

(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	C S P
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	
(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)		ノバルティス アーゲー	
(62)分割の表示	特願2022-25894(P2022-25894)の 分割		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5	
原出願日	平成29年7月18日(2017.7.18)	(74)代理人	100106518	
(65)公開番号	特開2023-89012(P2023-89012A)		弁理士 松谷 道子	
(43)公開日	令和5年6月27日(2023.6.27)	(74)代理人	100156144	
審査請求日	令和5年4月21日(2023.4.21)		弁理士 落合 康	
(31)優先権主張番号	62/364,620	(72)発明者	リ, ジャリアン	
(32)優先日	平成28年7月20日(2016.7.20)		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 最終頁に続く	
(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A L K - 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 - アザピシクロ [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、ナブシル酸塩、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、ポリガラクトロン酸塩、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 1 7 :

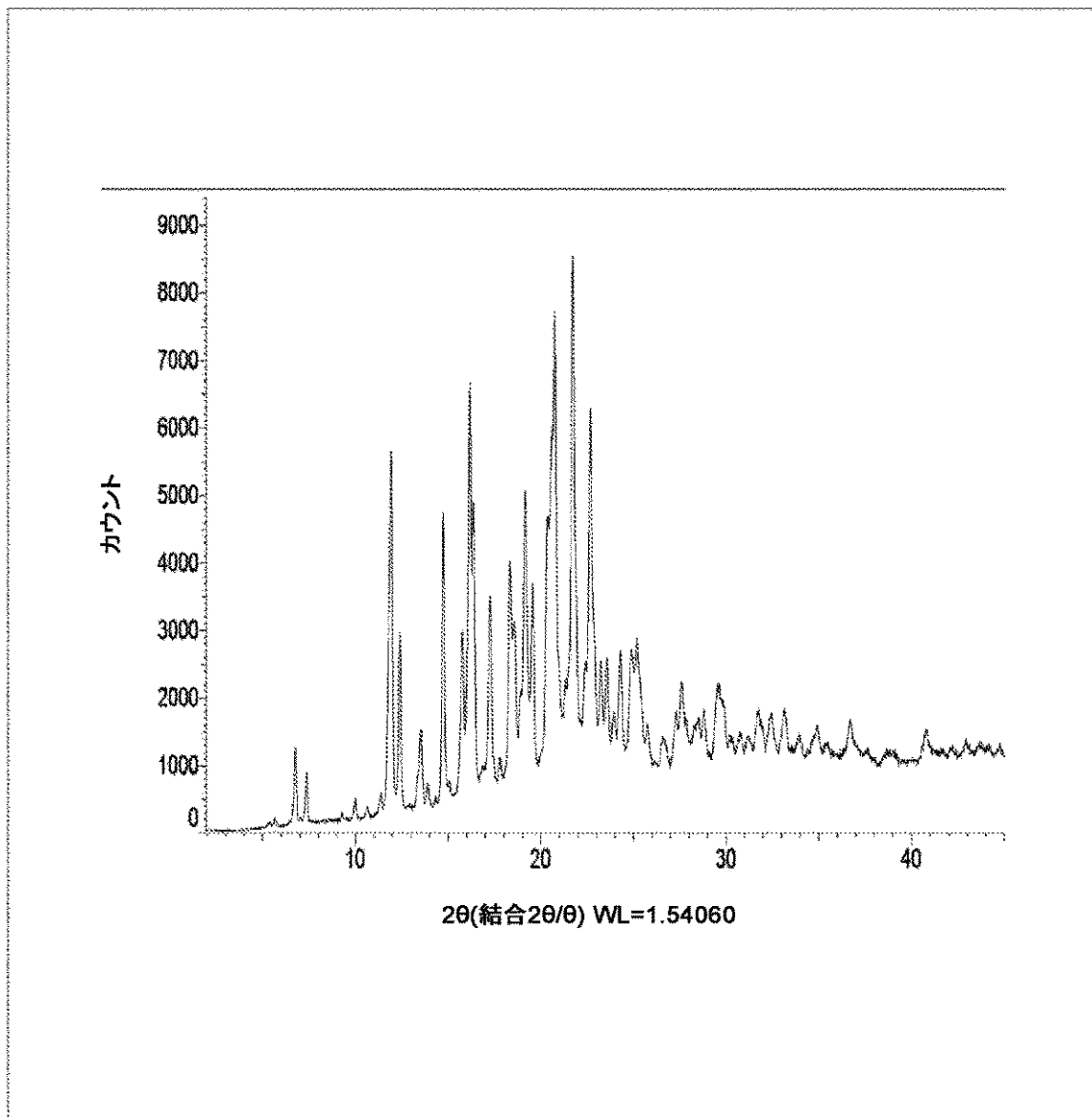


図17

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)ニコチン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)ニコチン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：

