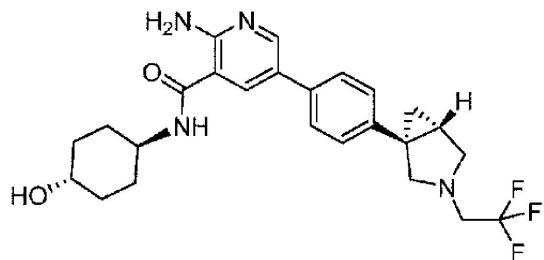
50

- ((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(実施例5)と類似様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.39(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.32-7.09(m, 4H), 4.59(bs, 1H), 3.74(bs, 1H), 3.11(d, 1H), 2.98-2.63(m, 5H), 1.89-1.83(m, 5H), 1.63(t, 3H), 1.42-1.25(m, 6H), 0.81(bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.82分間; ESI-MS 471 [M+H]⁺。

【0311】

実施例77: 2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化98】



10

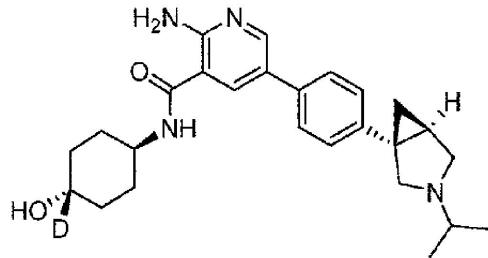
20

表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は、60で1時間攪拌した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.39(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.16(s, 2H), 4.58(s, 1H), 3.73(dt, 1H), 3.41(m, 4H), 3.13(d, 1H), 2.93(d, 1H), 2.84(dd, 1H), 1.92-1.77(m, 5H), 1.51-1.15(m, 5H), 0.84(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 1.03分間; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

【0312】

実施例78: 2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化99】



30

40

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシ

50

カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチ
ン酸 (中間体 1 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロ
ピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中
間体 7 1 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス -
4 - アミノシクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール塩酸塩 (中間体 7 8 a) を使用したこと
以外は、(1 R , 5 S) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1 r ,
4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル
) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似
様式で調製した。粗生成物を最初に p r e p H P L C (方法 1 a) によって、次に逆相フ
ラッシュクロマトグラフィー (方法 3 a) によって精製し、表題化合物を無色の固体とし
て得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8
. 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 2 H) , 7 . 2 2 (d , 2
H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 6 (s , 1 H) , 3 . 7 3 (d t , 1 H) , 3 . 3
7 (s , 1 H) , 3 . 0 6 (d , 1 H) , 2 . 5 7 (d , 1 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 7 3 (m , 5 H) , 1 . 3 1 (m , 5 H) , 1 . 0 4 (d d
, 6 H) , 0 . 7 4 (d d , 1 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 5 0 分間 ; E S I -
M S 4 3 6 [M + H] + .

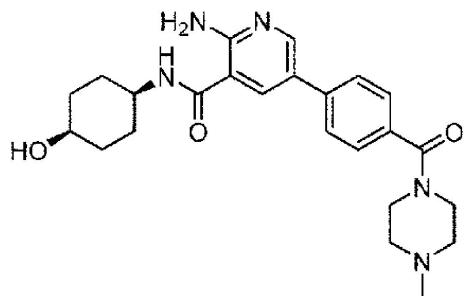
【 0 3 1 3 】

中間体 7-8-a : トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-d-1-オール塩酸塩

重水素化アミノシクロヘキシル出発材料は、当該技術分野で公知のものと同様の方法を用いて調製し得る（例えば、Quirante, J. et al., J. Org. Chem. 67 (7) : 2323 - 2328 (2002)）。例えば、tert-ブチルベンジル（4-オキソシクロヘキシル）-カルバメートは、NaBD₄で還元して、重水素化tert-ブチルベンジル（(1r, 4r)-4-ヒドロキシ-シクロヘキシル）カルバメートを得ることができ、それは、tert-ブチルオキシカルボニルおよびベンジル保護基の脱保護後に、本明細書に記載の合成方法によって組み込み得る。

【 0 3 1 4 】

実施例 7 9 : 2 - アミノ - N - ((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド T F A 塩
【化 100】



表題化合物は、2-アミノ-5-ブロモ-N-シクロヘキシリニコチニアミド（中間体43a）の代わりに2-アミノ-5-ブロモ-N-((1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド（中間体79a）を使用し、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシリ-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド（実施例43）と類似様式で調製した。反応は、マイクロ波反応器内で実施した（80で15分間の照射時間）。表題化合物をTFA塩として得た。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.01(

10

20

30

40

50

s, 2 H), 8.56 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 3.86 - 3.55 (m, 3 H), 3.55 - 3.20 (m, 4 H), 3.40 - 3.15 (m, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.85 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.65 (m, 2 H), 1.65 - 1.40 (m, 4 H). (HPLC-MS) t_R 0.35 分間; ESI-MS 438 [M+H]⁺.

【0315】

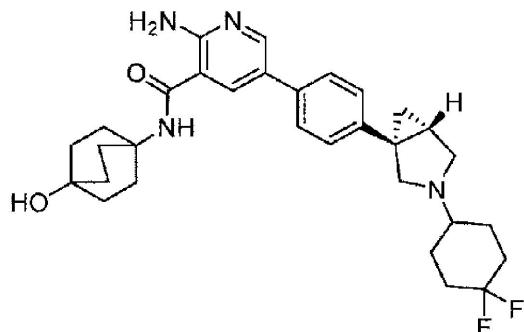
中間体 79a: 2-アミノ-5-ブロモ-N-((1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド

表題化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(中間体 3c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.53 分間; ESI-MS 314/316 [M+H]⁺.

【0316】

実施例 80: 2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシリ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチニアミド

【化101】



20

表題化合物は、5-(4-((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)ニコチニアミド(中間体 1a)の代わりに5-(4-((1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチニアミド HCl 塩(中間体 34a)を使用し、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド(実施例 1)と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.32 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 4.28 (s, 1 H), 3.36 (s, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.45 (s, 1 H), 2.32 (d, 1 H), 2.30 - 1.95 (m, 8 H), 1.77 (d, 5 H), 1.70 - 1.32 (m, 8 H), 1.27 (t, 1 H), 0.75 (s, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.63 分間; ESI-MS 537 [M+H]⁺.

30

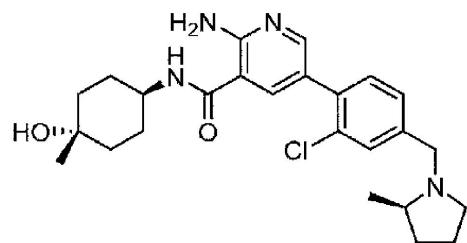
【0317】

実施例 81: 2-アミノ-5-(2-クロロ-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシ

40

50

クロヘキシル)ニコチンアミド TFA 塩
【化 102】



10

表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)の代わりに(R)-2-(2-クロロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体81a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-((3-フルオロ-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例46)と類似様式で調製した。UPLC-HRMS t_R 3.45分間 457.24 / 459.24 [M + H]⁺.

20

【0318】

中間体81a:(R)-2-(2-クロロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン

表題化合物は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)の代わりに3-クロロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体81b)を使用したこと以外は、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a)と類似様式で調製した。ESI-MS 365/367 [M + H]⁺.

30

【0319】

中間体81b:3-クロロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-クロロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 313/315 [M + H₂O + H]⁺.

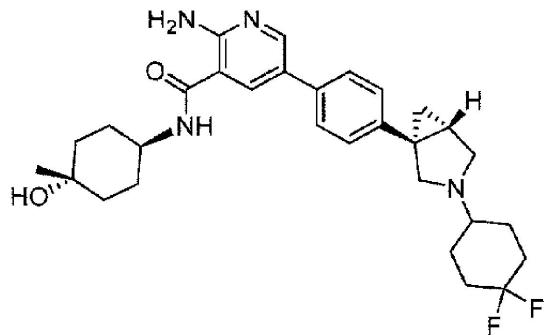
【0320】

実施例82:2-アミノ-5-((4-((1R,5S)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

40

50

【化103】



10

表題化合物は、2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体82a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1*R*,5*S*)-*tert*-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((1*r*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をUPLC-MSによって精製し(方法1a)表題化合物を得て、それはTFA塩として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.37(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.57(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.08(s, 2H), 4.33(s, 1H), 3.81(bs, 1H), 3.39(d, 2H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.00(bs, 2H), 1.88-1.76(m, 8H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.50-1.43(m, 4H), 1.30(t, 1H), 1.17(s, 3H), 0.76(bs, 1H). (UPLC-MS) *t*_R 0.61分間; ESI-MS 525[M+H]⁺.

20

30

【0321】

中間体82a:2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸

表題化合物は、(1*R*,5*S*)-*tert*-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1d)の代わりにメチル2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸塩(中間体82b)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体2c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) *t*_R 0.46分間; ESI-MS 414[M+H]⁺.

40

【0322】

中間体82b:メチル2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸塩

表題化合物は、ジヒドロ-2*H*-ピラン-4(3*H*)-オンの代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサノンを使用したこと以外は、メチル2-アミノ-5-((1*R*,5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.

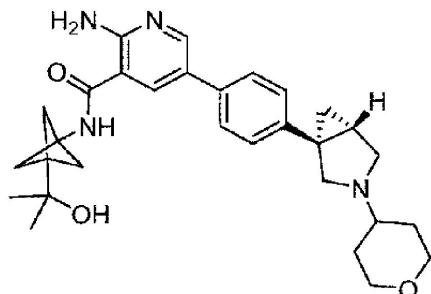
50

0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸塩(中間体14b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.72分間; ESI-MS 428 [M+H]⁺.

【0323】

実施例83: 2-アミノ-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド

【化104】



10

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニ酸(中間体14a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに2-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩(中間体83a)を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-((6-アミノ-5-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(中間体1b)と類似様式で調製した。粗生成物をprep HPLC(方法1a)によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.38 (bs, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.55-2.25 (m, 5H), 1.90 (s, 6H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.75 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.59分間; ESI-MS 503 [M+H]⁺.

20

【0324】

中間体83a: 2-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩

tert-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(中間体83b、298mg、1.235mmol)をHCl飽和エタノール溶液(3.8mL)中で、室温で29時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物を粗塩酸塩として得て、これをさらに精製せずに使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.51 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.03 (s, 6H).