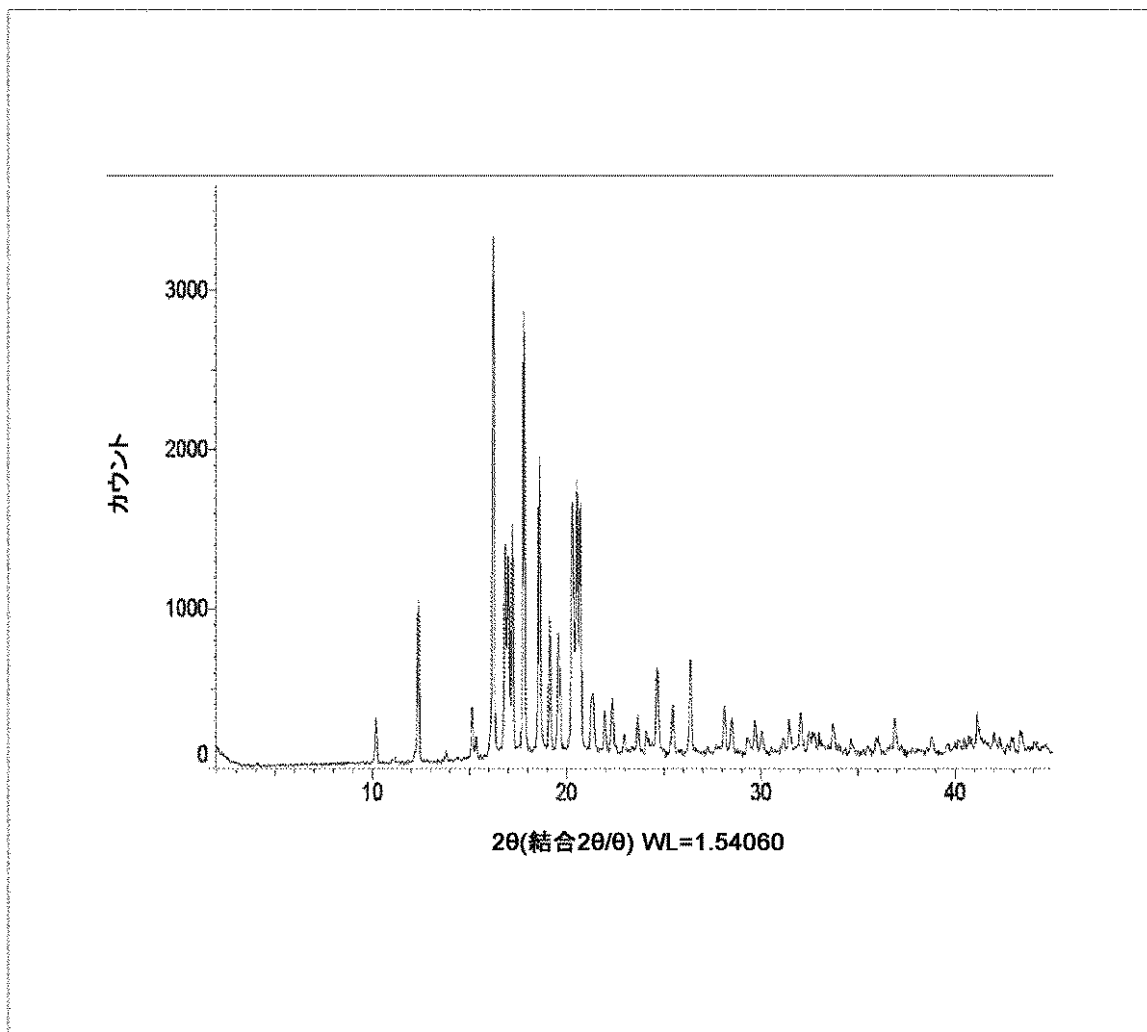


図 7

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 1 8：

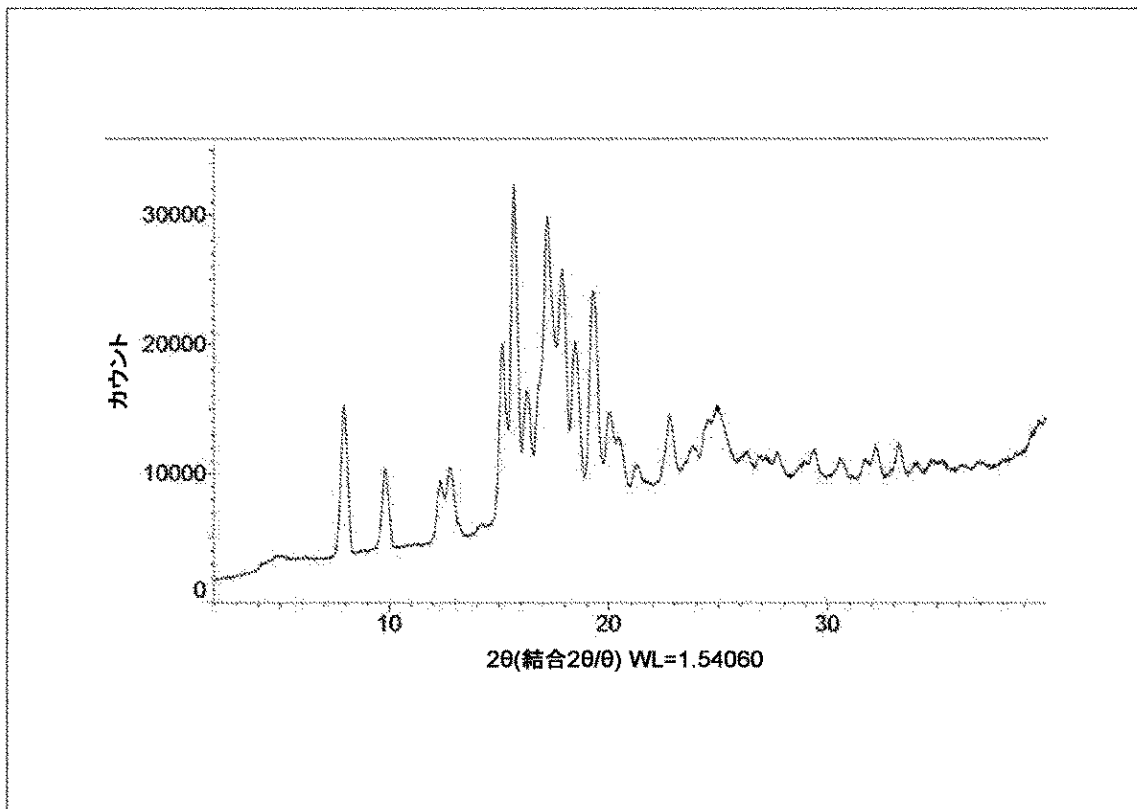


図18

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。

【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：

10

20

30

40

50

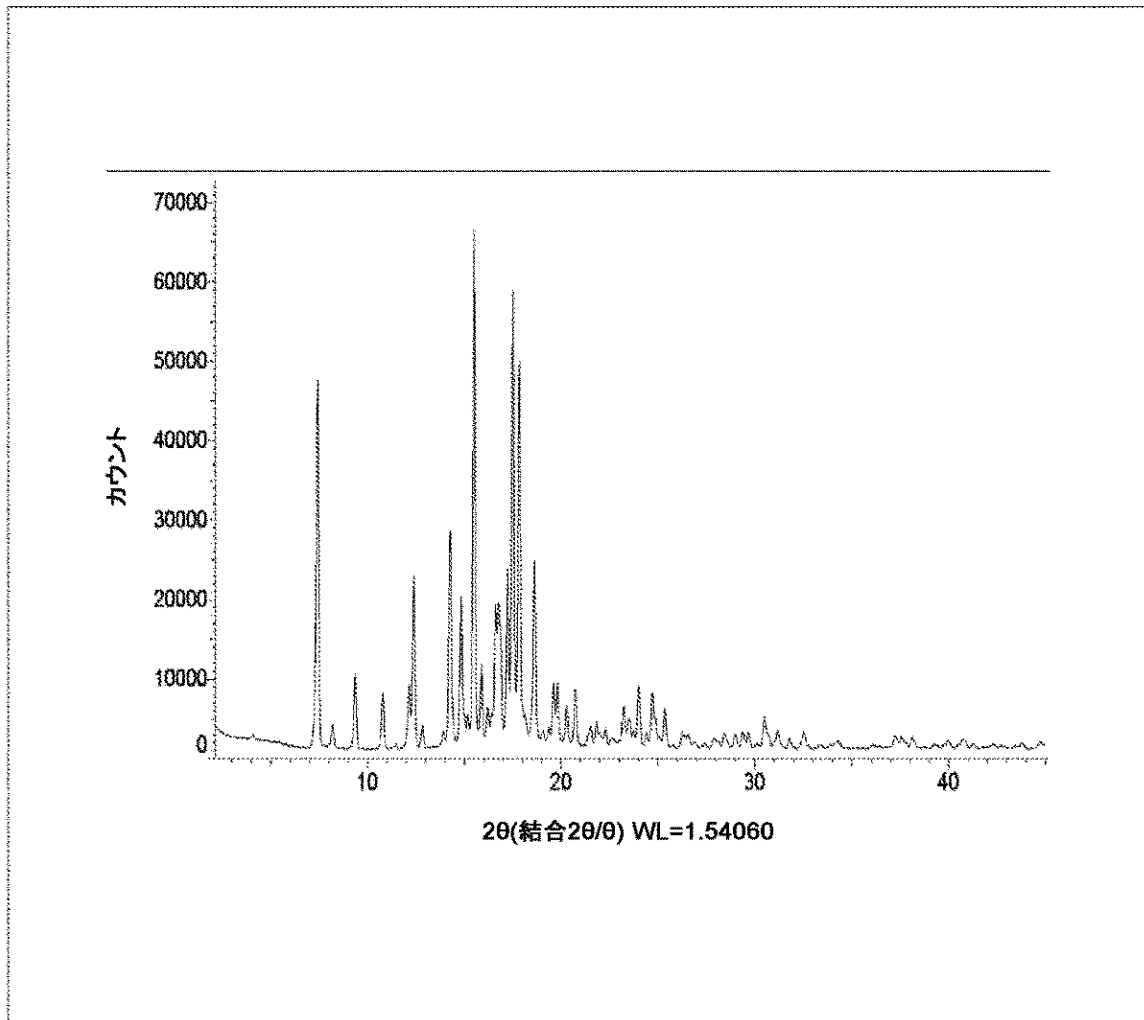


図 3

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】

化合物が三水合物である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、下記図 19：

10

20

30

40

50

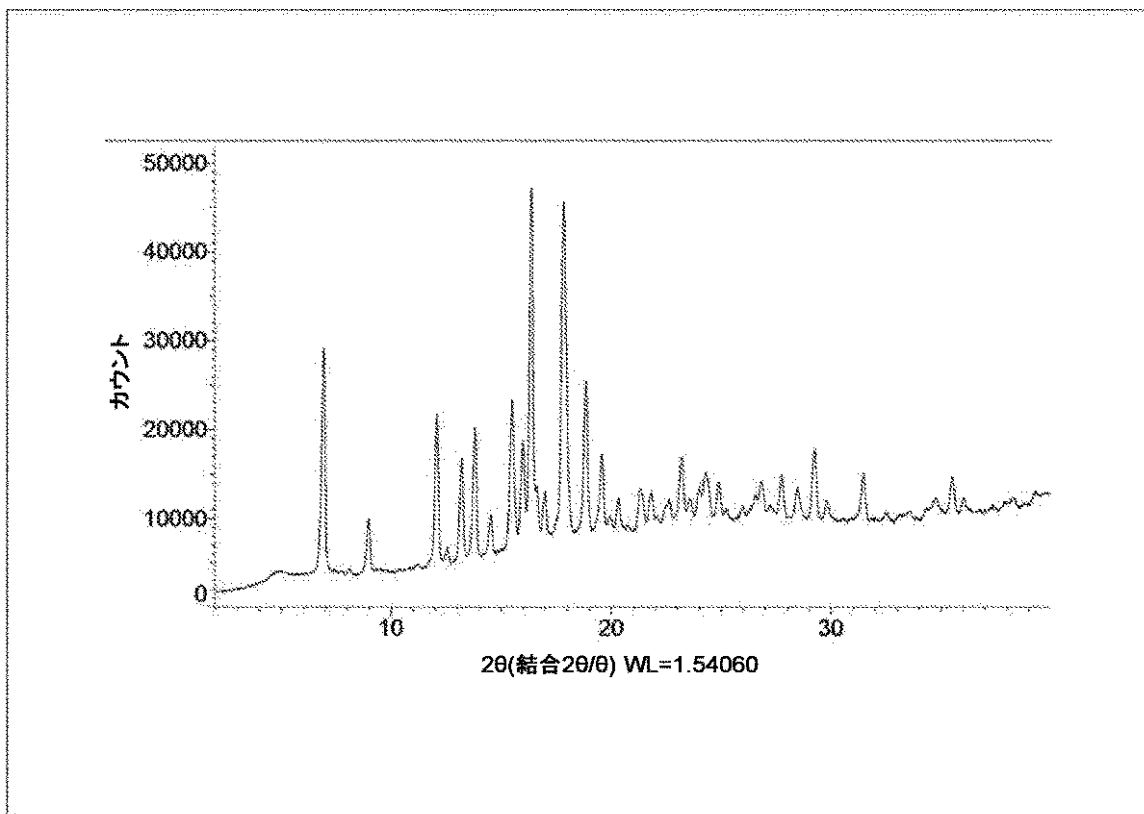


図19

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。

【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。

【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。

【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(SKOR1)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(Urist, 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、A L K - 2 に活性化変異を有することが示されている (S h o r e e t a l . , N a t . G e n e t . , 3 8 (5) : 5 2 5 - 7 (2 0 0 6)) 。

【 0 0 0 7 】

過剰な B M P 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 2 0 0 8 0 3 3 4 0 8 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 0 9 1 1 4 1 8 0 号パンフレットは、B M P 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】

【 0 0 0 8 】

しかし、B M P 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

【 0 0 0 9 】

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

【 0 0 1 0 】

特異的 A L K - 2 抗体は、例えば、国際公開第 1 9 9 4 0 1 1 5 0 2 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 0 8 0 3 0 6 1 1 号パンフレットに記載される。A L K - 2 に結合する骨形成タンパク質は、国際公開第 2 0 1 2 0 2 3 1 1 3 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 2 0 7 7 0 3 1 号パンフレットに記載される。

【 0 0 1 1 】

国際公開第 2 0 0 7 1 2 3 8 9 6 号パンフレットは、A L K - 2 をコードする核酸に対して特異的な s i R N A 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

【 0 0 1 2 】

国際公開第 2 0 1 4 1 6 0 2 0 3 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 4 1 3 8 0 8 8 号パンフレットは、B M P 経路の阻害剤を記載する。国際公開第 2 0 1 5 1 5 2 1 8 3 号パンフレットは、F O P の治療のための A L K - 2 阻害剤を記載する。A L K - 2 の阻害剤はまた、国際公開第 2 0 1 4 1 5 1 8 7 1 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】

【 0 0 1 3 】

優れた薬剤候補である、新しい A L K - 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 (F O P) または非遺伝性の異所性骨化 (H O) の治療における用途を見いだすであろう。

30

【 0 0 1 4 】

本発明は、A L K - 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、A L K - 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 (F O P) または非遺伝性の異所性骨化 (H O) を治療し、予防し、または改善する方法をさらに提供する。

【 0 0 1 5 】

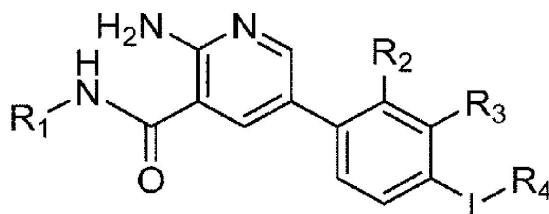
本発明の様々な実施形態は、本明細書に記載される。

【 0 0 1 6 】

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

【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 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效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μCT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±SEM。*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.01ピ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μCT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±SEM。*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.01ピ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HA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HA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HA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HA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 1 1】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 1 2】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 1 3】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 1 4】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 1 5】25 における化合物 A の結晶性フマル酸塩修飾 H_A の動的気体収着ダイアグラムを示す、方法 50% - 0% - 90% 相対湿度 (RH)。

【図 1 6】40 における化合物 A の結晶性フマル酸塩修飾 H_A の動的気体収着ダイアグラムを示す、方法 50% - 0% - 90% RH。

【図 1 7】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。

10

【図 1 8】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。

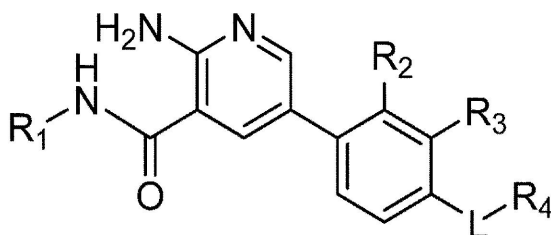
【図 1 9】結晶性遊離形態三水和物 (実施例 89D) の X 線粉末回折パターンを示す。

【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】



20

(I)

(式中、

L は、結合、 $(CH_2)_n$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ であり；

n は、1、2、3 であり；

30

R_1 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ 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 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ 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 回以上置換された架橋 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され；

R_2 および R_3 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

R_4 は、 R_7 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；

R_7 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、シアノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(CH_2)_m-R_8$ から独立して選択され；

40

m は、0、1、2 または 3 であり；

R_8 は、オキソ、 SO_2 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ 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 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される)

の化合物に関する。

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)、回轉異性体、互変異性体、および同位体標識化合物 (重水素置換など)、ならびに本有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 - OH 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 個の飽和単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、ブロモ、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 - ブロモ - 2 - フルオロプロピルおよび 1 - ブロモメチル - 2 - ブ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員単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員飽和単環、N含有6員飽和単環または二環、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単環または二環」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、例えば、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、「 $C_2 \sim C_4$ 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。 $C_2 \sim C_4$ アルキニルの例としては、例えば、エチニル、プロプ-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 $C_1 \sim C_3$ 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 $C_1 \sim C_3$ 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、ACVRLK2としても知られているアクチビンA受容体、I型(ACVRI)；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- β 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。

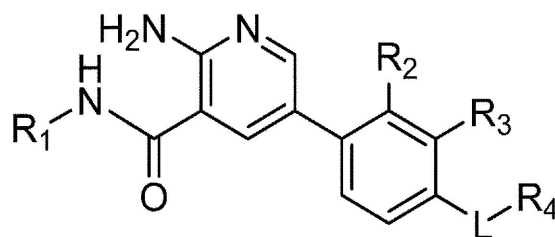
【0043】

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。

20

【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】



(I)

30

(式中、

L は、結合、 $(CH_2)_n$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ であり；

n は、1、2、3であり；

40

R_1 は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ 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 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ 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回以上置換された架橋 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され；

R_2 および R_3 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

R_4 は、 R_7 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；

R_7 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキ

50

ル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、シアノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(CH_2)_m - R_8$ から独立して選択され；

m は、0、1、2 または 3 であり；

R_8 は、オキソ、 $SO_2 C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ 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 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 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される)

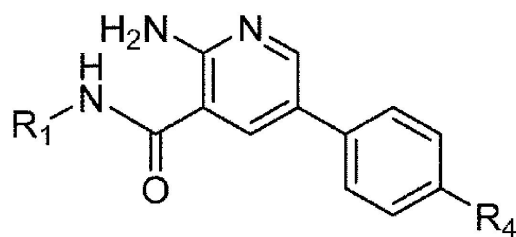
の化合物。

10

【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】



(Ia)

20

の化合物。

【0046】

実施形態 3 . R_4 が、 $NR_5 R_6$ であり、 R_5 および R_6 が、それらが付着する N 原子と一緒にあって、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、 R_7 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 . R_4 が、 $NR_5 R_6$ であり、 R_5 および R_6 が、それらが付着する N 原子と一緒にあって、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、 R_7 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 . R_4 が、 $NR_5 R_6$ であり、 R_5 および R_6 が、それらが付着する N 原子と一緒にあって、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、 R_7 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 . R_4 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、 R_7 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】

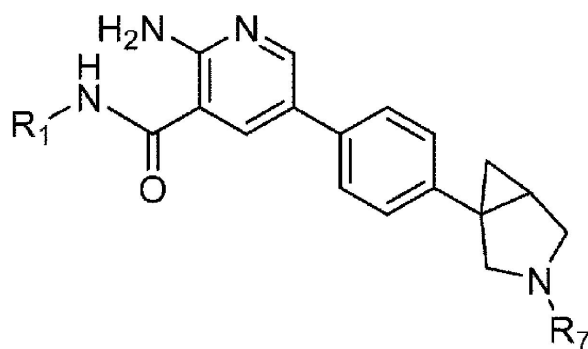
50

実施形態 7 . R_4 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、 R_7 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。

【 0 0 5 1 】

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 (I I)、

【 化 5 】



(II)

(式中、

R_7 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、シアノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(CH_2)_m - R_8$ から独立して選択され；

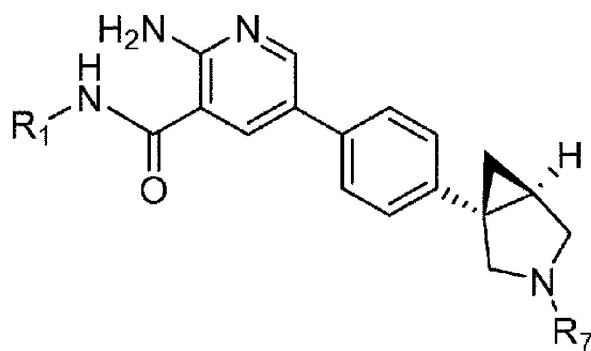
m は、0、1、2 または 3 である)