30

【0325】

中間体83b: tert-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

無水THF中のメチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸塩(679mg、2.81mmol)の溶液に、T

40

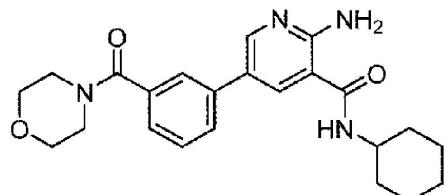
50

H F (4.13 mL、12.4 mmol) 中の 3 M メチル臭化マグネシウムをアルゴン雰囲気下 -78°C で滴下して添加した。反応混合物を室温になるまで放置し、4時間攪拌し、次に温度制御下で 2 mL の MeOH で緩慢に希釈した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を順相クロマトグラフィー (方法 2a) によって精製して、表題化合物を得た。(UPLC-MS) t_R 0.22 分間; ESI-MS 142 [M + H]⁺ は、イオン化条件下における BOC 基の損失を示す。

【0326】

実施例 84: 2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ニコチニアミド

【化105】

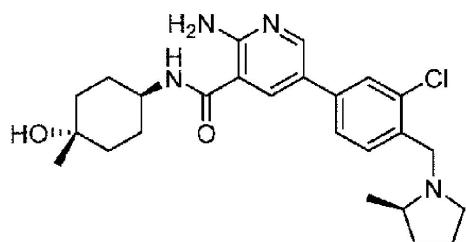


表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチニアミド (実施例 43) と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H)。¹HPLC-MS) t_R 1.52 分間; APCI-MS 409 [M + H]⁺。

【0327】

実施例 85: 2-アミノ-5-(3-クロロ-4-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド

【化106】



表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサボロカン-4,8-ジオン (中間体 46a) の代わりに (R)-2-(3-クロロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサボロカン-4,8-ジオン (中間体 85a) を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチニアミド (実

10

20

30

40

50

施例 4 6) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 7 9 分間 ; E S I - M S 4 5 7 / 4 5 9 [M + H] ⁺ .

【 0 3 2 8 】

中間体 8 5 a : (R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン 表題化合物は、 2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 4 6 b) の代わりに 2 - クロロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 8 5 b) を使用したこと以外は、 (R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン (中間体 4 6 a) と類似様式で調製した。 E S I - M S 3 6 5 / 3 6 7 [M + H] ⁺ .

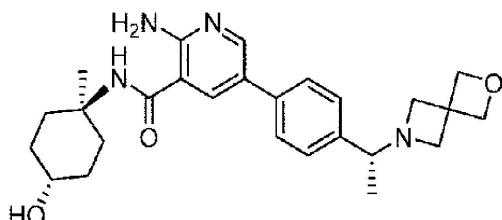
【 0 3 2 9 】

中間体 8 5 b : 2 - クロロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド 表題化合物は、 (3 - フルオロ - 4 - ホルミルフェニル) ボロン酸の代わりに (3 - クロロ - 4 - ホルミルフェニル) ボロン酸を使用したこと以外は、 2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 4 6 b) と類似様式で調製した。 E S I - M S 5 9 1 [2 M + H] ⁺ .

【 0 3 3 0 】

実施例 8 6 : 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

【 化 1 0 7 】



ジオキサン (3 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド (中間体 8 6 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 1 5 2 m m o l) の溶液に、 (R) - 6 - (1 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (中間体 8 6 b 、 1 0 0 m g 、 0 . 1 5 2 m m o l) 、 P d C l ₂ (d p p f) (5 . 5 7 m g 、 7 . 6 2 μ m o l) 、 および 2 N 水性 N a O H (0 . 1 5 2 mL 、 0 . 3 0 5 m m o l) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 8 0

で 2 時間攪拌し、次に E t O A c および水で希釈した。 E t O A c で 2 回の抽出後、合われた有機層を N a H C O ₃ の飽和水性溶液および鹹水でそれぞれ洗浄した。 M g S O ₄ 上での乾燥、濾過、および減圧下濃縮後、粗生成物を順相クロマトグラフィー (方法 2 b) によって精製して、表題化合物を得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (b s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (b s , 2 H) , 7 . 3 8 (b s , 2 H) , 6 . 9 2 (b s , 2 H) , 4 . 6 2 (s , 4 H) , 4 . 4 7 (s , 1 H) , 3 . 4 8 - 3 . 4 2 (m , 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (m , 4 H) , 3 . 2 7 - 3 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (b s , 1 H) , 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 1 6 (m , 1 3 H) . (U P L C - M S) t_R 0 . 5 2 分間 ; E S I - M S 4 5 1 [M + H] ⁺ .

10

20

30

40

50

【0331】

中間体 86a : 2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド .

表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - プロモ - N - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド中間体 3c) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 0.70 分間 ; ESI - MS 328 / 330 [M + H] ⁺ .

【0332】

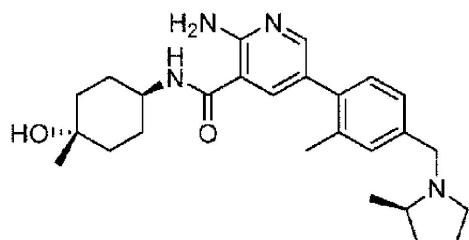
中間体 86b : (R) - 6 - (1 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン

表題化合物は、1 - (4 - プロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8b) の代わりに (R) - 6 - (1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (中間体 3b) を使用したこと以外は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8a) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 0.70 分間 ; ESI - MS 330 [M + H] ⁺ .

【0333】

実施例 87 : 2 - アミノ - N - ((1r , 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (2 - メチル - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド

【化108】



10

20

30

表題化合物は、(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン (中間体 46a) の代わりに (R) - 6 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン (中間体 87a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - ((1r , 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 46) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 0.65 分間 ; ESI - MS 437 [M + H] ⁺ .

40

【0334】

中間体 87a : (R) - 6 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン

表題化合物は、2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 46b) の代わりに 3 - メチル - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 87b) を使用したこと以外は、(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン (中間体 46a) と類似様式で

50

調製した。 E S I - M S 345 [M + H] ⁺ .

【 0335 】

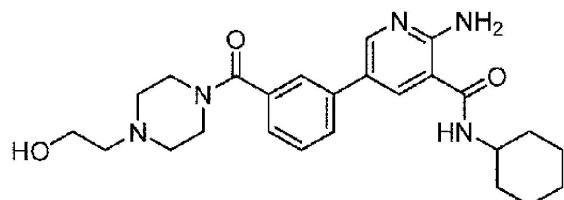
中間体 87b : 3 - メチル - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド

表題化合物は、 (3 - フルオロ - 4 - ホルミルフェニル) ボロン酸の代わりに (4 - ホルミル - 2 - メチルフェニル) ボロン酸を使用したこと以外は、 2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 46b) と類似様式で調製した。 E S I - M S 568 [2 M + H ₂ O + H] ⁺ .

【 0336 】

実施例 88 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド

【 化 109 】



10

表題化合物は、 1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチニアミド (実施例 43) と類似様式で調製した。 1 H N M R (400 MHz, D M S O - d 6) 8.44 (s , 1 H) , 8.38 (d , 1 H) , 8.17 (s , 1 H) , 7.77 (d , 1 H) , 7.68 (s , 1 H) , 7.51 (t , 1 H) , 7.31 (d , 1 H) , 7.19 (s , 2 H) , 4.44 (t , 1 H) , 3.85 - 3.70 (m , 1 H) , 3.70 - 3.58 (m , 2 H) , 3.58 - 3.48 (m , 2 H) , 3.48 - 3.35 (m , 2 H) , 2.50 - 2.32 (m , 6 H) , 1.90 - 1.80 (m , 2 H) , 1.80 - 1.70 (m , 2 H) , 1.70 - 1.55 (m , 1 H) , 1.35 - 1.29 (m , 4 H) , 1.28 - 1.05 (m , 1 H) . (H P L C - M S) t _R 1.31 分間 ; A P C I - M S 452 [M + H] ⁺ .

20

【 0337 】

実施例 89 実施例 34 の化合物の塩、非晶質形態および結晶多形および多形体：

A) 遊離形態修飾 H_A : 800 g の 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド遊離形態を 3 リットルのアセトンに溶解した。得られた溶液を 50 で攪拌し、 2 リットルの水を徐々に添加した。混合物を 50 で 30 分間攪拌し、次に 4 リットルの水を徐々に添加した。混合物を 50 で 2 時間攪拌し、 2 時間かけて 22 に冷却した。固体を吸引濾過によって分離し、 1 リットルの 1 : 2 のアセトン : 水で 2 回洗浄し、 真空なしで 45 で 24 時間乾燥させた。約 660 g の 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド遊離形態修飾 H_A を白色固体として得た。遊離形態修飾 H_A は一水和物である。

30

【 0338 】

図 3 は、遊離形態修飾 H_A の X R P D ダイアグラムを示す。

【 0339 】

40

50

以下の表 Aにおいて、対応するピークおよびそれらの 2 値（「角度」）をそれらの相対強度と共に詳細に示す（全ての 2 値は ± 0.2 である）：

【0340】

【表 1】

表 A:

角度	相対強度	
15.5	100.0%	10
17.5	87.6%	
17.8	74.4%	
7.4	68.7%	
14.3	41.9%	
18.6	35.8%	
17.2	33.6%	
12.4	32.7%	
14.8	28.9%	
16.8	27.7%	
15.9	15.5%	20
9.4	14.4%	
19.8	11.7%	
24.0	11.7%	
12.2	11.7%	
20.7	10.9%	
19.6	10.6%	
24.7	10.5%	
10.8	10.7%	

【0341】

図 4 は、遊離形態修飾 H_A の空パン示差走査熱量測定 (DSC) ダイアグラムを示す。DSC ダイアグラムにおける第 1 の吸熱ピークは、遊離形態修飾 H_A の脱水に対応する。第 2 の吸熱ピークは、脱水から生じる無水形態の溶融に対応する。

【0342】

図 5 は、遊離形態修飾 H_A の熱重量分析 (TGA) ダイアグラムを示す。

【0343】

TGA の結果は、遊離形態修飾 H_A が約 3.5 重量 % の水を含み、これは約 1 個の水分子に相当することを示す。

【0344】

図 6 は、遊離形態修飾 H_A の FT - IR ダイアグラムである。見られたピークは次の通り：波数 (cm⁻¹ 単位) : 3481 (w)、3328 (m)、2931 (m)、2886 (w)、2863 (w)、2787 (w)、1632 (s)、1617 (m)、1584 (w)、1524 (s)、1459 (s)、1242 (m)、1090 (m)、885 (m)、769 (m)。（s = 強力、m = 中度、w = 弱い）

【0345】

B) 遊離形態修飾 A : 0.5 g の 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド遊離形態修飾 H_A を 3.5 mL のアセトンに添加した。混合物を 40 分で 1 時間攪拌し、22℃ に冷却した。固体を濾過し、40℃ で 12 時間乾燥させた。約 0.50

・ 4 g の遊離体形態修飾 A を白色固体として得た。

【 0 3 4 6 】

図 7 は、遊離形態修飾 A の X R P D ダイアグラムを示す。

【 0 3 4 7 】

以下の表 B において、対応するピークおよびそれらの 2 θ 値（「角度」）をそれらの相対強度と共に詳細に示す（全ての 2 θ 値は ± 0.2 である）：

【 0 3 4 8 】

【表 2】

表 B:

10

相対強度

16.2	100.0%
17.8	85.3%
18.6	57.1%
20.5	50.2%
20.7	48.0%
20.3	47.4%
17.2	42.9%
16.9	41.6%
17.0	36.5%
12.4	31.9%
19.1	25.6%
19.6	21.0%
26.4	18.6%
24.7	16.6%
21.3	10.9%
22.4	10.6%
15.1	10.0%
25.5	9.8%
28.1	9.1%
10.2	8.9%

20

30

【 0 3 4 9 】

図 8 は、遊離形態修飾 A の空パン示差走査熱量測定 (D S C) ダイアグラムを示す。

【 0 3 5 0 】

図 9 は、遊離形態修飾 A の熱重量分析 (T G A) ダイアグラムを示す。 T G A の結果は遊離形態修飾 A が無水物であることを示唆する。

【 0 3 5 1 】

40

図 10 は、遊離形態修飾 A の F T - I R ダイアグラムである。見られたピークは次の通り：波数 (cm⁻¹ 単位) : 3 4 8 0 (w) 、 3 4 3 6 (w) 、 3 4 0 1 (w) 、 3 3 0 1 (m) 、 2 9 4 4 (w) 、 2 8 6 4 (w) 、 2 8 0 5 (w) 、 1 6 4 4 (s) 、 1 6 1 5 (m) 、 1 5 8 3 (w) 、 1 5 2 0 (s) 、 1 4 5 9 (m) 、 1 2 4 7 (m) 、 1 0 9 8 (m) 、 8 8 3 (m) 、 8 0 1 (m) 。 (s = 強力、 m = 中度、 w = 弱い)

【 0 3 5 2 】

C) 遊離形態無水物 : 1 0 0 m g 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド遊離形態修飾 H A を N₂ 霧囲気に 2 5 で 6 時間曝露した。得られた固

50

体をN₂保護でXRPDで特性決定した。固体は、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドの遊離形態無水物である。

【0353】

図18は、この無水物形態のXRPDダイアグラムを示す。

【0354】

D) 遊離形態三水和物：100mg 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド遊離形態修飾H_Aを80%相対湿度に25で一晩曝露した。固体を25で80%の相対湿度下において、XRPDによって特性決定した。固体は、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドの遊離形態三水和物である。

10

【0355】

図19は、三水和物形態のXRPDダイアグラムを示す。

【0356】

E) フマル酸塩修飾H_A：3.03gの2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミド遊離形態に、30mLのアセトン：水(80:20, v/v)を添加した。混合物を50で0.5時間攪拌し、透明溶液を得た。溶液に、15mLのアセトン：水(80:20, v/v)中の708.4mgのフマル酸溶液を緩慢に添加した。得られた懸濁液を25に徐々に冷却し、12時間攪拌を続けた。固体を吸引濾過によつて分離し、10mLのアセトンで1回洗浄し、周囲環境(約25, 50%RH)に一晩曝露した。3.3gの2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチニアミドフマル酸塩修飾H_Aを白色固体として得た。フマル酸塩修飾H_Aは二水和物である。

20

【0357】

図11は、フマル酸塩修飾H_AのXRPDダイアグラムを示す。

【0358】

以下の表Cにおいて、対応するピークおよびそれらの2θ値(「角度」)をそれらの相対強度と共に詳細に示す(全ての2θ値は±0.2である)：

【0359】

30

40

50

【表 3】

表 C:

角度	相対強度	
15.6	100.0%	10
18.0	91.6%	
14.2	89.4%	
16.2	65.0%	
7.0	65.1%	
25.1	55.9%	
19.2	56.0%	
14.7	38.6%	
18.2	37.3%	
14.9	33.9%	
22.2	31.4%	20
18.7	30.5%	
19.4	29.4%	
20.2	28.5%	
21.0	28.3%	
13.2	29.4%	
25.5	26.1%	
16.6	26.3%	
20.8	25.7%	
25.8	22.0%	
5.2	10.9%	

【0360】

30

図12は、フマル酸塩修飾H_AのDSCダイアグラムを示す。150°前の広範な吸熱ピークは、フマル酸塩修飾H_Aの脱水に対応する。

【0361】

図13は、フマル酸塩修飾H_Aの熱重量分析(TGA)ダイアグラムを示す。TGA結果は、フマル酸塩修飾H_Aが約5.9重量%の水を含有することを示し、これは約2個の水分子に相当する。

【0362】

図14は、フマル酸塩修飾H_AのFT-IRダイアグラムである。見られたピークは次の通り：波数(cm⁻¹単位)：3241(m)、2951(w)、2867(w)、1669(m)、1538(m)、1456(w)、1355(m)、1249(m)、1087(w)、979(w)、885(w)、797(w)。(s=強力、m=中度、w=弱い)

40

【0363】

図15は、フマル酸塩修飾H_Aの25°におけるDVSダイアグラムを示す。これから、フマル酸塩修飾H_Aが、25°で少なくとも0%~90%RHで物理的に安定であることが推定され得る。

【0364】

図16は、フマル酸塩修飾H_Aの40°におけるDVSダイアグラムを示す。これから、フマル酸塩修飾H_Aが、40°で少なくとも10%~90%RHで物理的に安定であることが推定され得る。

50

【0365】

フマル酸塩修飾H_Aが、遊離形態多形体（データ未掲載）よりも幅広い湿度範囲にわたって安定であることに注意すべきである。

【0366】

F) フマル酸塩非晶質形態（変種1）：500mgの2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミドフマル酸塩修飾H_Aを10mLのエタノールに25度添加し、透明溶液を形成した。次に3mLのヘプタンを溶液に添加した。白色固体が析出した。固体を吸引濾過によって分離し、真空下40度で一晩乾燥させた。380mgのフマル酸塩非晶質形態の2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミドを白色固体として得た。非晶質形態は、2K/分の加熱速度、1Kの振幅温度で、60秒間にわたり調節DSCによって分析した場合、約143度ガラス転移を示す。

【0367】

G) フマル酸塩非晶質形態（変種2）：2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミド フマル酸塩修飾H_AをDSCによって、10K/分で150度に加熱し、次に20K/分で-20度に冷却した。得られた物質は、2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミドフマル酸塩非晶質形態であり、それは白色固体であり、10K/分の加熱速度でDSC分析した場合、約78度ガラス転移を示す。

【0368】

H) リン酸塩：3.01gの2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミド遊離形態に30mLのアセトン：水（75:25、v/v）を添加した。得られた混合物を50度で0.5時間攪拌し、透明溶液を得た。溶液に、10mLのアセトン：水（95:5、v/v）中の695.2mgの溶液を緩慢に添加した。得られた懸濁液を25度に徐々に冷却し、24時間攪拌を続けた。1.5mLの水を懸濁液に添加する。混合物を50度で12時間攪拌し続け、25度に緩慢に冷却した。固体を吸引濾過によって分離し、10mLのアセトン：水（90:10、v/v）で1回洗浄し、周囲環境（約25度、50%RH）に一晩曝露した。2.7gの2-アミノ-N-（4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチニアミドリン酸塩を白色固体として得た。

【0369】

図17は、リン酸塩のXRDダイアグラムを示す。

【0370】

以下の表Dにおいて、対応するピークおよびそれらの2θ値（「角度」）をそれらの相対強度と共に詳細に示す（全ての2θ値は±0.2である）：

【0371】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 D:

角度	相対強度	
21.7	100.0%	10
20.7	84.7%	
16.2	78.4%	
22.7	69.9%	
11.9	69.5%	
14.7	56.9%	
19.2	55.2%	
16.3	50.9%	
20.4	48.0%	
18.4	40.3%	
19.5	36.5%	20
17.3	36.5%	
12.4	35.3%	
15.8	31.6%	
18.5	27.9%	
25.2	23.9%	
24.3	21.7%	
24.9	21.0%	
23.6	20.1%	
23.3	19.5%	
27.6	15.4%	30
13.5	15.2%	
6.8	15.0%	
29.6	13.1%	
7.4	9.8%	

【0372】

I) フマル酸塩修飾 H_A (F) 上記) は、いくつかの水性緩衝液中で遊離形態修飾 H_A よりも良好な溶解性を示す

【0373】

【表 5】

パラメータ	遊離形態		フル酸塩	
	修飾 HA	修飾 HA	修飾 HA	フル酸塩
溶解度(25°C、24 時間平衡化、目標濃度= 2mg / mL)				
媒体/測定された pH	溶解度 (mg/mL)	pH	溶解度 (mg/mL)	pH
pH 1.0 1N HCl/1.1	>2	1.03	>2	1.00
pH 2.0 HCl 緩衝液 2.1	>2	2.20	>2	2.09
pH 4.7 酢酸 緩衝液/4.8	>2	4.87	>2	4.68
pH 6.8 リン酸 緩衝液/6.8	0.34	6.61	1.08	6.50
pH 9.0 ホウ酸 緩衝液/8.6	<LOQ	8.45	0.03	8.05
水/7.2	0.07	9.04	>2	4.57
pH 2.0 SGF/2.0	>2	2.87	>2	2.43
pH 6.5 FaSSIF/6.5	0.47	6.47	1.69	6.09
pH 5.8 FeSSIF/5.9	1.69	5.92	>2	5.67

(LOQ = 定量限界)

FaSSIF = 絶食状態疑似腸液

FeSSIF = 給餌状態疑似腸液

SGF = 人工胃液

【0374】

【表 6】

FeSSIF

賦形剤	100mL 当たりの量
タウロコール酸ナトリウム [mg]	538.7
水 [mg]	3500
類脂質 E PCS [mg]	155
グリセリルモノオレイン酸 Rylo MG 19 PHARMA [mg]	178.3
オレイン酸 Na [mg]	24.4

【0375】

10

20

30

40

50

【表 7】

FaSSIF

賦形剤	100mL 当たりの量
タウロコール酸ナトリウム [mg]	161.4
水 [mg]	1000
類脂質 E PCS [mg]	15.5
FaSSIF 緩衝液	最終容積に達するまで添加