の化合物。

【 0 0 5 2 】

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 (I I a)、

【 化 6 】



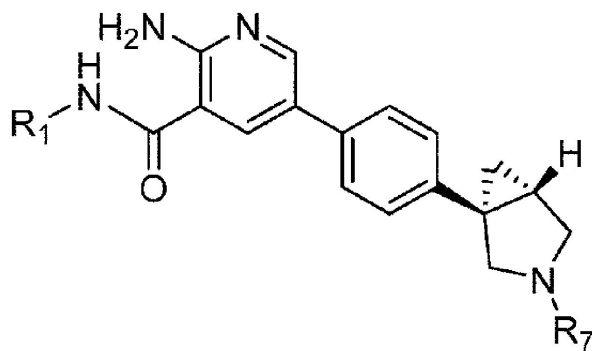
(IIa)

の化合物。

【 0 0 5 3 】

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 (I I b)、

【化 7】



(IIb)

10

の化合物。

【0054】

実施形態 11. R_7 が $(CH_2)_m - R_8$ であり；

R_8 が、オキソ、 $SO_2C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ 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】

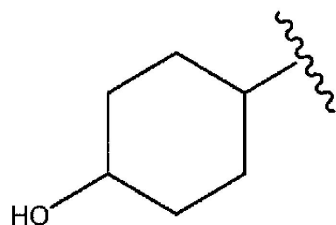
30

実施形態 14. R_1 が、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ 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。

【0058】

実施形態 15. R_1 が、

【化 8】



40

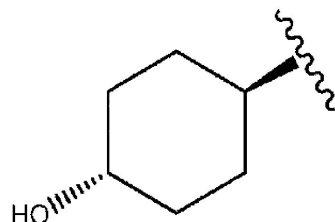
である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

【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

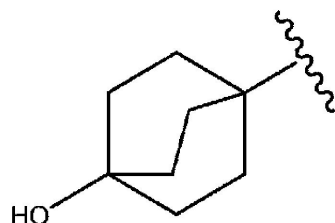
【0060】

実施形態 17. R_1 がヒドロキシルで 1 回置換されたビスクロ [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. R_1 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】

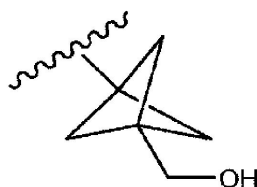
実施形態 19. R_1 がヒドロキシメチルで置換されたビスクロ [1.1.1] ペンタニルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 13 のいずれかの実施形態に記載の化合物。

30

【0063】

実施形態 20. R_1 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 - アザビスクロ [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 - アザビスクロ [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
コチンアミド ;

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 - (- 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) ニコチンアミド ;

10

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
チンアミド ;

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
ンアミド ;

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 - (- 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 ;

20

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;

30

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 - (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 - (- 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
ンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

40

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 - (- 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 - 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 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザピシクロ [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 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピシクロ [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 - アザピシクロ [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 - (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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

10

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 - アザピシクロ [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 - ヒドロキシピシクロ [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 - アザピシクロ [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 - (- 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (ブチ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザピシクロ [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) ニコチンアミド ;

20

2 - アミノ - N - (- 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (- 3 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 3 - アザピシクロ [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 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [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 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;

30

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 ;

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 - アザピシクロ [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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド

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) ニコチンアミド ;

40

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 ;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 3 - アザピシクロ [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) ニコチンアミド ;

2 - アミノ - 5 - (4 - (- 3 - (2 - シアノエチル) - 3 - アザピシクロ [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) ニコチンアミド ;

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 - (プロブ - 2 -

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) - 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
 コチンアミド ;
 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) ニコチンアミド ;
 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) ニコチンアミド ;
 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 - 4 - メチルシクロヘキシル) ニ
 コチンアミド ;
 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 - (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 - (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) ニコチンアミド ;
 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 - (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 ;
 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
 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
 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 ;
 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

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

10

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) フェニル) 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 ;

20

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 ;

30

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) フェニル) 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 ;

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 - (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 ;

40

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) フェニル) 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) フェニル) ニコチンアミド ;

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 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 ;

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 , 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 ;

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 - (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 - ((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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;

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 ;

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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 - ((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 ;

10

20

30

40

50

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 - (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 - (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 ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;

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 - 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 ;

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 - (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 - 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 ;

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 - (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 ;

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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 - (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) - 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) ニコチンアミド;

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 - ((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;

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) ニコチンアミド;

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 - 4 - メチルシクロヘキシル) 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 - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド;

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) ニコチンアミド;

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 - (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;

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) ニコチンアミド;

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) ニコチンアミド;

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 , 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;

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 - (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;

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

10

20

30

40

50

) 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 - 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;

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;

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) ニコチンアミド;

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 , 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;

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) ニコチンアミド;

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) ニコチンアミド;

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) ニコチンアミド;

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) ニコチンアミド;

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 - 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 - ((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;

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 - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド; 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 2 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 6 】

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XRPDにおける2値を有し；または(ii)図4に示されるようなDSCダイアグラムを示し；または(iii)図5に示されるようなTGAダイアグラムを有し；または(iv)図6に示されるようなFT-IR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XRPD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-ヒドロキシピシクロ[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-アザピシクロ[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XRPDにおける2値を有し；または(ii)図8に示されるようなDSCダイアグラムを示し；または(iii)図9に示されるようなTGAダイアグラムを有し；または(iv)図10に示されるようなFT-IR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XRPD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-ヒドロキシピシクロ[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-アザピシクロ[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XRPD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-ヒドロキシピシクロ[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-アザピシクロ[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XRPD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-ヒドロキシピシクロ[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-アザピシクロ[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XRPDにおける2値を有し；または(ii)図12に示されるようなDSCダイアグラムを示し；または(iii)図13に示されるようなTGAダイアグラムを有し

10

20

30

40

50

；または (i v) 図 1 4 に示されるような F T - I R ダイアグラムを有し；または (v) 図 1 5 に示されるような 2 5 における D V S ダイアグラムを有し；または (v i) 図 1 6 に示されるような 4 0 における D V S 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 1 1 に示されるような X R P D ダイアグラムを有する、特にフマル酸塩修飾 H_A 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 - ((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。

【 0 0 7 5 】

実施形態 3 2 . 特に、1 K / 分の加熱速度、1 K の振幅温度で、6 0 秒間にわたり調節 D S C によって分析した場合、約 1 4 3 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 - ((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。

【 0 0 7 6 】

実施形態 3 3 . 特に、1 0 K / 分の加熱速度で D S C によって分析した場合、約 7 8 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 - ((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。

【 0 0 7 7 】

実施形態 3 4 . 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 1 0 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；または特に、図 1 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 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 - ((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。

【 0 0 7 8 】

実施形態 3 5 . 薬剤として使用するための実施形態 2 7 ~ 3 4 のいずれか 1 つに記載の形態の化合物。

【 0 0 7 9 】

実施形態 3 6 . 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 2 7 ~ 3 4 のいずれか 1 つに記載の形態の化合物。

【 0 0 8 0 】

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。

【 0 0 8 1 】

「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。

【 0 0 8 2 】

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

10

20

30

40

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。

【0083】

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

【0084】

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。

【0085】

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。

【0086】

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

【0087】

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、リン酸塩/水素リン酸塩/二水素リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、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またはキシナホ酸塩形態の式(I)の化合物を提供する。

30

【0088】

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 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 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 ^{14}C などの放射性同位体、または ^2H および ^{13}C 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(^{14}C 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、 ^{18}F 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数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、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOなどのその中で結晶化溶媒が同位体置換されていても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結晶を形成することができてよい。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、吸収遅延剤、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、着香剤、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 Science、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「治療的有效量」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、「治療的有效量」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、「治療的有效量」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し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、アトロブ異性体、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、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。

10

【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有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、本有的にまたは計画的に、多形体を形成してもよい。

【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。

30

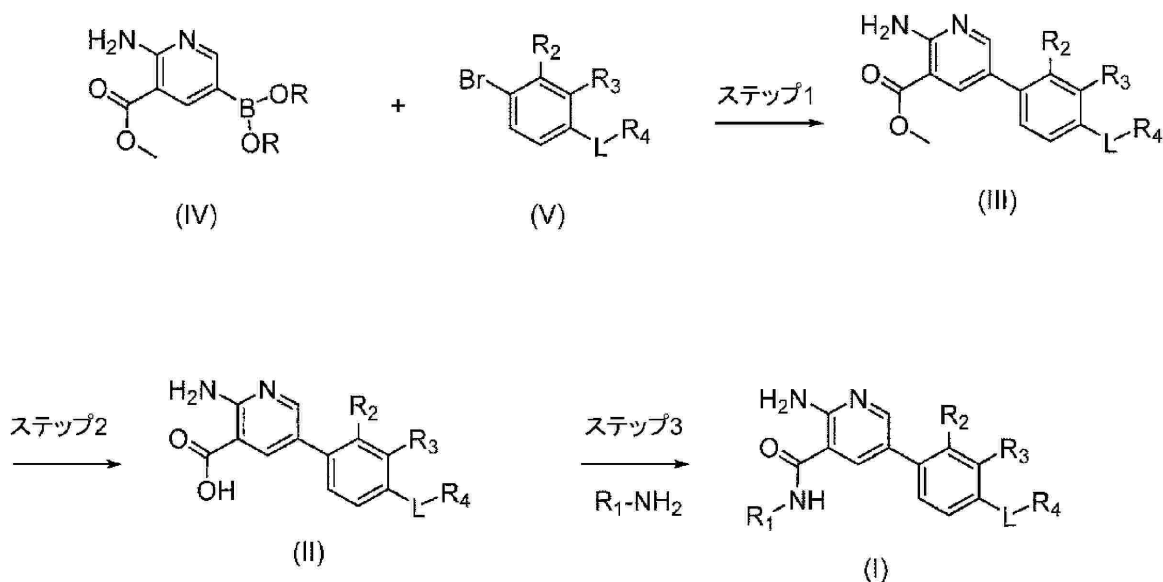
【0107】

スキーム1

40

50

【化 1 2】



10

ステップ1：式（III）（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、 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I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。

20

【0108】

ステップ2：式（II）（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）の化合物は、式（III）（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Iの化合物の対応する塩をもたらす。

30

【0109】

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（II）（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、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 （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）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。

40

【0110】

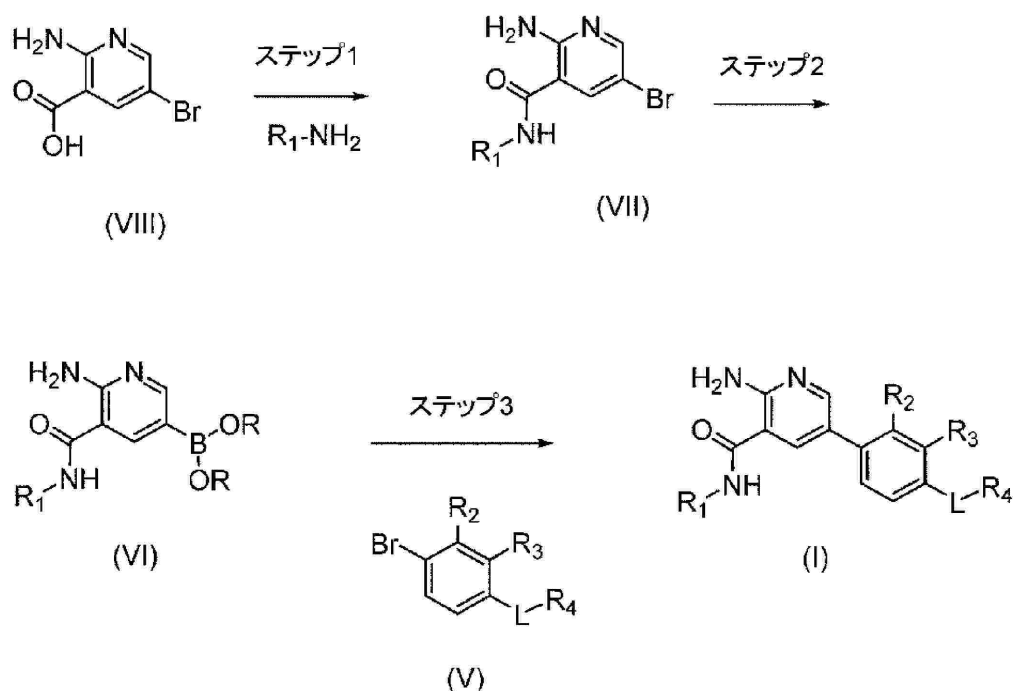
式（IV）および（V）の化合物は、以下の実施例に記載のようにして得られ得る。

【0111】

スキーム2

50

【化 1 3】



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 (VI) (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)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、カップリングさせることによって得られ得る。

【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 (VI) (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。

【0114】

スキーム 3

10

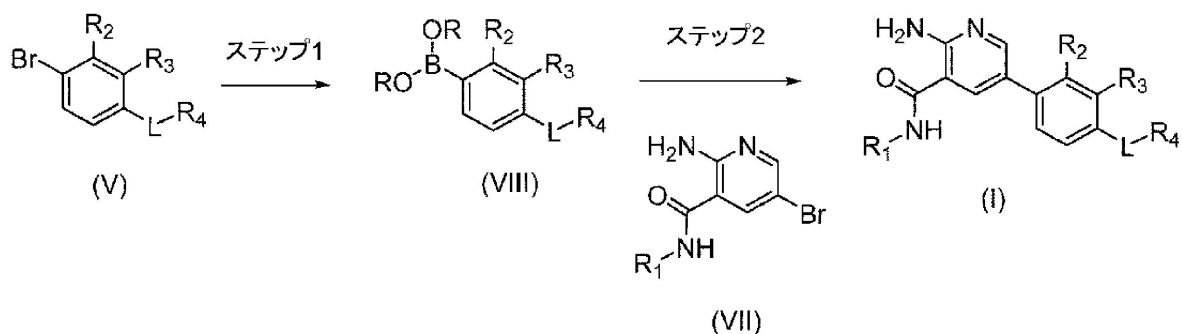
20

30

40

50

【化 1 4】



10

ステップ 1：式 (VII) (式中、 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 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、 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 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。