10

【0376】

【表 8】

FaSSIF 緩衝液調製物

賦形剤	100mL 当たりの量
NaCl [g]	0.401
マレイン酸 [g]	0.222

20

【0377】

【表 9】

SGF

30

賦形剤	1 リットル当たりの量/容積
NaCl	2 g
トリトン X-100	1 g
HCl 0.1M	100 ml

【0378】

J) 化合物 A の乳酸塩、酒石酸塩、およびリンゴ酸塩は、上記のものと類似の方法によつて得られ得る。

40

【0379】

K) 様々な溶媒和物が、上記の化合物 A の塩および塩形態の多くから得られ得る（詳細は示さず）。

【0380】

前述の実施例で言及した場合、X R P D、T G A、D S C、F T - I R、およびD V S データは、以下の方法を用いて得られている：

【0381】

a) T G A 法

装置：T A D i s c o v e r y , T A D i s c o v e r y , N e w C a s t l e , D

50

E , U S A

温度範囲 : 30 ~ 300

走査速度 : 10 / 分

窒素流速 : 20 mL / 分

サンプル質量 : 約 2 ~ 10 mg

【 0382 】

b) DSC 法

装置 : TA Discovery

温度範囲 : 30 ~ 250 または 300

走査速度 : 10 / 分

10

窒素流速 : 50 mL / 分

サンプル質量 : 約 2 mg

【 0383 】

c) XRPD 法 : 全ての XRPD ダイアグラムは反射モードで得た。

【 0384 】

(i) XRPD 法 1 (図 3、11、17)

装置 : Bruker D8 Advance (Bruker, Bruchsal, Germany)

検出器 : LynxEYE (1D モード) 、開放角 : 1.996°

照射 : CuK (0.15406 nm)

20

モノクロメーター : ニッケルフィルター

X 線発生装置電力 : 40 kV 、 40 mA

ステップサイズ : 分解能 0.041 度

走査範囲 : 2° ~ 45° (2 値)

走査時間 : 36 分間

一次スリット : 固定照明サンプルサイズ 5 mm 、二次スリット : 5 mm 、軸ソーラ 2.5°

【 0385 】

(ii) XRPD 法 2 (図 7)

装置 : Bruker D8 Advance

検出器 : LynxEYE (1D モード) 、開放角 : 1.996°

30

照射 : CuK (0.15406 nm)

モノクロメーター : ニッケルフィルター

X 線発生装置電力 : 40 kV 、 40 mA

ステップサイズ : 分解能 0.041 度

走査範囲 : 2° ~ 45° (2 値)

走査時間 : 330 秒間

一次スリット : 固定照明サンプルサイズ 5 mm 、二次スリット : 5 mm 、軸ソーラ 2.5°

【 0386 】

XRPD 法 3 (図 18、19)

装置 : Cryo - RH チャンバー装着 Bruker D8 Advance XRPD (Bruker, Bruchsal, Germany)

40

検出器 : VANTEC - 1 (1D 検出器)

照射 : CuK (0.15406 nm)

モノクロメーター : ニッケルフィルター

X 線発生装置電力 : 40 kV 、 40 mA

ステップサイズ、分解能 0.0165 度

走査範囲 : 2° ~ 45° (2 値)

走査時間 : 17 分間

スリット ; 分岐スリット : V12 、飛散防止スリット : 10.0 mm 、検出スリット : 1.43 mm 、

50

一次ソーラスリット：2.5°、二次ソーラスリット：2.5°

【0387】

d) DVS

装置：Advantage (Surface Measurement Systems, London, UK)

サンプル質量：約10mg

温度：25

dm/dt：0.002%/分

【0388】

e) FT-IR

減衰全反射(ATR)装着 Thermo Fisher Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA

【0389】

生化学的アッセイ(実施例90および91)

全ての生化学的アッセイで、ヒト組み換えタンパク質は、バキュロウイルス形質移入昆虫細胞において発現させ、精製した。コンストラクトは、野生型ALK2 (aa172-499)、ALK2 FOP変異体 (aa172-499R206H)、ALK3 (aa198-525)、ALK5 (aa162-503)、およびALK6 (aa168-495)のGSドメインおよびキナーゼドメインを含んでなる。

【0390】

実施例90：生化学的自己リン酸化アッセイ(ルミネセンスベースのADPG10キナーゼ活性アッセイ)を用いた生体外酵素阻害-「ADPG10アッセイ」

野生型ALK2 (aa172-499)およびALK3 (aa198-525)について、ADP-G10(商標)キナーゼアッセイ(Promega、V9101)を用いて自己リン酸化を測定するキナーゼ選択性パネルを設定した。

【0391】

アッセイは、384ウェルの低容量マイクロタイアアッセイプレート内で、6μlの最終反応容積で実施した。用量応答曲線は、10nMの各キナーゼを、50mM Hepes pH 7.5、0.02%ツイーン20、0.02%BSA、1mM DTT、10μm Na₃VO₄、10mM ss-グリセロールリン酸、1mM MgCl₂、12mM MnCl₂、および15μm ATP中にいて、DMSOで希釈された化合物の存在下または非存在下、32で60分間インキュベートすることによって作成した。生成されたADPの量は、キナーゼ活性の尺度であり、ADP-G10(商標)キナーゼアッセイ(Promega)を用いて、製造者の指示に従って定量する。3μlのADP-G10(商標)試薬を添加し、32で60分間インキュベートすることによって、ADPをATPに変換する。引き続いて、6μlのルシフェラーゼアッセイ試薬(キナーゼ検出緩衝液+キナーゼ検出基質(Promega))を加え、32で60分間さらにインキュベートすることによって、ATPを生物発光シグナルに変換する。ルミネセンスの測定のために、0.1秒の測定間隔時間で、PHERAstar(商標)Multilabel Readerを使用した(230nm~750nmの波長範囲におけるルミネセンス測定のための光学モジュール)。ルミネセンシシグナルは、キナーゼ活性と正の相関がある。

【0392】

比活性は下の表に示される。

【0393】

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例	ALK2 ADPGlo IC ₅₀ [μモルL ⁻¹]	ALK3 ADPGlo IC ₅₀ [μモルL ⁻¹]
1	0.005	0.310

2	0.012	1.767
3	0.012	1.050
4	0.005	0.830

【0394】

【表 11】

5	0.007	1.100
6	0.018	0.940
7	0.012	0.875
8	0.013	1.900
9	0.011	1.600
10	0.011	1.400
11	0.009	1.100
12	0.014	3.100
13	0.008	1.400
14	0.018	4.100
15	0.029	0.967
16	0.012	1.400
17	0.012	2.000
18	0.014	2.300
19	0.012	1.800
20	0.007	1.350
21	0.006	0.260
22	0.009	1.500
23	0.009	1.600
24	0.011	6.475
25	0.009	1.300
26	0.018	1.700
27	0.010	1.300
28	0.011	0.530
29	0.022	2.500
30	0.007	0.500
31	0.013	1.200
32	0.022	12.700
33	0.010	2.400
34	0.018	0.914

35	0.017	0.903
36	0.016	1.450
37	0.008	0.960
38	0.007	1.300
39	0.013	0.830
40	0.032	0.995
41	0.019	1.800
42	0.026	1.300
43	0.031	2.350
44	0.018	0.430
45	0.020	1.600
46	0.024	14.600
47	0.021	1.300
48	0.008	0.970
49	0.027	1.600
50	0.011	2.400
51	0.016	0.780
52	0.067	2.800
53	0.013	1.200
54	0.011	0.920
55	0.022	2.440
56	0.028	9.900
57	0.038	1.185
58	0.025	3.725
59	0.024	2.700
60	0.011	0.990
61	0.043	2.100
62	0.024	4.500
63	0.091	1.800
64	0.110	2.200

【0395】

10

20

30

40

50

【表12】

65	0.082	2.400
66	0.015	1.200
67	0.022	1.900
68	0.034	8.000
69	0.041	3.100
70	0.020	2.850
71	0.022	2.900
72	0.046	9.900
73	0.075	1.900
74	0.064	13.200
75	0.011	1.800
76	0.034	3.200
77	0.028	3.300
78	0.037	8.300
79	0.086	6.500
80	0.058	1.800
81	0.150	15.100
82	0.082	9.500
83	0.100	15.100
84	2.400	21.900
85	0.190	15.100
86	0.110	8.200
87	0.880	15.100
88	0.990	22.800

【0396】

実施例91：生化学的ペプチドリン酸化アッセイを用いた生体外酵素阻害 - 「Caliperアッセイ」

野生型ALK2 (aa172-499)、ALK2 FOP変異体 (aa172-499R206H)、ALK1 (aa166-493)、ALK5 (aa162-503)、およびALK6 (aa168-495)について、基質ペプチドのリン酸化を測定するキナーゼ選択性パネルを設定した。記載されるアッセイで用いられる技術は、電界における基質および生成物の分離および定量化に基づく。キナーゼ反応の過程で、ペプチド基質はキナーゼによってリン酸化される。リン酸残基の移動はまた、2つの追加的な負電荷の導入を引き起こし、ひいては非リン酸化型ペプチドと比較して、ホスホペプチドの正味電荷の変化を引き起こす。この電荷の相違のために、リン酸化および非リン酸化ペプチドは、電界中で異なる速度で移動する。

【0397】

適用される方法では、この分離は、12個のサンプルを同時に分析する複雑な毛管システムを含むチップ内で起こる（「12-sipper chip」, Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA）。毛管系におけるペプチドの検出および定量化を可能にするために、ペプチドは蛍光標識（フルオレセイン）を保有する。この標識によって、装置のレーザーおよび検出システム（LC3000, Caliper Life Sciences）を通じて、蛍光強度によってペプチドを定量化し得る。

【0398】

アッセイは、384ウェルの低容量マイクロタイアアッセイプレート内で、9 μlの最終反応容積で実施した。用量応答曲線は、10 nMの各キナーゼを2 μMの蛍光標識基材ペプチド5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-amid (DMSO中の10 mM原液)と共に、50 mM Hepes pH 7.5、0.02%ツイーン20、0.02%BSA、1 mM DTT、10 μM Na₃VO₄、10 mM ss-グリセロールリン酸、1 mM MgCl₂、12 mM MnCl₂ (ALK1およびALK6 7 mM)、および15 μM ATP中において、DMSOで希釈された化合物の存在下または非存在下、30℃で60分間インキュベートすることによって作成した。