20

【0115】

ステップ 2：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) (R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 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、 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。

30

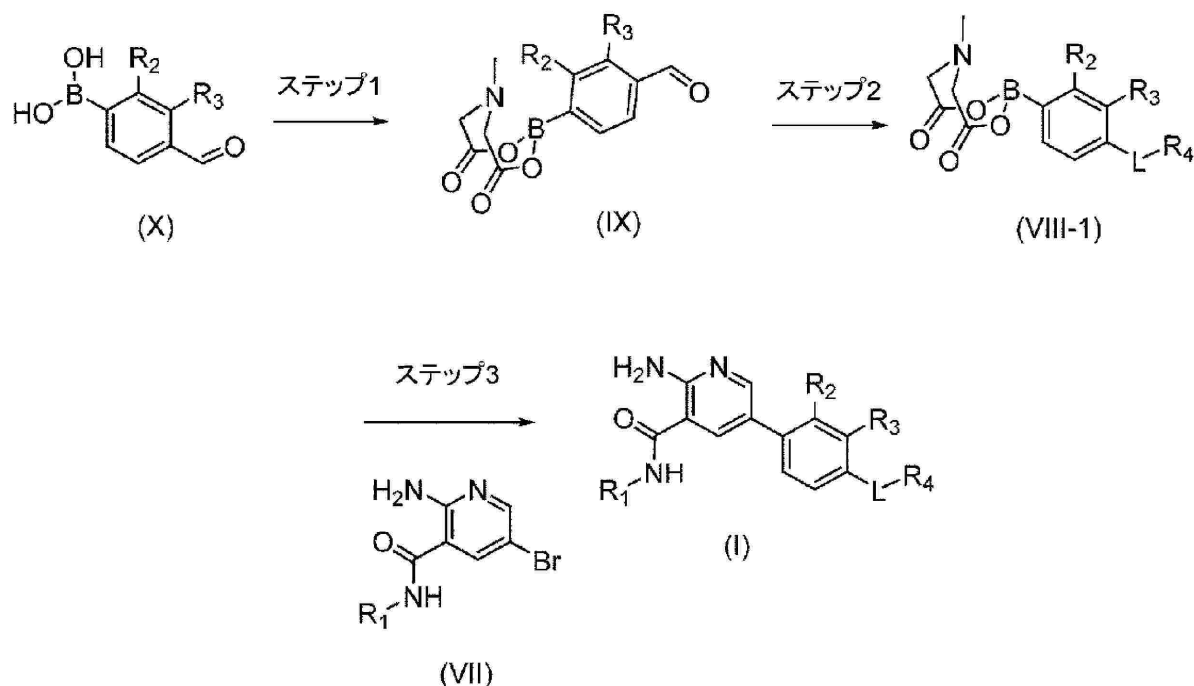
【0116】

スキーム 4

40

50

【化 1 5】



ステップ 1：式 (IX) (式中、 R_2 および R_3 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、 R_2 および R_3 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、 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 (IX) (R_2 および R_3 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水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。

【0118】

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 (VIII-1) (式中、 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 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、 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 (II) の化合物と、本明細書で定義されるような式、 $\text{R}_1\text{-NH}_2$ 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。

【 0 1 2 0 】

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 (V I) 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。

【 0 1 2 1 】

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 (V I I I) の化合物または式 (V I I I - 1) の化合物と、本明細書で定義されるような式 (V I I) 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。

【 0 1 2 2 】

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。

【 0 1 2 3 】

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。

【 0 1 2 4 】

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、溶媒と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ションなど）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。

【 0 1 2 5 】

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

10

20

30

40

50

物などの崩壊剤；および

e) 吸収剤、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味味な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、コーンスターチ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。

【0128】

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。

【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。

【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、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。

【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、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)のまたはその副化学式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)の化合物の治療的に

10

20

30

40

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 (I a)、(I I)、(I I a)、(I I b) 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のための、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 - ヒドロキシピシクロ [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 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン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のための、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 - ヒドロキシピシクロ [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 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン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のための、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 - ヒドロキシピシクロ [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 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン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 1 5 mm H g ~ 1 0 0 mm H g (= 2 0 ~ 1 3 3 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、M S、I R、N M R 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 - B u L i n - ブチルリチウム

D C M ジクロロメタン

D M A P 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン

D M F N , N - ジメチルホルムアミド

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

D M S O ジメチルスルホキシド

D S C 示差走査熱量測定

D V S 動的蒸気収着

e q 当量

E t エチル

E t ₃ N トリエチルアミン

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

E S I - M S 電子スプレーイオン化質量分光分析

F I A - M S フローインジェクション分析質量分光分析

F T - I R フーリエ変換赤外線分光法

h 時間

H A T U 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

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

H R M S 高解像度質量分光分析

I P A イソプロパノール

I P A c 酢酸イソプロピル

i - P r O H イソプロパノール

I T 内部温度

K ₂ C O ₃ 炭酸カリウム

K ₃ P O ₄ リン酸カリウム

K O A c 酢酸カリウム

L リットル

L C - M S 液体クロマトグラフィー質量分析

L i A l H ₄ 水素化アルミニウムリチウム

L i O H 水酸化リチウム

M モル濃度

M C C 微結晶セルロース

m g ミリグラム

m M ミリモル濃度

M e O H メタノール

m i n 分

m L ミリリットル

M g S O ₄ 硫酸マグネシウム

M H z メガヘルツ

M T B E メチル t e r t - ブチルエーテル

N 正常

N a ₂ S O ₄ 硫酸ナトリウム

N a H C O ₃ 炭酸水素ナトリウム

N a H M D S ナトリウム - ビス (トリメチルシリル)) アミド

N a O H 水酸化ナトリウム

N H ₄ C l 塩化アンモニウム

N H ₄ O H 水酸化アンモニウム

10

20

30

40

50

NH₄OAc 酢酸アンモニウム

NMR 核磁気共鳴

PdCl₂(dppf)またはPd(dppf)Cl₂ [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)

PdCl₂(PPh₃)₂ ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)

prepHPLC 分取高速液体クロマトグラフィー

ppm 百万分率

RTまたはr.t. 室温(23±3)

sat. 飽和

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

10

SPE 固相抽出

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TGA 熱重量分析

t_R 滞留時間

UPLC-MS 超高速液体クロマトグラフィー質量分光分析

XPhos Pd (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(II)

20

XRPD X線粉末回折

【0141】

分析法

¹H-NMR

測定は、Bruker Ultrashield(商標)400(400MHz)、Bruker Ultrashield(商標)600(600MHz)、400MHz DRX Bruker Cryo Probe(400MHz)または500MHz DRX Bruker Cryo Probe(500MHz)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(値)はテトラメチルシランから低磁場でppm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(bs)である。溶媒は括弧内に示される。

30

【0142】

UPLC-MS

カラム: Waters Acquity HSS T3、C18、1.8μm、2.1×50mm、60のオープン。流速: 1.0mL/分。勾配: 5%~98%Bで1.40分間、次に98%Bで0.40分間、98%~5%Bで0.10分間、5%Bで0.10分間; A = 水 + 0.05%ギ酸 + 3.75mM NH₄OAc、B = アセトニトリル + 0.04%ギ酸。検出: UV/VIS(DAD)、ESI(±)。質量分光計範囲: 100~1200Da。

40

【0143】

実施例46、56、74、81、85、および87の場合:

カラム: Waters Acquity BEH、C18、1.7μm、2.1×50mm、50のオープン。流速: 1.0mL/分。勾配: 2%~98%Bで4.40分間、次に98%Bで0.75分間、98%~2%Bで0.04分間; A = 水 + 0.1%ギ酸、B = アセトニトリル + 0.1%ギ酸。検出: UV/VIS(DAD)、ESI(±)。質量分光計範囲: 100~1200Da。

【0144】

UPLC-HRMS:

Waters Acquity SDS、C18、1.7μm、2.1×50mm、50

50

のオープン。勾配：5%～98%Bで7.50分間、次に98%Bで0.40分間、98%～5%Bで0.15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0.50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 PE241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

prepHPLC

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1a)

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1b)

【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2a) またはDCM / MeOH (方法2b)。

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2c)。

【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

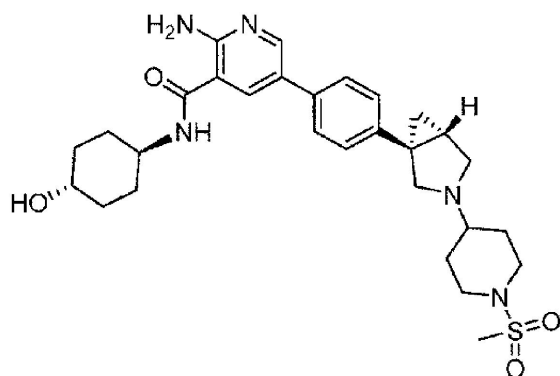
移動相：水およびアセトニトリル (7.3 mM NH₄OHを含有する) (方法3a) または水 (0.1% TFAを含有する) およびアセトニトリル (方法3b)。

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 - ((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ル) ニコチンアミド TFA 塩 (中間体 1 a , 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 . 17
4 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 で 30 分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナト
リウム (84 mg , 0 . 395 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 45 で 1 時間
撹拌した。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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、M
gSO₄ 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 2 b) 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 . 39 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 11
(d , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 24 (d , 2 H) , 7 . 12 (s , 2 H) ,
4 . 58 (d , 1 H) , 3 . 80 - 3 . 63 (m , 1 H) , 3 . 45 - 3 . 36 (m , 4
H) , 3 . 15 (dd , 1 H) , 2 . 89 - 2 . 83 (m , 5 H) , 2 . 65 (dd , 1
H) , 2 . 35 - 2 . 29 (m , 1 H) , 1 . 98 - 1 . 81 (m , 7 H) , 1 . 57 -
1 . 18 (m , 8 H) , 0 . 83 - 0 . 70 (m , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0
. 49 分間 ; ESI - MS 554 [M + H]⁺ .

20

30

【 0151】

中間体 1 a : 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
シル) ニコチンアミド

ジオキサン (10 mL) 中の (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 , 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 で 5 時
間撹拌し、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 p
repHPLC (方法 1 a) 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 1 b : (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

DMF (10 mL) 中の 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 1 c , 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 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。(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 2 M 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 prepHPLC (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]⁺.

【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

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%、[α]_D²⁰ = +90°.

【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 2 M 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]⁺.

【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

10

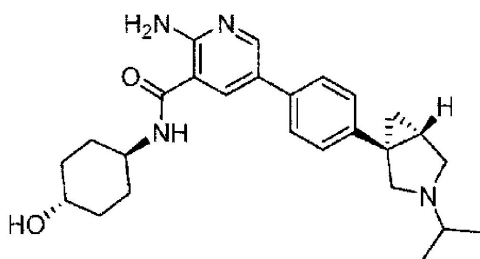
20

30

40

50

- 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド
【化 1 7】



10

DMF (3 mL) 中の 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 、 1 1 7 m g 、 0 . 2 5 9 m m o l) の溶液に、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (3 9 . 3 m g 、 0 . 2 5 9 m m o l) 、 H A T U (1 4 8 m g 、 0 . 3 8 9 m m o l) 、 および N - メチルモルホリン (0 . 0 8 5 m L 、 0 . 7 7 8 m m o l) 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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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 (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] ⁺ .

20

【 0 1 5 7 】

中間体 2 a : 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

30

T H F (1 0 m L) 中のメチル 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 、 6 6 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l) の溶液に、L i O H (1 . 2 2 m L 、 2 . 4 4 m m o l) の 2 M 水性溶液を室温で添加した。反応混合物を 6 5 ° 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 . 3 7 分間 ; E S I - M S 3 3 8 [M + H] ⁺ .