【0399】

キナーゼ反応は、15 μlのSTOP緩衝液 (100 mM HEPES pH 7.5, 5

10

20

30

40

50

% D M S O、0.1% Caliper コーティング試薬、10 mM EDTA、および0.015% Brrij 35 を添加することによって停止させた。

【0400】

キナーゼ反応を停止させたプレートは、読み取りのために、Caliper LC3000 ワークステーション (Caliper Technologies Corp. Mountain View USA) に移した。リン酸化ペプチドの相対量 r は、基質ピークの高さ s および生成物ピーク p を用いて計算した: $r = p / (p + s)$ 。比活性は下の表に示される。

【0401】

【表13】

実施例	ALK2 EPK (IC ₅₀ [μモルL ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [μモルL ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [μモルL ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [μモルL ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [μモルL ⁻¹])
1	0.009	0.008	0.075	0.560	0.740
2	0.011	0.011	0.093	2.167	2.500
3	0.011	0.015	0.136	2.133	1.733
4	0.013	0.007	0.175	2.450	1.850
5	0.010	0.011	0.081	2.200	2.500
6	0.015	0.028	0.220	10.000	5.200
7	0.012	0.008	0.195	5.450	2.400
8	0.012	0.022	0.220	4.000	5.000
9	0.011	0.014	0.127	3.133	3.133
10	0.011	0.013	0.089	2.600	2.500
11	0.012	0.012	0.150	2.400	3.900
12	0.012	0.021	0.160	1.900	2.400
13	0.013	0.016	0.140	3.100	3.000
14	0.016	0.030	0.710	10.000	10.000
15	0.020	0.029	0.370	3.767	2.233

【0402】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

16	0.015	0.018	0.240	9.900	5.000
17	0.014	0.014	0.110	1.600	2.400
18	0.015	0.025	0.200	2.700	2.100
19	0.018	0.014	0.105	1.850	2.250
20	0.017	0.011	0.130	3.800	3.950
21	0.019	0.010	0.055	0.900	1.000
22	0.016	0.014	0.250	2.500	3.200
23	0.018	0.019	0.250	2.700	2.400
24	0.016	0.021	0.543	6.800	7.300
25	0.018	0.011	0.130	1.400	3.000
26	0.018	0.024	0.230	4.300	2.500
27	0.018	0.014	0.135	1.300	1.600
28	0.018	0.017	0.250	9.400	3.300
29	0.020	0.039	0.280	4.000	4.000
30	0.022	0.014	0.210	4.000	2.800
31	0.020	0.017	0.230	3.500	4.500
32	0.020	0.027	0.743	3.200	3.300
33	0.020	0.014	0.220	1.800	2.000
34	0.023	0.021	0.323	6.280	3.300
35	0.021	0.018	0.283	5.725	4.500
36	0.023	0.024	0.295	10.000	7.200
37	0.027	0.008	0.100	1.100	1.700
38	0.028	0.007	0.160	1.500	2.600
39	0.024	0.019	0.190	1.600	2.000
40	0.029	0.049	0.410	3.900	2.850
41	0.023	0.027	0.310	6.700	6.900
42	0.029	0.036	0.540	4.767	4.100
43	0.025	0.026	0.765	3.500	11.050
44	0.024	0.025	0.170	3.200	2.000
45	0.025	0.027	0.750	2.700	4.800

10

20

30

40

【0 4 0 3】

【表 15】

46	0.025	0.029	1.200	10.000	10.000
47	0.025	0.027	0.290	4.700	3.500
48	0.034	0.011	0.120	5.300	4.400
49	0.027	0.033	0.590	3.400	8.800
50	0.037	0.014	0.500	6.400	5.100
51	0.031	0.018	0.120	1.400	1.700
52	0.031	0.056	0.970	8.600	20.200
53	0.032	0.020	0.190	2.000	2.500
54	0.033	0.018	0.140	5.300	3.500
55	0.030	0.033	0.627	5.033	2.900
56	0.030	0.038	0.930	5.800	10.000
57	0.035	0.051	0.485	4.400	3.200
58	0.032	0.032	0.663	7.550	8.400
59	0.033	0.038	0.770	9.100	7.700
60	0.042	0.019	0.170	6.300	6.300
61	0.035	0.046	0.940	7.200	20.200
62	0.036	0.043	0.840	8.800	10.000
63	0.057	0.140	0.940	6.700	3.500
64	0.063	0.160	1.000	7.500	3.800
65	0.044	0.034	0.580	1.700	10.000
66	0.056	0.026	0.190	10.000	6.200
67	0.050	0.034	0.180	10.000	8.700
68	0.049	0.067	2.500	10.000	10.000
69	0.052	0.042	1.100	5.200	9.000
70	0.068	0.037	0.305	9.400	8.750
71	0.065	0.032	0.490	3.000	5.800
72	0.061	0.068	2.950	10.000	10.000
73	0.061	0.091	0.640	6.900	4.000
74	0.070	0.092	2.500	10.000	10.000
75	0.140	0.018	0.210	4.600	7.700

10

20

30

40

【0404】

【表16】

76	0.079	0.055	0.370	9.400	8.400
77	0.080	0.059	0.320	10.000	8.600
78	0.109	0.043	0.310	7.800	10.000
79	0.087	0.053	0.890	4.100	10.000
80	0.087	0.087	0.680	6.600	4.600
81	0.110	0.150	3.000	10.000	10.000
82	0.117	0.091	1.600	10.000	10.000
83	0.145	0.180	5.600	10.000	10.000
84	0.350	1.800	20.200	20.200	20.200
85	0.170	0.210	9.800	10.000	10.000
86	0.205	0.190	2.300	10.000	10.000
87	0.630	0.900	10.000	10.000	10.000
88	0.810	0.950	20.200	20.200	20.200

10

20

【0405】

実施例92：BMPシグナル伝達レポーター遺伝子アッセイ

ルシフェラーゼレポーター遺伝子に融合したId1プロモーターに由来するBMP応答要素(BRE)からなるレポータープラスミドで安定して形質移入されたヒト肝臓肝細胞がん細胞株(HuH7)を、レンチウイルス形質導入により作製した。

【0406】

細胞は、DMEM(GIBCO #41965高グルコース添加L-グルタミン)、10%FCS(Amimed #2-01F10-I)、1%Pen/Strep(Amimed #4-01F00)、および5ug/ml Blastidicin(InvivoGen #ant-b1-1)中で、37、5%CO₂で維持した。アッセイは、滅菌蓋で384ウェル平底ポリスチレンマイクロタイタープレート(細胞培養処理)で行った。アッセイの16時間前に、プラスチクサイジンおよびFCSを含まない培地中で、培地交換により細胞を飢餓状態にした。アッセイに先立って、トリプシン/EDTAを用いて細胞をストックフラスコから剥離し、計数した。プラスチクサイジンおよびFCSを含まない、同一培地中の細胞懸濁液を調製した。DMSO(最終DMSO濃度0.5%)中の各化合物の連続希釈を既に含有するプレートの各ウェルに、全容積40ul中2×10⁴個の細胞を添加した。細胞および化合物を、100ng/mlの最終濃度で5μl/ウェルの組換えBMP6(R&D Systems #507-BP/CF)で刺激する前に、37、5%CO₂で1時間インキュベートする。ルシフェラーゼレベルを測定する前に、アッセイプレートを37、5%CO₂でさらに5時間インキュベートする。

30

40

【0407】

発現したルシフェラーゼの量を、Steady-Glo(登録商標)ルシフェラーゼアッセイシステム(Promega #E2520)を用いて定量する。各ウェルに5μlのSteady-Glo(登録商標)試薬を添加し、PHERAstar(Multilabel Reader(230nm~750nmの波長範囲におけるルミネセンス測定のための光学的モジュール)でルミネセンスを1秒/ウェルで測定する前に、プレートを激しく振盪することによって混合した。

【0408】

50

本発明の化合物のさらなる比活性は、以下の表に記載される。

【0409】

【表17】

実施例	MSD BMP RGA IC ₅₀ [μモルL ⁻¹]
1	0.076
2	0.021
3	0.062
4	0.108
5	0.120
6	0.870
7	0.051
8	0.069
9	0.043
10	0.061
11	0.051
12	0.125
13	0.078
14	0.205
15	0.074
16	0.079
17	0.150
18	2.000
19	0.021
20	0.040
21	0.035
22	0.041
23	0.023
24	0.081
25	0.035

26	0.110
27	0.059
28	0.017
29	0.685
30	0.068
31	0.115
32	0.093
33	0.026
34	0.049
35	0.073
36	0.043
37	0.037
38	0.058
39	0.078
40	0.075
41	0.158
42	0.235
43	0.130
44	0.365
45	0.365
46	0.120
47	0.130
48	0.360
49	0.790
50	0.825
51	0.064

【0410】

10

20

30

40

50

【表 18】

52	0.340	71	0.086
53	0.050	72	0.190
54	0.395	73	0.130
55	0.543	74	0.550
56	0.285	75	0.330
57	0.144	76	2.300
58	0.143	77	1.300
59	0.405	78	0.220
60	0.084	79	2.700
61	2.300	80	0.058
62	0.134	81	1.250
63	0.390	82	0.056
64	0.380	83	0.360
65	0.415	84	9.500
66	0.910	85	0.860
67	1.165	86	1.080
68	0.950	87	3.550
69	1.105	88	9.300
70	0.513		

【0411】

実施例93：小児FOP（進行性骨化性線維異形成症）マウスモデルにおける生体内効力
マウスにおけるBMP-I型受容体Alk2 R206H変異体を引き起こすFOPの遍在性ヘテロ接合性発現は、周産期致死性をもたらす（Chakkalakal et al., 2012）。

【0412】

FOPの前臨床マウスモデルとしての若年生物におけるAlk2 (R206H) の出生後の役割を研究するためには、変異アレルの発現をCre-リコンビナーゼ依存性にする変異エクソン上流の挿入されたfoxed停止カセットを有する、誘導性Alk2 (R206H) 変異マウス（Prof. D. Goldhamer, UConn, ASBMR abstract, 2013）が必要である。それらはRosa26-CreERT2マウスと交配され、時間的および空間的に定義されたAlk2 (R206H) のヘテロ接合性発現を可能にした。

【0413】

ここでは、遍在性誘導性Alk2 (R206H) ヘテロ接合マウスを、タモキシフェン（tam）誘導性CreERT2-foxP技術と共に使用した。Alk2 (R206H) 発現の成功裏の誘導は、1週齢オスおよびメスAlk2 (R206H) ; Rosa26-CreERT2マウスへのタモキシフェン投与に続いて達成される。

【0414】

FOPのフレアアップは、カルジオトキシン（CTX）の局所筋肉内（i.m.）注射による深部筋肉損傷と、Alk2 (R206H) 依存性局所FOPフレアアップを生じさせ

10

20

30

40

50

るアデノウイルスの同時筋肉内注射とを通じて、誘発される。CTXは、原形質膜中のCa/Mg-ATPアーゼの阻害および筋小胞体からのカルシウム放出の誘導を通じて、骨格筋における損傷を誘発する。

【0415】

実験開始時およびそれ以降毎日、1週齢のオスおよびメスAlk2(R206H)；Ros26-CreERT2の体重を測定した。全ての仔マウスは、1週齢で開始して1日1回、10日間にわたり、20mg/kgのタモキシフェン(タモキシフェン非含有ベース(Sigma T5648)、10%エタノール無水物+90%ヒマワリ油(Sigma S5007)に8mg/mlで溶解した)を皮下(s.c.)処置した。

【0416】

タモキシフェン注射の3日目に、全ての仔マウスは、いかなる血管内にも注射しないように、また針が骨に触れないように留意して、右後肢の腓腹筋内への100μlのアデノウイルス+カルジオトキシン(CTX)の単回筋肉内注射により、局所的な筋肉傷害を受けた。この目的を達成するために、90μlのアデノウイルス(Ad-GFP-2A-iCre、カタログ番号1772、Vector Biolabs；力価: 1×10^{10} PFU(ブラーク形成単位)/mL)を10μlの100μmカルジオトキシン原液(カルジオトキシン、カタログ番号L8102, Latoxanまたはカルジオトキシン、カタログ番号C9759, Sigmaから滅菌生理食塩水を使用して調製された)と混合した。動物を低用量のイソフルラン吸入により麻酔して右後肢を剪毛し、インスリン注射器を用いて緩慢に注意深く行われる筋肉注射の前に、皮膚をbetasepticで消毒した。

【0417】

Alk2(R206H)ヘテロ接合マウスの治療的1日2回の経口処置を筋肉損傷の3日後に開始し、2、5、10、および25mg/kgの化合物A(実施例34の化合物=2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-((1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド)または対応ビヒクルを6週間投与した。全てのマウスにおいて、Ad/CTX適用の2週間後に開始する、全身および後肢のX線撮影(Faxitron装置)および生体内マイクロコンピュータ断層撮影(μCT)画像によって、異所性骨化を隔週評価した。

【0418】

剖検時に、生体外マイクロCT画像化のために右後肢を収集して、HOの全範囲を判定した。付着した筋肉を有する右後肢全体を可能な限り迅速に解剖し、4の70%エタノールに移した。24時間後、Scanco MedicalからのμCT40装置を用いた高分解能μCT画像化のために、サンプルを新鮮な70%エタノールに移した(ボクセルサイズ: 16 μm、積分時間: 250 ms、中解像度、55E(kVp)、145 μA、モード: コーンビーム連続回転、閾値275、ガウスフィルター: シグマ0.7、サポート1)。後肢の異所性骨の総骨量(mm³)を判定した。結果は図1に示される。図は、化合物A(実施例34の化合物)が、生体外の右後肢の骨量を抑制することを示す。

【0419】

プロセス開始後の異所性骨化進行に対する化合物A(実施例34の化合物)の効果を調べるために、Alk2(R206H)ヘテロ接合マウスに100μlアデノウイルス+カルジオトキシン(CTX)を同様に注射し、異所性骨を2.5週間発達させた。2週間後にHO形成が確認されたら、HO存在、遺伝的背景、および性別に基づいて、仔マウスを無作為化した。処置は、ビヒクルまたは10mg/kgの1日2回の化合物Aによる損傷の2.5週間後に開始し、6週間継続した。全てのマウスにおいて、Ad/CTX適用の2週間後に開始する、全身および後肢のX線撮影(Faxitron装置)および生体内マイクロコンピュータ断層撮影(μCT)画像により、異所性骨化を隔週評価した。

【0420】

剖検時に、生体外マイクロCT画像化のために右後肢を収集して、HOの全範囲を判定した。付着した筋肉を有する右後肢全体を可能な限り迅速に解剖し、4の70%エタノ

10

20

30

40

50

ールに移した。24時間後、Scanco MedicalからのμCT40装置を用いた高分解能μCT画像化のために、サンプルを新鮮な70%エタノールに移した(ボクセルサイズ: 16 μm、積分時間: 250 ms、中解像度、55 E (kVp)、145 μA、モード: コーンビーム連続回転、閾値 275、ガウスフィルター: シグマ 0.7、サポート 1)。後肢の異所性骨の総骨量 (mm³) を判定した。結果は図2に示される。結果は、化合物A(実施例34の化合物)が、生体外の右後肢の骨量の進行を予防することを示す。

【0421】

図1および図2に示される結果は、本発明の化合物(化合物A)が、筋肉損傷後早期に投与された場合、異所性骨化を抑制し、異所性骨化が既に始まった後に投与された場合、ALK2(R206H)仔マウスにおける異所性骨化のさらなる進行を予防することを示す。

10

【0422】

実施例94: ラットにおけるアキレス中点腱切離誘発性異所性骨化

本発明の化合物が、軟部組織の外傷誘発性異所性骨化(HO)を予防できるかどうかを試験するために、片側アキレス中点腱切離のラットモデルにおける治療有効性を用い得る(Rooney et al., Matrix 12: 274-281, 1992)。この目的を達成するために、イソフルラン吸入麻酔下で、滅菌したメス(刃番号11)を用いて8週齢メスウィスター系ラット(体重190~265g)の左アキレス腱を完全に切開し、0.03mg/kgのブブレノルフィンを48時間にわたり皮下に10~12時間毎に適用する鎮痛治療がそれに伴う。本発明の化合物(10mg/kg q.d.)またはビヒクル(カルボキシメチルセルロースナトリウム:水:ツイーン80、0.5:99:0.5)による予防的経口治療を、手術当日から開始して10週間与える(n=1群あたり11~12匹のラット)。ラットを手術後3~4日間個別に収容し、その後25~12時間:12時間の明暗サイクルでケージあたり2匹の動物群で収容し、15.8MJ/kgのエネルギー含量で18.2%のタンパク質および3.0%の脂肪を含有する標準的な齧歯類飼料(3890、Provimi Kliba SA)を与え、食物および水を自由摂取させる。処置有効性は、手術後4および10週間目に、手術した遠位下肢のX線写真を撮影する(Faxitron LX-60システム)ことによって、縦断的に評価される。異所性骨量は、手術後6週目および9週目に、イソフルラン吸入麻酔下でのマイクロコンピュータ断層撮影(マイクロCT)(vivaCT40装置、Scanco Medical AG; 17.5 μm分解能)によって生体内で定量化される。

20

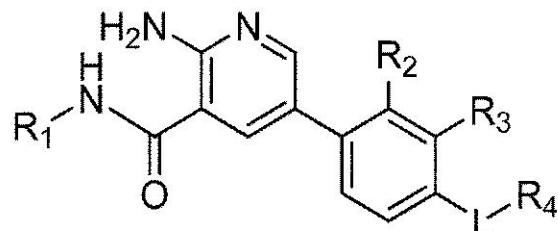
本願は、以下の態様も包含する。

30

【態様1】

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)、

【化110】



40

(I)

(式中、

Lは、結合、(CH₂)_n、-CH(CH₃)-、-O-(CH₂)_n-、-C(O)-

-C(O)-NH-(CH₂)_n-であり；

nは、1、2、3であり；

50

R₁は、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₇シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換された架橋C₅～C₁₀シクロアルキルから選択され；

R₂およびR₃は、H、ハロゲン、C₁～C₃アルキルから独立して選択され；

R₄は、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

R₇は、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルキニル、シアノC₁～C₃アルキル、(CH₂)_m-R₈から独立して選択され；

mは、0、1、2または3であり；

R₈は、オキソ、SO₂C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる4、5、または6員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

ハロで任意選択的に1回または2回以上置換されたC₃～C₆シクロアルキルから選択される)

の化合物。

〔態様2〕

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の態様1に記載の式(I)の化合物であつて、

式中、R₄が、NR₅R₆；R₇で任意選択的に1回または2回以上置換され、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有5員複素環式非芳香族環、またはR₇で任意選択的に1回または2回以上置換され、炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有6員複素環式非芳香族单環または二環から選択され、

R₅およびR₆が、それらが付着するN原子と一緒にになって、

R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる5員環；

R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる6員環；

R₇で任意選択的に1回または2回以上置換された、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる7員環を形成する、化合物。

〔態様3〕

R₂およびR₃が、水素であり；

Lが、結合であり；

R₄が、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N含有6員複素環式非芳香族二環であり、前記環が、R₇で任意選択的に1回または2回以上置換され、前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着され；

R₇が、(CH₂)_m-R₈であり；

mが、0、1、2または3であり；

R₈が、オキソ、SO₂C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる6員環飽和または不飽和非芳香族複素環である、

10

20

30

40

50

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の態様 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

〔態様 4 〕

R₁ が、ヒドロキシルで 1 回置換されたシクロヘキシルである、態様 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I) の化合物。

〔態様 5 〕

R₁ が、ヒドロキシルで置換されたビシクロ [2.2.2] オクタニルである、態様 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I) の化合物。

〔態様 6 〕

R₁ が、ヒドロキシメチルで置換されたビシクロ [1.1.1] ペンタニルである、態様 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I) の化合物。

10

〔態様 7 〕

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アズスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド；

20

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド；

30

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

40

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フ

50

エニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 3 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

5 - (4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチル)フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - イソプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル)ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチニアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)エチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド 2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - モルホリノフェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - モルホリノプロポキシ) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) - 2 - クロロフェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - ((2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) カルバモイル) フェニル) ニコチニアミド;
 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド;
 5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチ

10

20

30

40

50

ル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチ
ンアミド；

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル
ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((2
- メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メ
チル) フェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミ
ド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d) - 5 - (4 - (- 3 - イ
ソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチ
ンアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (4 - メチルピペラ
ジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (2 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フ
ェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1]
ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル
ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フ
ェニル) - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド；

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチ
ル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニ
コチンアミド；

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (2 - メチル
- 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド； および
2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジ
ン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド

から選択される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の態様 1 に記載の化合物。

〔態様 8 1〕

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビ
シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル
ニコチンアミド；

5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル
エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキ
シル) ニコチンアミド；

5 - (4 - ((S) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル
エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキ
シル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキ
サン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド；

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イ
ル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r
, 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド；