【 0 1 5 8 】

中間体 2 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

40

アセトニトリル (7 m L) 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 2 0 1 2 / 0 8 7 9 3 8 号パンフレットの記載と同様に調製した) (4 6 2 m g 、 1 . 6 6 3 m m o l) の溶液に、 (1 R , 5 S) - 1 - (4 - プロモフェニル) - 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 、 4 6 6 m g 、 1 . 6 6 m m o l) 、 2 M 水性 K ₂ C O ₃ (1 . 6 6 m L 、 3 . 3 3 m m o l) および P d C l ₂ (d p p f) - D C M 付加物 (6 7 . 9 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) 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 1 2 0 ° で 1 0 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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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】

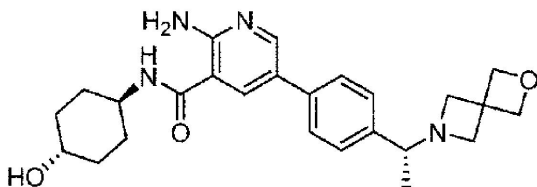
中間体2c:(1R,5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-イソプロピル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン

アセトニトリル(10mL)中の(1R,5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-アザピシクロ[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-ヨードプロパン(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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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

【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-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、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鹼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(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, 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-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、1.00g、2.67mmol

の溶液に、ビス(ピナコラト)ニホウ素(0.815 g、3.21 mmol)、PdCl₂(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。

10

DMF(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、DIPEA(0.524 mL、3.00 mmol)および3,3-ビス(プロモメチル)オキサタン(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、合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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ル)ニコチンアミド。

20

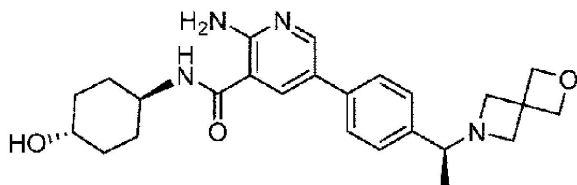
DMF(30 mL)中の2-アミノ-5-ブロモニコチン酸(2.00 g、9.22 mmol)の溶液に、トランス-4-アミノシクロヘキサノール(1.68 g、11.1 mmol)、HATU(7.01 g、18.4 mmol)およびN-メチルモルホリン(4.05 mL、36.9 mmol)を室温で添加した。2時間の攪拌後、反応混合物をEtOAc、およびNaHCO₃の飽和水性溶液で希釈した。水性相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過して減(reduced)圧下で濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー(方法2a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。(UPLC-MS)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

30

【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ル)ニコチンアミド

【化19】



40

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) 8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs

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】

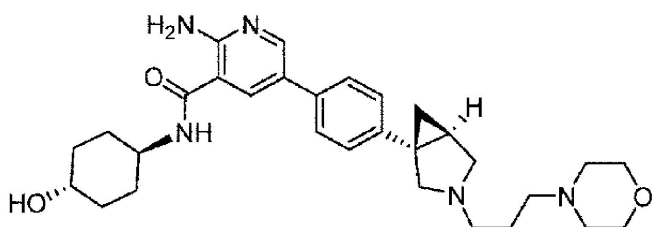
中間体 4a: (S)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

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 3b)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-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化20】



アセトニトリル(3 mL)中の5-(4-((1S, 5R)-3-アザピシクロ[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 5a、70 mg、0.138 mmol)の溶液に、K₂CO₃(47.7 mg、0.345 mmol)および4-(3-プロモプロピル)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時間撹拌した。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) 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]⁺.

【0167】

中間体 5a: 5-(4-((1S, 5R)-3-アザピシクロ[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-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩

(中間体 5 b、1.18 g、1.95 mmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 (1.95 mL、7.78 mmol) 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 prep HPLC (方法 1 a) 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 5 b: (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 - アザピシクロ[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 - アザピシクロ[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 - ((1S, 5R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 5 c) 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 - アザピシクロ[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。(UPLC-MS) t_R 1.00 分間; ESI-MS 493 [M+H]⁺. 【0169】

中間体 5 c: 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ[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 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 d) の代わりに (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 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 5 d) 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 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 1 c) 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 5 d: (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 - アザピシクロ[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 - ピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 e、13.5 g、33.0 mmol) をキラル分取 SFC (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 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 HPLC (CHIRALPAK AD-3 3 μ m 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 2.90 分間、ee = 98.7%、[α]_D²⁰ = -87°。

【0171】

実施例 6: 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ[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

10

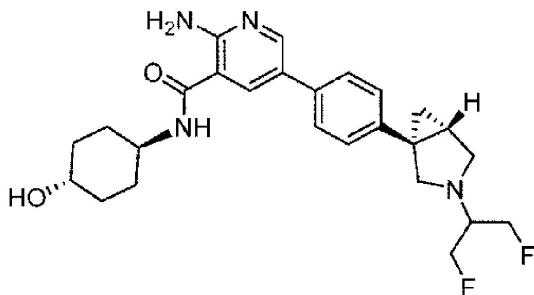
20

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 - ヒドロキシビシクロヘキシル) ニコチンアミド TFA 塩 (中間体 1a、70 mg、0.138 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (38.2 mg、0.276 mmol) および 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) (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 $NaHCO_3$ 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、 $MgSO_4$ 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、表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 1.87 (t, 5H), 1.34 (m, 6H), 0.82 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.68 分間; ESI-MS 471 $[M+H]^+$. 【0172】

20

中間体 6a: 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 DCM (8 mL) 中の 1, 3 - ジフルオロプロパン - 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 $NaHCO_3$ の飽和水性溶液で 2 回水洗し、 $MgSO_4$ 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。

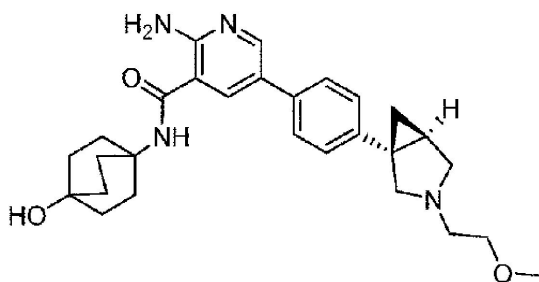
30

【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) ニコチンアミド

【化 2 2】

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 - (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、(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 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] ⁺ .

10

【 0 1 7 4 】

中間体 7 a : 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

20

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 - (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 - (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 2 分間 ; E S I - M S 3 5 4 [M + H] ⁺ .

【 0 1 7 5 】

30

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、K₂CO₃ (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 時間撹拌した。次に反応混合物を N a H C O₃ 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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、M g S O₄ 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] ⁺ .

40

【 0 1 7 6 】

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) - 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 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 l 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 時間撹拌し、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] ⁺ .

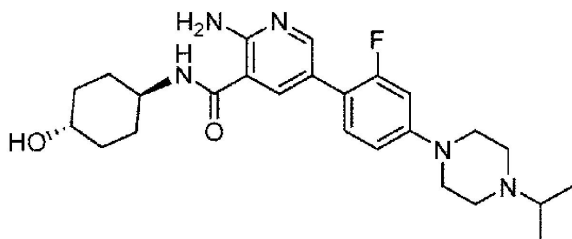
50

] + .

【 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 】



10

ジオキサン (4 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 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 (中間体 3 c 、 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 - 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 、 463 mg 、 0.731 mmol) 、 2 N 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 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鹼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 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 , $DMSO-d_6$) 8.24 - 8.16 (m , 2 H) , 7.95 (d , 1 H) , 7.39 (t , 1 H) , 7.06 (s , 2 H) , 6.86 (d , 2 H) , 4.54 (d , 1 H) , 3.69 (m , 1 H) , 3.41 - 3.33 (m , 2 H) , 3.15 (s , 3 H) , 2.66 (q , 3 H) , 1.82 (m , 4 H) , 1.42 - 0.88 (m , 10 H) . (UPLC - MS) t_R 0.48 分間 ; ESI - MS 456 [$M+H$] $^+$.

20

30

【 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 - 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

ジオキサン (8 mL) 中の 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 、 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 $PdCl_2(dppf)$ - 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 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 [$M+H$] $^+$.

40

【 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 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。有機層を鹼水で洗浄し、 $MgSO_4$ 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

50

; ESI-MS 302 [M+H]⁺.

【0180】

中間体 8c: 1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピペラジン

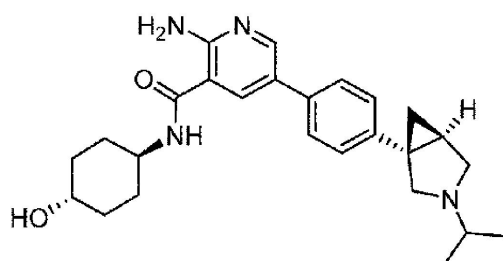
ジオキサン(8 mL)中のtert-ブチル4-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(300 mg、0.835 mmol)の溶液に、ジオキサン中の4N HCl(0.84 mL、3.34 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次にEtOAcおよび水性NaHCO₃で希釈した。相分離後、水性層をEtOAcで抽出した。有機層を鹼水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t_R 0.60分間; ESI-MS 260 [M+H]⁺.

10

【0181】

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-(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)ニコチンアミド

【化24】



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TFA塩(中間体2a)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TFA塩(中間体9a)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。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), 4.58(d, 1H), 3.82-3.66(m, 1H), 3.48-3.34(m, 3H), 3.07(d, 1H), 2.64-2.55(m, 2H), 1.96-1.77(m, 5H), 1.50-1.19(m, 5H), 1.04(dd, 6H), 0.75(dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50分間; ESI-MS 435 [M+H]⁺.

30

【0182】

中間体 9a: 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TFA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2b)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9b)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TFA塩(中間体2a)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.37分間; ESI-MS 338 [M+H]⁺.

【0183】

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 】

10

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

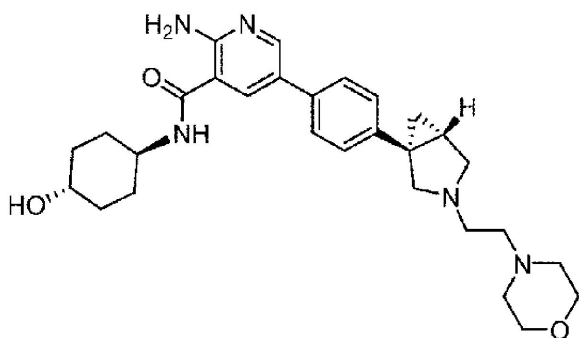
表題化合物は、(1 R , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの代わりに (1 S , 5 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 2 9 3 5 号パンフレットの記載と同様に調製した) を使用したこと以外は、(1 R , 5 S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (中間体 2 c) と類似様式で調製した。 (U P L C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

20

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 】



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 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。 1H NMR (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] ⁺ .

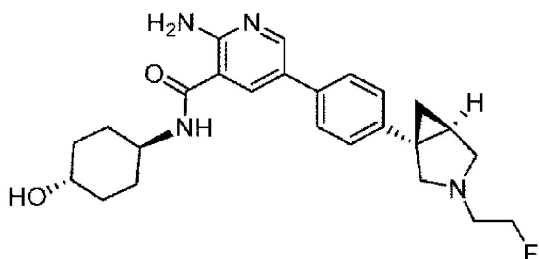
40

【 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) -

50

3 - アザビスクロ [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

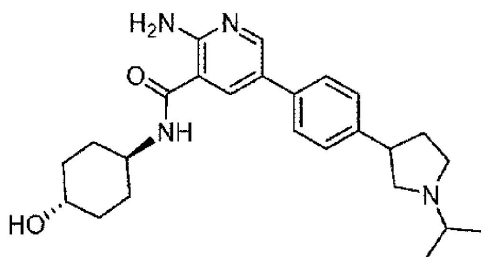
表題化合物は、4 - (3 - ブロモプロピル) モルホリンの代わりに 1 - ブロモ - 2 - フル
 ルオロエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフル
 オロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチン
 アミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 6 0 で 5 時間撹拌した。1 H
 NMR (4 0 0 M H z , D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

20

【 0 1 8 7】

実施例 1 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 - 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 1 2 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ル) ニコチン
 アミド (実施例 8) と類似様式で調製した。1 H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 6 (d , 1 H) , 8 . 2 6 (d , 1 H) , 8 . 0 9 (d , 1 H) , 7 . 6
 2 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (d , 1 H) , 3 . 7 0 (d q , 1 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 .
 0 3 (d , 1 H) , 2 . 7 5 (s , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 0 6 (m , 2 H) , 1 . 8 7 - 1 . 6 8 (m , 5 H) , 1 . 4 2 - 1 . 1 7 (m , 5 H) , 1 . 0 6 (t , 6 H) .
 (U P L C - M S) t R 0 . 4 8 分間 ; E S I - M S 4 2 3 [M + H] + .

40

【 0 1 8 8】

50

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。 (UPLC - MS) t_R 0 . 79 分間 ; ESI - MS 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

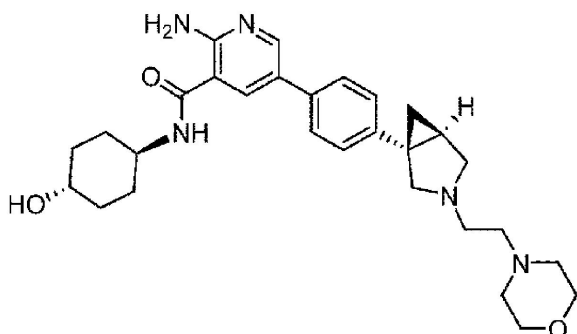
表題化合物は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン (中間体 8 c) の代わりに 3 - (4 - ブロモフェニル) ピロリジン塩酸塩を使用したこと以外は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 b) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 0 . 62 分間 ; ESI - MS 269 [M + H] ⁺ .

【 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 NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8 . 38 (d , 1 H) , 8 . 31 (d , 1 H) , 8 . 11 (d , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 22 (d , 2 H) , 7 . 12 (s , 2 H) , 4 . 59 (d , 1 H) , 3 . 84 - 3 . 67 (m , 1 H) , 3 . 63 - 3 . 51 (m , 4 H) , 3 . 46 - 3 . 39 (m , 2 H) , 3 . 09 (d , 1 H) , 2 . 71 - 2 . 57 (m , 3 H) , 2 . 42 (s , 6 H) , 1 . 95 - 1 . 75 (m , 5 H) , 1 . 53 - 1 . 15 (m , 5 H) , 0 . 77 (d , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 49 分間 ; ESI - MS 506 [M + H] ⁺ .