10

20

30

40

50

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0
 1ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((10
 1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル
) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 1 R , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
 ン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒド
 ロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (1
 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
 ン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0
 1ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((30
 1 S , 5 R) - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1
 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (ピ
 ロリジン - 3 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 1 S , 5 R) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
 - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシ
 ル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) -
 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 s , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 5 - (4 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) フェニル) - 2 - ア
 ミノ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
 ン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4
 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
 ン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4
 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) -
 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1
 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド 2 - アミノ - N - (3 -
 (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1
 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
 ン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビ
 シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロ
 キシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (3 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イ
 ル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0
] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4
 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 R , 5 S) - 3 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 .
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1
 R , 5 S) - 3 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) - 3 - アザビ
 シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 10
 20
 30
 40
 50

(4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビ
 シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2
 H - チオピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フ
 エニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)
 メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシ
 ル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((10
 1 R , 5 S) - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1
 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒド
 ロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 -
 アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 20
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザビシク
 ロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロ
 キシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((20
 1 S , 5 R) - 3 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル
) エチル) - 2 - クロロフェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキ
 シシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) 30
 メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシ
 ル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 40
 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル
) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ルシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4
 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 50
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 -
 (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 .
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - ((2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イ
 ル) エチル) カルバモイル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イ
 ル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r
 , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 .
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル
) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 R , 3 R) - 3 - ヒドロキシアダマンタ
 ン - 1 - イル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0]
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 s , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル
) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5
 - (4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニア
 ミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [
 2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 -
 イル) メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロ
 ヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
 - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 -
 アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 S) -
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 .
 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d) - 5 - (4 -
 ((1 S , 5 R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン -
 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - N - ((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (4
 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロ
 キシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (2 - クロロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メ
 チル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル
) ニコチニアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)

10

20

30

40

50

- 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド ;
 2 - アミノ - 5 - (3 - クロロ - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド ;
 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アズスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチニアミド ; および
 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 5 - (2 - メチル - 4 - (((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチニアミド

から選択される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の態様 1 に記載の化合物。

〔態様 9 〕

遊離形態の、フマル酸塩形態の、またはリン酸塩形態の、特に遊離形態修飾 H A または A としての、アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド。

〔態様 10 〕

フマル酸塩形態の、またはリン酸塩形態の、特にフマル酸塩修飾 H A としての、アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチニアミド。

〔態様 11 〕

態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有效量と、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物。

〔態様 12 〕

態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有效量を対象に投与するステップを含んでなる、対象において A L K - 2 受容体活性を阻害する方法。

〔態様 13 〕

態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有效量を前記対象に投与するステップを含んでなる、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患を治療する方法。

〔態様 14 〕

薬剤として使用するための態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

〔態様 15 〕

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患の治療で使用するための態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

〔態様 16 〕

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患を治療するための薬剤の製造における、態様 1 ~ 1 0 のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