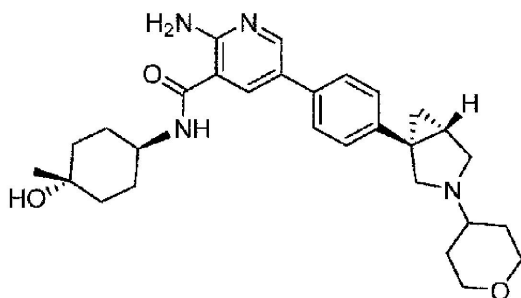
40

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

20

【 0 1 9 2 】

中間体 1 4 a : 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 (T F A 塩)

30

無水 T H F (1 6 m L) 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) ニコチン酸塩 (中間体 1 4 b 、 1 . 3 0 g 、 2 . 9 7 m m o l) の溶液に、L i O H の 2 M 水性溶液 (4 . 4 6 m L 、 8 . 9 2 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 6 5 ° で 1 4 0 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 3 b) 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 T F A 塩として得た。 (U P L C - M S) t_R 0 . 4 0 分間 ; E S I - M S 3 8 0 [M + H]⁺ .

40

【 0 1 9 3 】

中間体 1 4 b : 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

D C M (1 6 m L) 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 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 1 4 c 、 1 . 1 8 g 、 3 . 2 8 m m o l) の溶液に、ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 3 m L 、 3 . 6 0 m m o l) および A c O H (0 . 3 8 m L 、 6 . 5 5 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 4 5 ° で 3 0 分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1 . 7 4 g 、 8 . 1 9 m m o l) を室温で添加し、反応混合物を 4 5

50

で1時間撹拌した。次に反応混合物を NaHCO_3 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、 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】

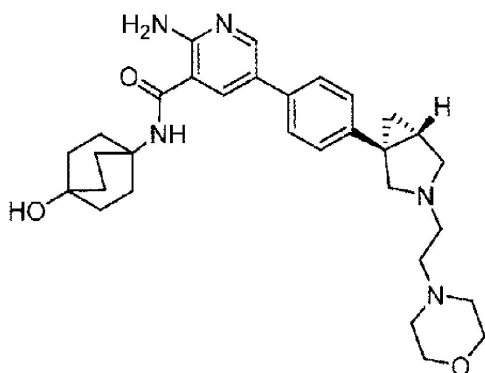
中間体14c:メチル5-(4-(1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチン酸塩

ジオキサン(25 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、1.50 g、3.66 mmol)の溶液に、ジオキサン中のHClの4 M溶液(3.66 mL、14.7 mmol)を室温で添加した。反応混合物を60 で3時間撹拌し、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 $[M+H]^+$.

【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)ニコチンアミド

【化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-(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(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-(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prepHPLC(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。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+H]^+$.

【 0 1 9 6 】

中間体 1 5 a : 2 - アミノ - 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 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) ニコチン酸塩 (中間体 1 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 . 3 9 分間 ; E S I - M S 4 0 9 [M + H]⁺ .

10

【 0 1 9 7 】

中間体 1 5 b : メチル 2 - アミノ - 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) ニコチン酸塩

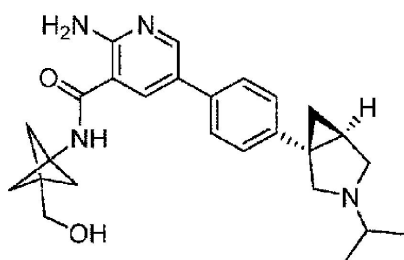
表題化合物は、メチル 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 7 c) の代わりにメチル 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 (中間体 1 4 c) を使用し、1 - プロモ - 2 - メトキシエタンの代わりに 4 - (2 - プロモエチル) モルホリンを使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((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) 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 4 2 3 [M + H]⁺ .

20

【 0 1 9 8 】

実施例 1 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 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 3 1 】



30

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 (中間体 9 a) 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 1 6 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) 9 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (d , 1 H) , 8 . 1 8 (d , 1 H) , 7 . 6 1 (d , 2 H) , 7 . 4 8 (d d , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 1 7 (m , 4 H) , 4 . 5 5 (t , 1 H) , 3 . 5 1 (d , 3 H) , 3 . 3 1 (s , 2 H)

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】

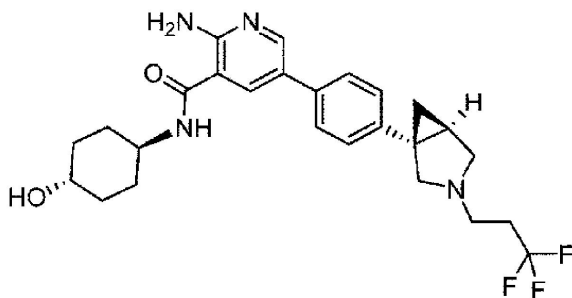
中間体16a: (3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール THF (7mL) 中のメチル3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸塩HCl塩 (218mg、1.23mmol) の溶液に、LiAlH₄ (140mg、3.68mmol) を小分けして0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、0 でTHFと水の混合物でクエンチし、次に、セライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色油として得て、それをさらに精製せずに使用した。FIA-MS 114 [M+H]⁺.

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-アザピシクロ[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-アザピシクロ[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) 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]⁺.

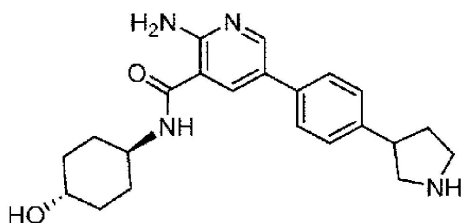
30

【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 時間撹拌した。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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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) 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-((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)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-((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 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 時間撹拌した。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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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-((1*r*, 4*R*)-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-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

10

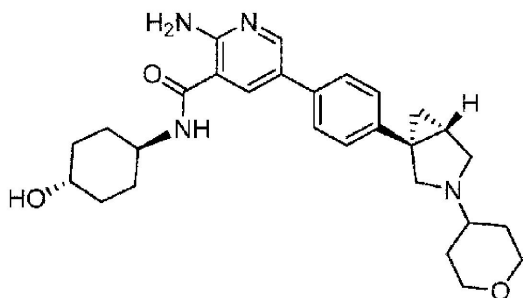
20

30

40

50

【化 3 4】



10

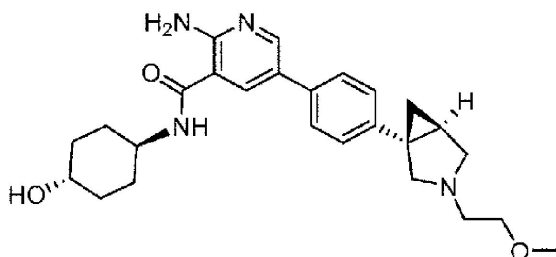
表題化合物は、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オンを使用したこと以外は 2 - アミノ - N - ((1 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 1) と類似様式で調製した。1 H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.39 (s, 1H), 8.31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

20

【0206】

実施例 20: 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) ニコチンアミド

【化 3 5】



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 - 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) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 60 で 4 時間撹拌した。1 H 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]⁺.

40

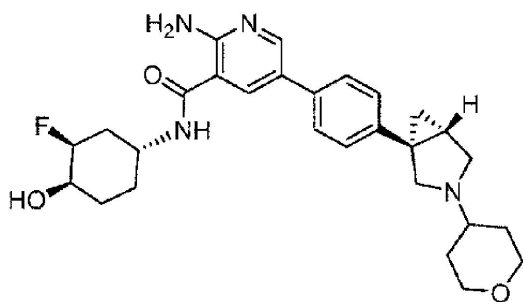
【0207】

実施例 21: 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 -

50

4 - イル) - 3 - アザピシクロ[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 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ[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 - アザピシクロ[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) - 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 - アザピシクロ[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 prep HPLC (方法 1 a) 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 . 60 (bs , 1 H) , 8 . 42 (s , 1 H) , 8 . 35 (d , 1 H) , 8 . 12 (s , 1 H) , 7 . 64 (bs , 2 H) , 7 . 36 (bs , 2 H) , 7 . 14 (s , 2 H) , 4 . 94 (t , 1 H) , 4 . 80 (d , 1 H) , 4 . 16 - 3 . 82 (m , 4 H) , 3 . 81 - 3 . 45 (m , 4 H) , 3 . 30 - 3 . 25 (m , 4 H) , 2 . 15 (bs , 1 H) , 1 . 88 - 1 . 85 (m , 2 H) , 1 . 65 - 1 . 59 (m , 5 H) , 1 . 76 - 1 . 27 (m , 3 H) , 1 . 18 (bs , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 48 分間 ; ESI - MS 495 [M + H]⁺ .

20

30

【 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

EtOH (20 mL) 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 、 376 mg 、 1 . 41 mmol) の溶液に、木炭 (10 %) 上のパラジウム (80 mg 、 0 . 075 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応容器を窒素で 3 回パージし、次に水素で 2 回パージした。室温で 17 時間の攪拌後、反応混合物をセライトパッドに通過させ、濾過ケーキを EtOH で洗浄して、無色の溶液を得た。塩酸 (EtOH 中の 1 . 25 M 、 14 mL 、 17 . 5 mmol) 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。FIA ESI - MS 134 [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

MeOH (15 mL) 中のベンジル ((1 R , 3 S) - 3 - フルオロ - 4 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (中間体 2 1 c 、 768 mg 、 2 . 90 mmol) の溶液に、NaBH₄ (274 mg 、 7 . 24 mmol) を小分けして 0 で添加した。0 で 30 分間の攪拌後に、反応混合物を NH₄Cl 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、DCM および水を添加した。相分離後、水性層を DCM で

50

3回抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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-オキシシクロヘキシル）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時間撹拌した。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時間撹拌した。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、合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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時間撹拌した。冷却後、反応混合物を、撹拌される水中の（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鹼水で洗浄し、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： $t = 5$ 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：Acquity HSS T3 1.8μm、2.1×50mm、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】

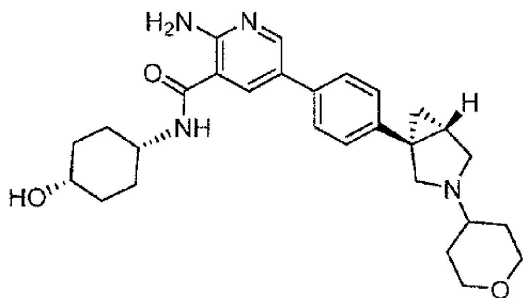
中間体21e：（1R, 3R, 6S）-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イルカルバメート

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

- (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
 【化37】



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
 ン酸 (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、(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 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), 2.7
 0 - 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]⁺.

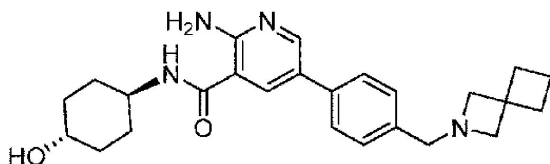
20

30

【0214】

実施例 23: 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 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンア
 ミド

【化38】



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 8
 a) 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, DM
 SO - d₆) 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)

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】

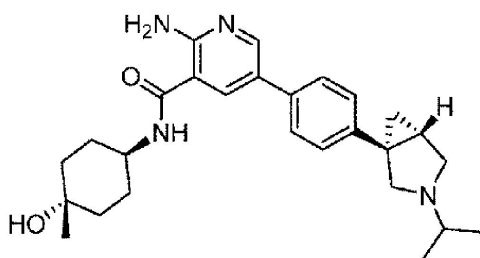
中間体 23a: 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン

アセトニトリル (8 mL) 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 (300 mg、1.01 mmol) の溶液に、2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン (148 mg、1.11 mmol) および炭酸セシウム (428 mg、1.31 mmol) 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、合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化39】



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 - アザピシクロ [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 0.53 分間; ESI-MS 449 [M+H]⁺.

【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 - アザピシクロ [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

10

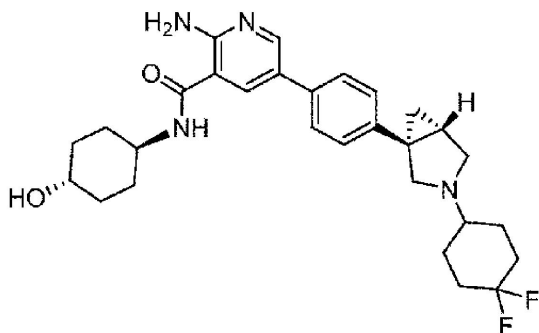
20

30

40

50

【化 4 0】



10

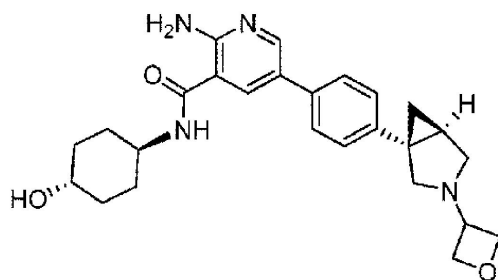
表題化合物は、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりに 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサノンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1*r*, 4*R*) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 1) と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 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) ニコチンアミド

【化 4 1】



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) ニコチンアミド 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 °C で 30 分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (58.6 mg、0.276 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 45 °C で 3 時間撹拌した。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。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、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 prepHPLC (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

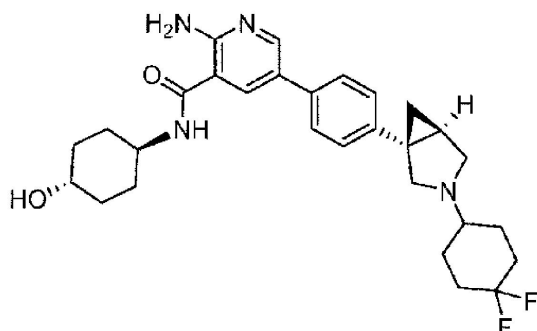
50

+ 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 4 2】



10

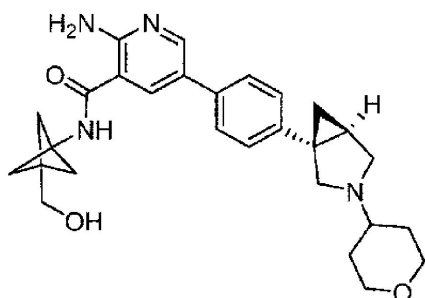
表題化合物はオキセタン - 3 - オンの代わりに 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサノンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1 r , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 26) と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を T F A 塩として得た。¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 50 (b s , 1 H) , 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) . (U P L C - M S) t_R 0 . 56 分間 ; E S I - M S 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

【化 4 3】



40

表題化合物は、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 1 c) 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) ニコチン酸 (中間体 28 a) 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 - アミノピシクロ [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、(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 - アザピシクロ [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 prep HPLC (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 NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.35 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (bs, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (bs, 1H). (UPLC - MS) t_R 0.50 分間; ESI - MS 475 [M + H]⁺.

【0221】

中間体 28 a: 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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [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 - ((1 R, 5 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ [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。(UPLC - MS) t_R 0.37 分間; ESI - MS 380 [M + H]⁺.

【0222】

中間体 28 b: メチル 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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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 - ((1 S, 5 R) - 3 - アザピシクロ [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 - ((1 R, 5 S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [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。(UPLC - MS) t_R 0.62 分間; ESI - MS 394 [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 - ((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

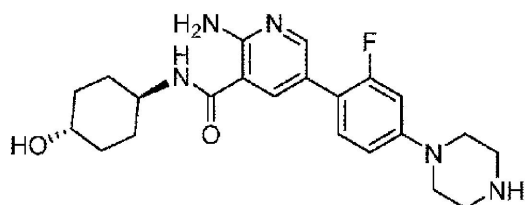
20

30

40

50

【化 4 4】



表題化合物は、3 - (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) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (中間体 18 a) の代わりに *tert* - ブチル 4 - (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) - 3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (中間体 29 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 - (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。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 8 . 29 - 8 . 16 (m , 2 H) , 7 . 95 (d , 1 H) , 7 . 38 (t , 1 H) , 7 . 06 (s , 2 H) , 6 . 88 - 6 . 75 (m , 2 H) , 4 . 54 (d , 1 H) , 3 . 69 (m , 1 H) , 3 . 42 - 3 . 32 (m , 2 H) , 3 . 17 (dd , 4 H) , 2 . 92 (dt , 4 H) , 1 . 88 - 1 . 73 (m , 4 H) , 1 . 43 - 1 . 15 (m , 4 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 42 分間 ; ESI - MS 414 [M + H]⁺ .

【 0 2 2 4 】

中間体 29 a : *tert* - ブチル 4 - (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) - 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 8 a) 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 29 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 (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 2 b) 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]⁺ .

【 0 2 2 5 】

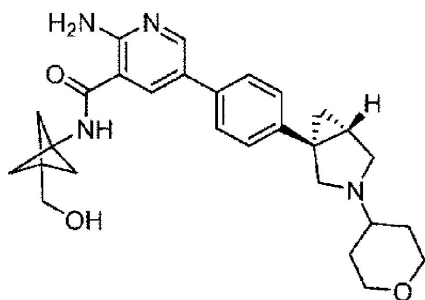
中間体 29 b : *tert* - ブチル 4 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

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 8 b) 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 8 a) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 1 . 38 分間 ; ESI - MS 407 [M + H]⁺ .

【 0 2 2 6 】

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] 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) ニコチンアミド

【化 4 5】



10

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 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 (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 1 6 a) 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 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prep HPLC (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。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 05 (s , 1 H) , 8 . 41 (d , 1 H) , 8 . 18 (d , 1 H) , 7 . 61 (d , 2 H) , 7 . 24 - 7 . 22 (m , 4 H) , 4 . 55 (t , 1 H) , 3 . 87 - 3 . 84 (m , 2 H) , 3 . 51 (d , 2 H) , 3 . 48 - 3 . 25 (m , 2 H) , 3 . 10 (bs , 1 H) , 2 . 56 - 2 . 47 (m , 4 H) , 1 . 97 (s , 6 H) , 1 . 96 - 1 . 74 (m , 3 H) , 1 . 39 - 0 . 30 (m , 3 H) , 0 . 77 (bs , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 51 分間 ; ESI - MS 475 [M + H]⁺ .

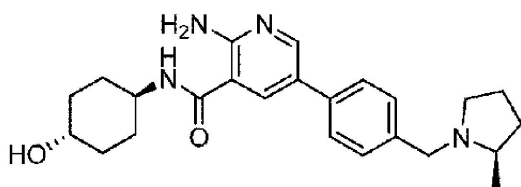
20

【 0 2 2 7 】

30

実施例 3 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 - ((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 4 6】



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 8 a) の代わりに (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 (中間体 3 1 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ル) ニコチンアミド (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 2 b) 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) 8 . 75 (d , 1 H) , 8 . 65 (d , 1 H) , 8 . 48 (d , 1 H) , 7 . 81 (dd , 2 H) , 7 . 63 (d , 2 H

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】

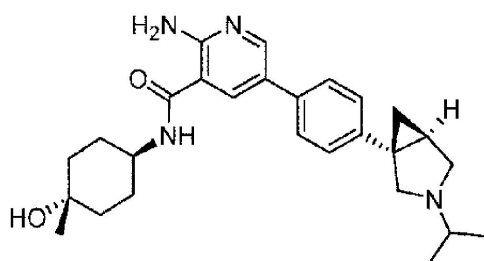
中間体 31a: (R) - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) ボロン酸

アセトニトリル (4 mL) 中の (4 - (プロモメチル)フェニル) ボロン酸 (125 mg、0.582 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (161 mg、1.164 mmol) および (R) - 2 - メチルピロリジン (54.5 mg、0.640 mmol) 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】



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]⁺.

【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

10

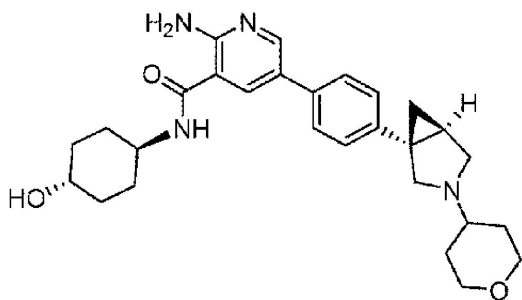
20

30

40

50

【化 4 8】



10

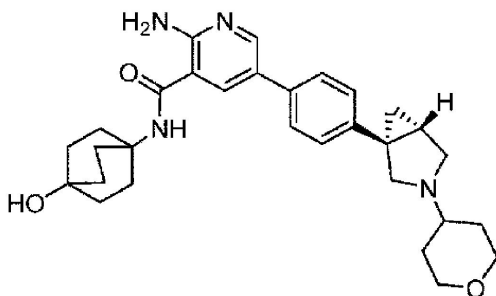
表題化合物は、オキセタン - 3 - オン（の代わりにジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド（実施例 2 6 ）と類似様式で調製した。1 H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 2 (d , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , 2 H) , 7 . 2 5 (s , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (d , 1 H) , 3 . 9 7 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 3 1 (m , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 1 . 9 9 - 1 . 6 5 (m , 8 H) , 1 . 5 1 - 1 . 1 6 (m , 8 H) . (U P L C - M S) t R 0 . 4 7 分間 ; E S I - M S 4 7 7 [M + H] + .

20

【 0 2 3 1】

実施例 3 4 : 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（本明細書では化合物 A とも称される）

【化 4 9】



30

無水 D M F (6 0 m L) 中の 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 T F A 塩（中間体 1 4 a、4 . 1 0 g、8 . 1 4 m m o l ）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 . 1 7 g、1 2 . 2 m m o l ）の溶液に、N - メチルモルホリン（2 . 2 4 m L、2 0 . 4 m m o l ）および H A T U（4 . 6 4 g、1 2 . 2 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 N a H C O 3 の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（方法 3 b ）によって精製した。純粋な画分を飽和水性 N a H C O 3 溶液で処理し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を灰白色固体として得た。示される絶対配置は、A L K - 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。1 H NMR (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

40

50

7 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (d, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.34 (bs, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (t, 1H), 0.82 - 0.68 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54 分間; ESI-MS 503 [M+H]⁺. キラルHPLC (Chiral Pak Id, 5 μ m、流速: 1 mL/分; 検出波長: 270 nm; 移動相: 60:40 のヘプタン: イソプロパノール (+0.1% ジエチルアミン)); t_R 18.7 分; 92.3% ee。

10

【0232】

代替実施例 34A: DMF (3500 mL) 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)ニコチン酸塩酸塩 (1 kg、1.683 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 (343.9 g、1.935 mol) の溶液に、Et₃N (681.2 g、6.732 mol) および HATU (767.9 g、2.019 mol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を $IT = 45$ に加熱し、5% NH₃・H₂O 溶液 (5200 g) を添加した。約 30 分間撹拌、別の 5% NH₃・H₂O 溶液 (1800 g) を添加した。混合物を $IT = 45$ で 2 時間加熱した。混合物を $IT = 22$ に冷却した。濾過し、湿潤ケーキを H₂O (1500 mL × 3) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下 45 で、24 時間乾燥した。粗生成物をアセトン (3000 mL) に溶解し、次に濾過して一部の未溶解固形物を除去した。濾液を $IT = 50$ に加熱した。H₂O (2000 mL) を添加した。白色沈殿物が形成されるまで、混合物を $IT = 50$ で 30 分間撹拌した。H₂O (4000 mL) を緩慢に添加した。混合物を $IT = 50$ で 2 時間撹拌した。混合物を $IT = 22$ 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、1000 mL × 2) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下 45 で 24 時間乾燥し、合計 760 g の白色固体を得た (収率 89%、99.4% ee)。

20

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (td, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.04 (m, 6H), 1.80 (dt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.29 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 0.73 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H)。

30

¹³C NMR (DMSO-d₆) : 167.80, 157.69, 148.28, 141.27, 134.91, 134.79, 126.40, 125.66, 123.53, 111.01, 66.22, 65.59, 59.10, 55.46, 52.04, 33.72, 31.92, 31.77, 30.59, 29.61, 24.14, 17.20. MS (ESI-TOF) : 503.3018 [M+H]⁺。

40

【0233】

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-((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 (10 g、19.5 mmol、1.0 当量) を MeOH (31.7 g) に懸濁した。次に H₂O (10 g) 中の NaOH (2.9 g、72.2 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 (200 g) を含有する別のフラスコに、i - PrOH 中の 5 ~ 6 N HCl (14.8 g、97.6 mmol、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 (40 g) 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 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩酸塩 (12.3 g、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) .

^{13}C 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 - アザピシクロ [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：

500 mL 丸底フラスコに 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 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イウム塩化物 (20 g、1 当量)、EA (200 mL)、および 25 % K_2CO_3 (62 g) 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 (48 g、60 mL) を添加した。有機層を濃縮した。2 - メチル - 2 - ブタノール (144 g、180 mL) を添加した。

混合物を 500 mL の Red lay に移した。 K_2CO_3 (18.8 g、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 (16.8 g、1.04 当量；中間体 1e を参照されたい) を添加した。混合物を N_2 で 3 回で脱気した。混合物を $\text{IT} = 50 \pm 5$ で 1 時間以内加熱した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.2 g、0.03 当量) を添加した。混合物を $\text{IT} = 70 \pm 3$ で加熱し、2 時間攪拌した。22 への冷却後に、 H_2O (120 g) および EA (180 g) を添加し、30 分間攪拌した。MCC (6 g) を添加し、混合物を MCC を通して濾過した。ケーキを EA (54 g) で洗浄した。相分離後に、有機層を 5 % NaCl (124 g) で洗浄した。次に Quadrasil MP (Johnson Matthey) からの重金属スカベンジャー、6 g) を有機層に添加した。混合物を $\text{IT} = 55$ で 8 時間加熱し、MCC を通して濾過し、EA (54 g) で洗浄した。Quadrasil MP (2 g) を有機層に添加した。混合物を $\text{IT} = 55$ で 6 時間加熱し、CMC を通して濾過し、EA (54 g) で洗浄した。有機層を濃縮した。アセトン (158 g、200 mL) を添加した。 $\text{IT} = 22 \pm 3$ で 30 分間の攪拌後に、混合物を $\text{IT} = 40 \pm 3$ に加熱した。15.5 % HCl (38.4 g) を $\text{IT} < 50$ で滴下して添加した。混合物を $\text{IT} = 45 \pm 3$ 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 (32 g \times 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、22.5 g 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- d_6) : 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).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 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 lay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。ケーキを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。ケーキをIPA(48g × 2)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下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- d_6 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).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 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：