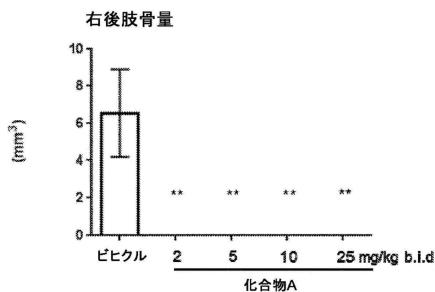


図 1

【図 2】

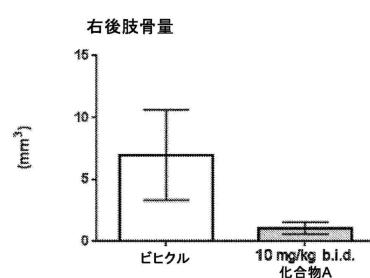


図 2

【図 3】

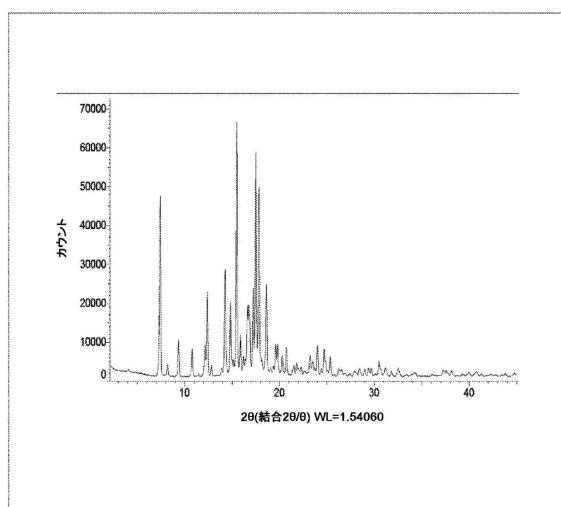


図 3

【図 4】

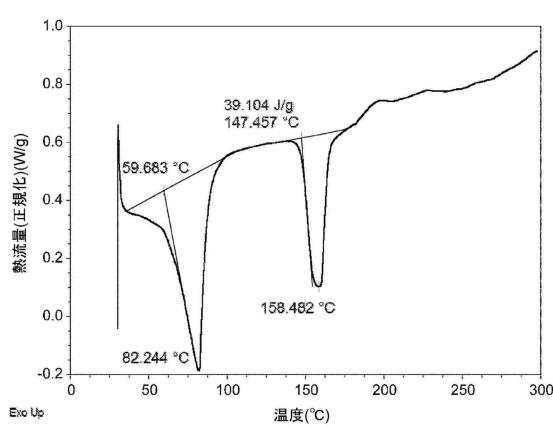


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

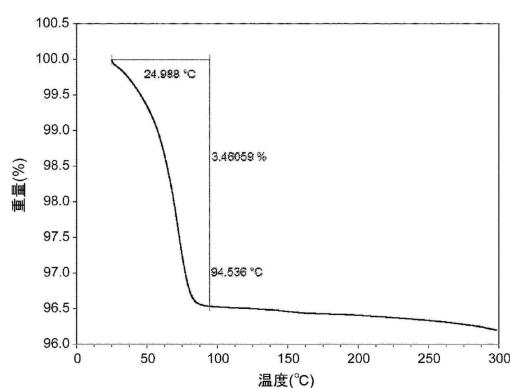


図 5

【図 6】

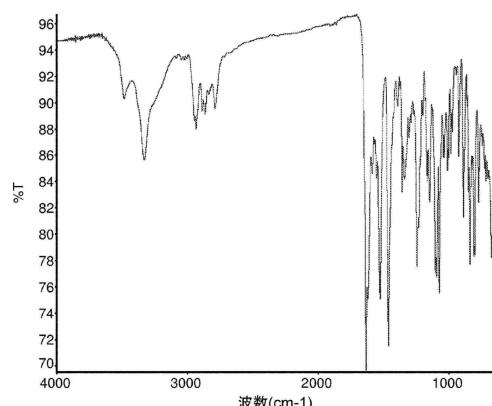


図 6

10

【図 7】

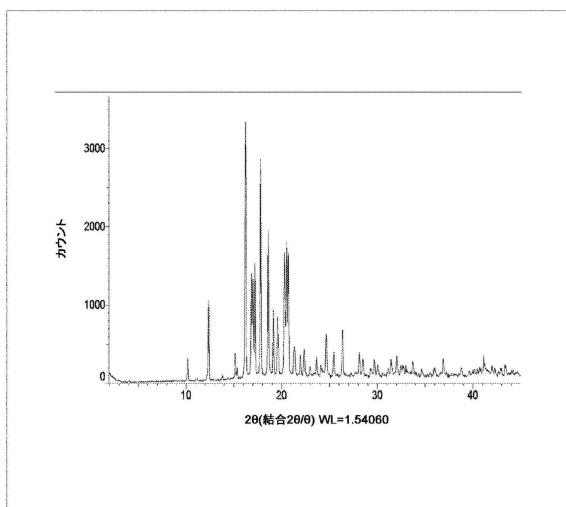


図 7

【図 8】

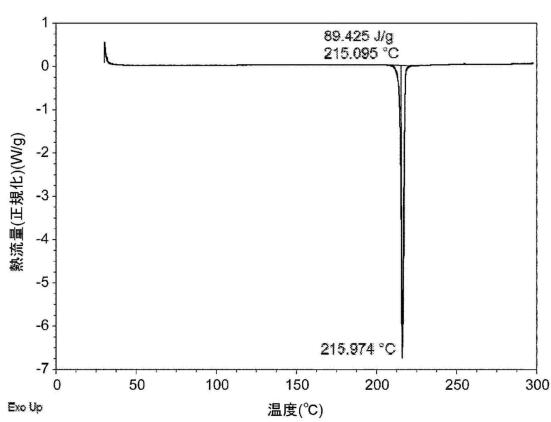


図 8

20

30

40

50

【図9】

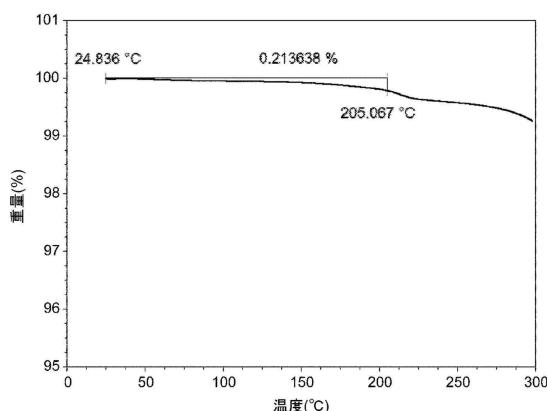


図9

【図10】

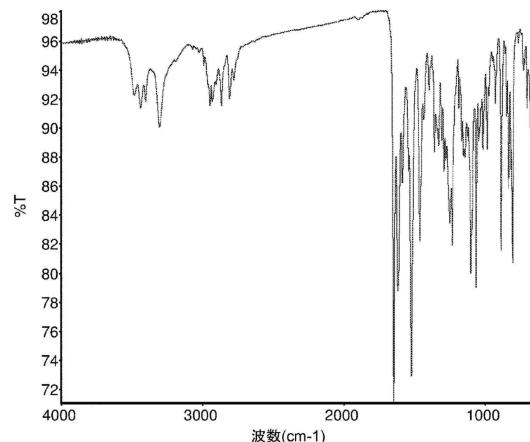


図10

10

20

【図11】

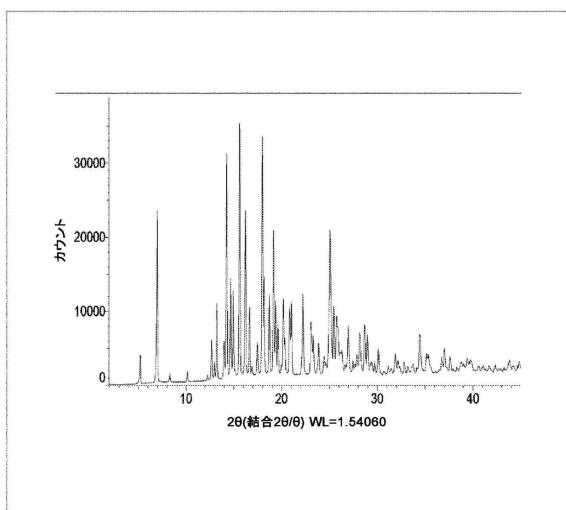


図11

【図12】

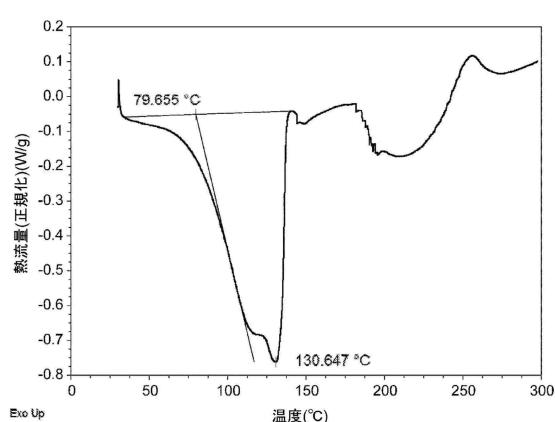


図12

30

40

50

【図 1 3】

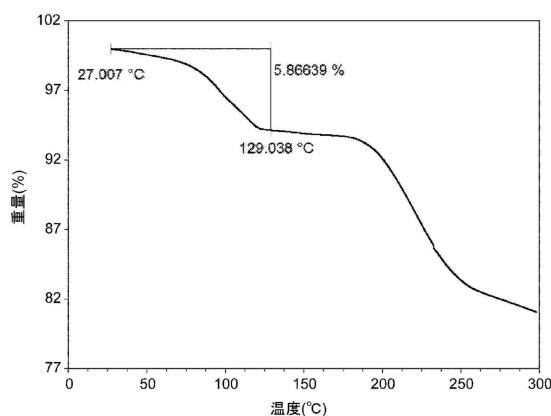


図13

【図 1 4】

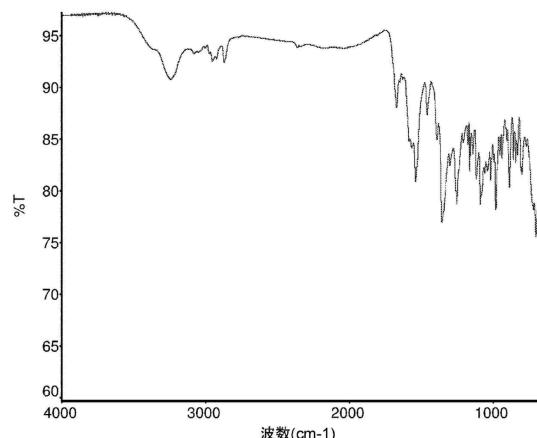


図14

【図 1 5】

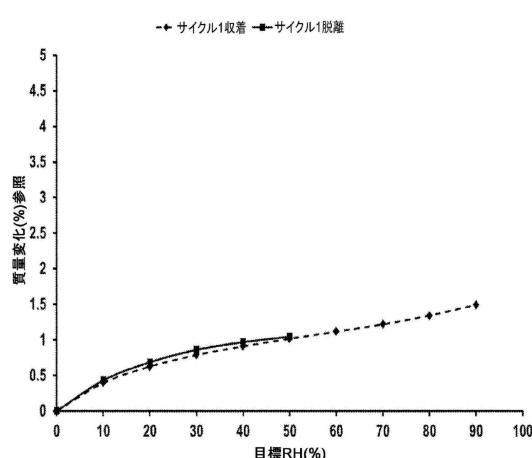


図15

【図 1 6】

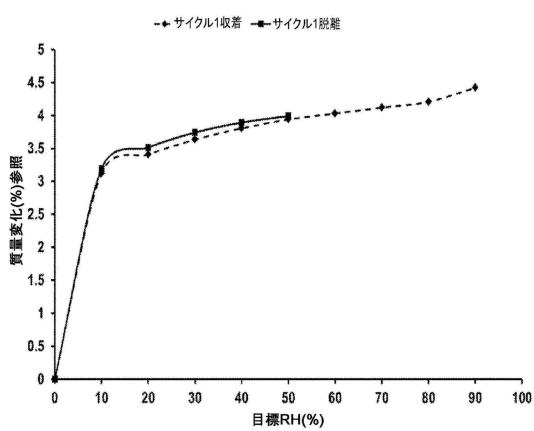


図16

20

30

40

50

【図17】

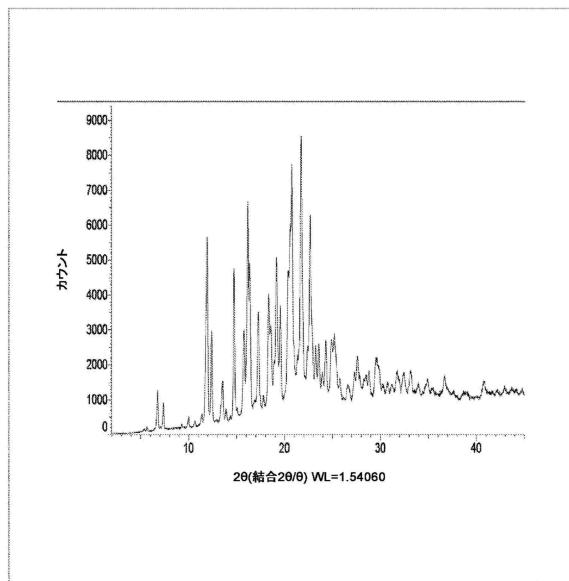


図17

【図18】

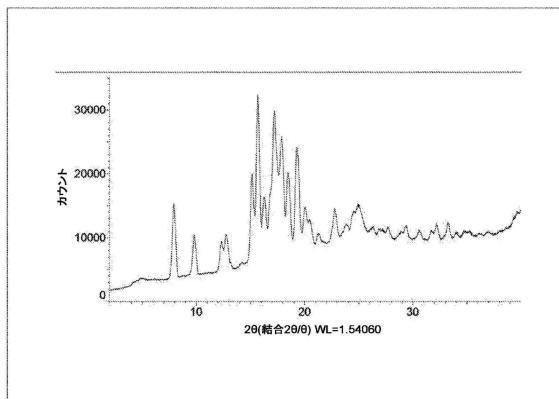


図18

10

【図19】

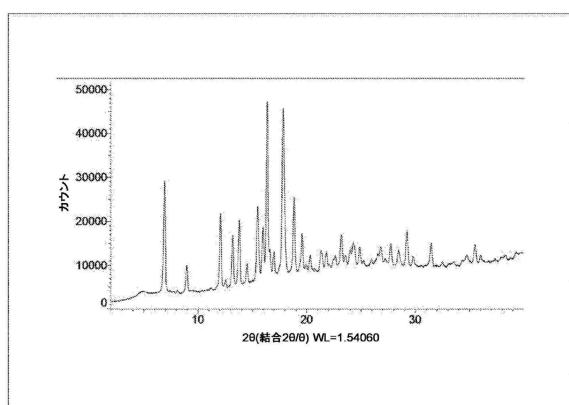


図19

30

40

50

フロントページの続き

ロジー , カンパニー リミテッド
(72)発明者 アリスト , ルカ
スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , クリベック , ノバルティス インスティチューツ
フォー バイオメド . リサーチ , ノバルティス ファーマ アーゲー

バブ , スリーハリ
(72)発明者 インド国 5 0 0 0 3 2 ハイデラバード , マダプール , ライダーガム , オポジット イノルピット
モール ,マイホーム アブフラ , フラット エー - 8 0 5

ビアン , ジャンウェイ
(72)発明者 中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス , チャンシュー , チャンシュー エコノミック ディベロ
ップメント ゾーン , リバーサイド インダストリアル パーク , トンリアン ロード ナンバー 1 8
, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー , カンパニー リミテッド

クイ , カイ
(72)発明者 中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス , チャンシュー , チャンシュー エコノミック ディベロ
ップメント ゾーン , リバーサイド インダストリアル パーク , トンリアン ロード ナンバー 1 8
, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー , カンパニー リミテッド

ディロン , マイケル パトリック
(72)発明者 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 , サウス サン フランシスコ , ユタ アベニュー
2 8 0 , スイート 2 5 0 , イデアヤ バイオサイエンシーズ

ラットマン , レーン
(72)発明者 スイス国 4 1 0 4 オーバーヴィル , イム ツィーゲルガルテン 6

リヤオ , エルブイ
(72)発明者 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , プドン , チャンジャン ハイテク パーク , ジンケ ロ
ード 4 2 1 8 , シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド

リゾ , ディミトリオス
(72)発明者 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー

ラモス , リタ
(72)発明者 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー

スティーフル , ニコラス ヨハネス
(72)発明者 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス インスティチューツ フォー バイ
オメド . リサーチ , ノバルティス ファーマ アーゲー

ウルリッヒ , トーマス
(72)発明者 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス インスティチューツ フォー バイ
オメド . リサーチ , ノバルティス ファーマ アーゲー

ユッセルマン , ペギー¹
(72)発明者 スイス国 バーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス インスティチューツ フォー バイ
オメド . リサーチ , ノバルティス ファーマ アーゲー

ワン , シャオヤン
(72)発明者 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , プドン , チャンジャン ハイテク パーク , ジンケ ロ
ード 4 2 1 8 , ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド

ウェイコール , リラダール マーリダー
(72)発明者 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , プドン , チャンジャン ハイテク パーク , ジンケ ロ
ード 4 2 1 8 , シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド

ウェイラー , スヴェン
(72)発明者 ドイツ国 7 9 5 3 9 レラハ , テオドール ホイス - シュトラーセ 1 9

ツアン , ユボ
(72)発明者 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ , プドン , チャンジャン ハイテク パーク , ジンケ ロ
ード 4 2 1 8 , シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド

チョウ , イツォン
(72)発明者 中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス , チャンシュー , チャンシュー エコノミック ディベロ

ップメント ゾーン , リバーサイド インダストリアル パーク , トンリアン ロード ナンバー 18
, スーデヨウ ノバルティス ファーマ テクノロジー , カンパニー リミテッド

(72)発明者 チュ , テインイン

中華人民共和国 201203 シャンハイ , チャンジャン ハイテク パーク , ボун ロード ナ
ンバー 2 , ブルアン ビルディング , ルーム 402 , チャイナ ノバルティス インスティチュ
ーツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特許第7030775 (JP, B2)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 07 D

A 61 K 31 /

A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)