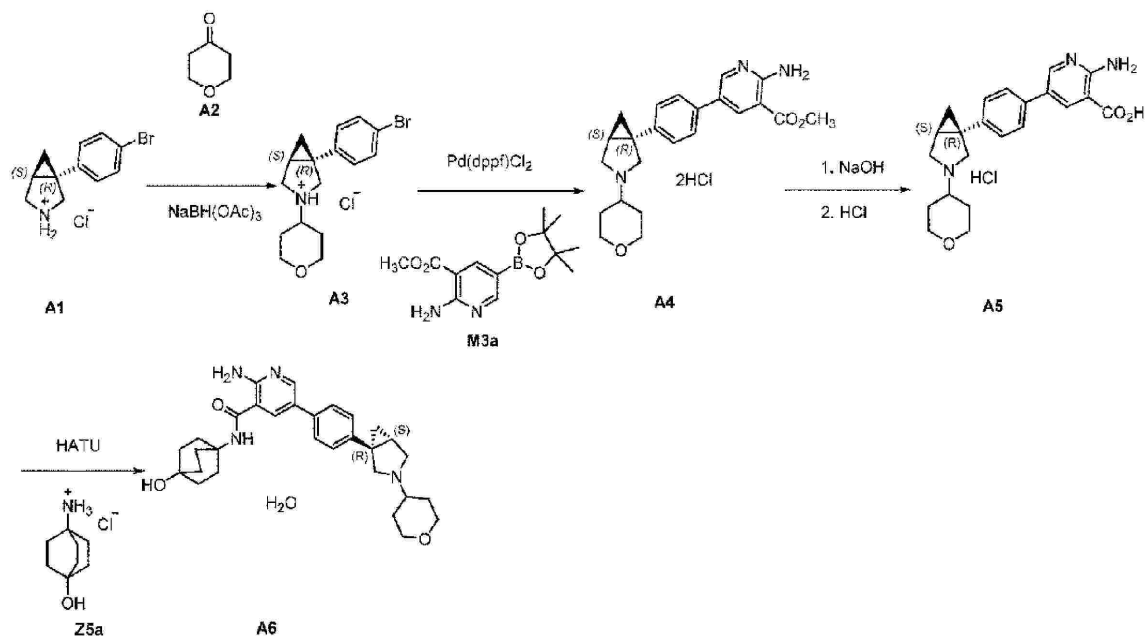
10

20

30

40

【化 5 0】



10

20

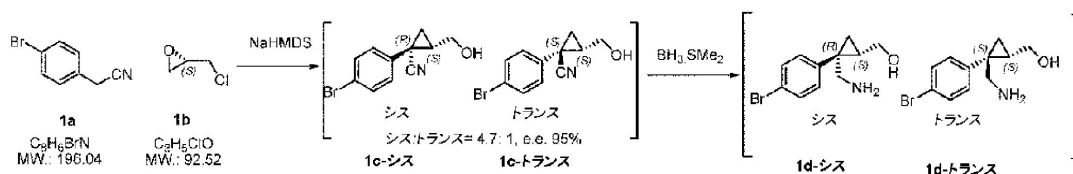
【 0 2 3 7】

このスキームの第1の化合物 A 1 は、以下のようにして得られ得る：

ステップ 1 ~ 2 1 c および 1 d の合成

スキーム 3 4 A 1

【化 5 1】



30

【 0 2 3 8】

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

NaHMDS (THF 中の 2.0 M、19.2 L、38.4 mol、2.5 当量) を、THF (30 L) 中の 1 a (3.00 kg、15.3 mol、1.0 当量、例えば Sigma - Aldrich から入手できる) および 1 b (1.80 kg、19.47 mmol、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

40

【 0 2 3 9】

BF₃ · Et₂O (4.74 kg、15.3 mol、1.0 当量) を 20 ~ 40 で緩慢に添加した。添加後に、BH₃ · DMS (19.2 L、38.4 mol、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 時間撹拌した。HPLC は中間体が完全に消費されたことを示した。

【 0 2 4 0】

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

50

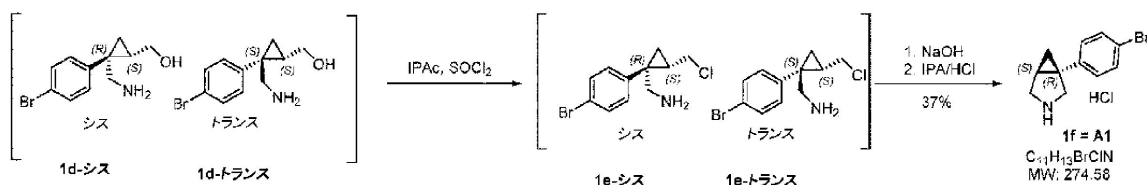
1時間攪拌し、THFの大部分を真空下40～45℃で除去した。次に、残留物をMTBE(3×10L)で抽出した。MTBE相を3NHCl(4×5L)で洗浄した。合わせた水層を0℃に冷却した。次に水層を30%NaOHでpH>10に中和し、IPA(3×15kg)で抽出し、鹹水で洗浄し(5L)、真空下で蒸発させて、粗化合物1d(3.71kg)を得て、それを続くステップで直接使用した。

【0241】

ステップ3～4 1eおよび1fの合成

スキーム34A2

【化52】



10

【0242】

反応手順：

IPA(12L)を0℃に冷却し、温度を0～4℃に維持しながら、SOCl₂(5.46kg、45.9mol、1.5当量)を添加した。添加後に、IPA(24L)中の粗化合物1d(7.46kg、6kgの1a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RTに加温して4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。

20

【0243】

混合物を-5～0℃に冷却し、水(30L)でクエンチし、次に30%NaOH水性溶液を緩慢に添加して、pHを8.5～9に調節し、0～5℃で一晩攪拌した。HPLCは中間体が完全に消費されたことを示した。

【0244】

30%NaOH水性溶液を緩慢に添加して、0～10℃でpHを11～12に調節し、室温で30分間攪拌した。相分離、水層をIPA(10kg)で抽出し、合わせた有機相を鹹水(5L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥して、濾過した。次に、濾液を0～5℃に冷却した。4MHCl\IPA(8.0kg、151mol)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、MTBE(6L)で洗浄し、真空乾燥して、化合物1f(3.10kg、アッセイ98%、収率37%)を得た。

30

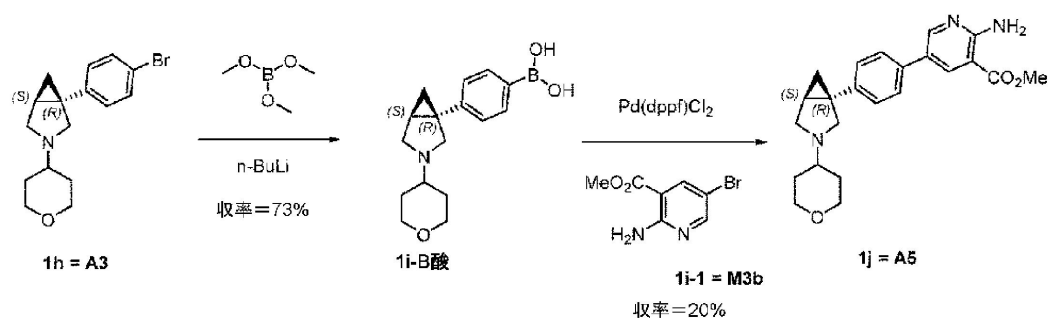
【0245】

代替実施例34B：

スキーム34Aの出発材料A5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34B)、次に上記の代替実施例34Aに示されるように使用してもよい：

40

【化 5 3】

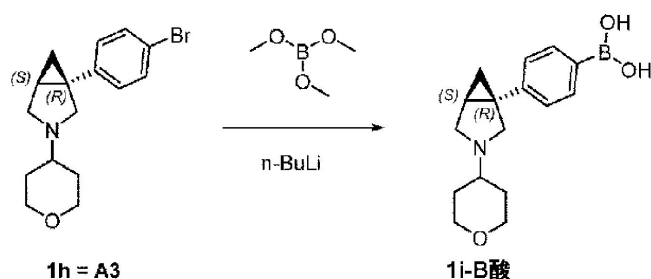


10

【 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 - アザピシクロ [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 時間撹拌した。無水THF (10.00 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 時間撹拌した。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 NH₄Cl 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 (18 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 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]フェニル]ボロン酸 (4.60 g、11.47 mmol、73.88% 収率、TFA 塩) を白色固体として得た。

30

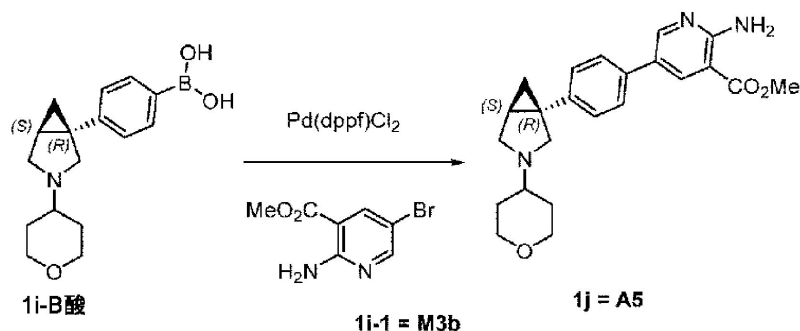
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.72 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H). ESI-MS 288 [M+H]⁺.

40

【 0 2 4 7】

50

【化 5 5】



10

ジオキサン (5 . 0 0 m L) および H_2O (1 . 0 0 m L) 中の [4 - [(1 R , 5 S) - 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 (5 0 0 . 0 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量、 T F A 塩) 、 メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボン酸塩 (4 3 3 . 2 2 m g 、 1 . 8 8 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (9 1 . 4 6 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l 、 0 . 1 0 当量) および K_2CO_3 (5 1 8 . 2 9 m g 、 3 . 7 5 m m o l 、 3 . 0 0 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 - [4 - [(1 R , 5 S) - 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 (1 0 0 . 0 0 m g 、 2 0 . 0 2 % 収率、 9 8 . 4 7 % HPLC 純度) を褐色固体として得た。

20

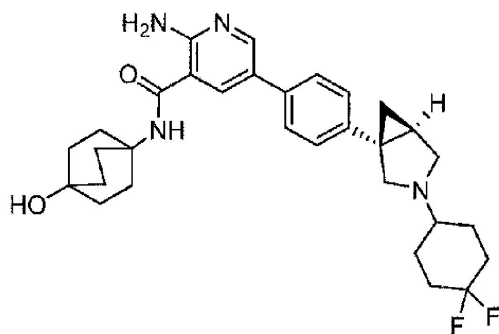
1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) : 8 . 4 9 (d , 1 H) , 8 . 3 5 (d , 1 H) , 7 . 4 6 (d , 2 H) , 7 . 2 4 (d , 2 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 4 7 - 3 . 4 1 (m , 3 H) , 3 . 1 9 (d , 1 H) , 2 . 6 5 (d , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 7 6 (m , 3 H) , 1 . 6 4 - 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 4 0 (m , 1 H) , 0 . 8 6 - 0 . 8 3 (m , 1 H) . ESI - MS 394 [M + H] $^+$.

30

【 0 2 4 8 】

実施例 35 : 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) ニコチンアミド

【化 5 6】



40

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 1 c) の代わりに 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 (中間体 35 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノ

50

ールの代わりに4-アミノピシクロ[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-アザピシクロ[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) 9.05(b s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.50(b s, 2H), 7.39(d, 2H), 4.83(b s, 1H), 4.08(dd, 1H), 3.80-3.25(m, 6H), 2.31-2.09(m, 4H), 2.09-1.99(m, 6H), 1.98-1.71(m, 4H), 1.70-1.56(m, 6H), 1.42-1.40(m, 1H), 1.10(t, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.62分間; ESI-MS 537[M+H]⁺.

【0249】

中間体35a: 2-アミノ-5-(4-(1S, 5R)-3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザピシクロ[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-アザピシクロ[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-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体35b)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-アザピシクロ[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 0.46分間; ESI-MS 414[M+H]⁺.

【0250】

中間体35b: メチル2-アミノ-5-(4-(1S, 5R)-3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザピシクロ[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-アザピシクロ[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)の代わりにメチル5-(4-(1S, 5R)-3-アザピシクロ[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)を使用し、およびジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-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-(4-(1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体14b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.73分間; ESI-MS 428[M+H]⁺.

【0251】

実施例36: 2-アミノ-N-(3-(ヒドロキシメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(4-(1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

10

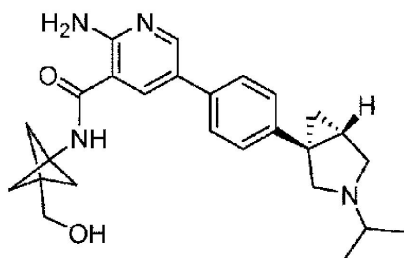
20

30

40

50

【化 5 7】



10

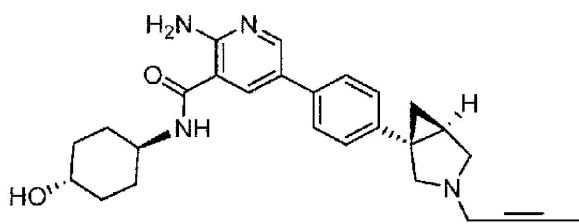
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりに (3 - アミノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) メタノール (中間体 16 a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 2) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 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 - アザピシクロ [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 - ブロモプロピル) モルホリンの代わりに 1 - ブロモブチ - 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 - アザピシクロ [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]⁺.

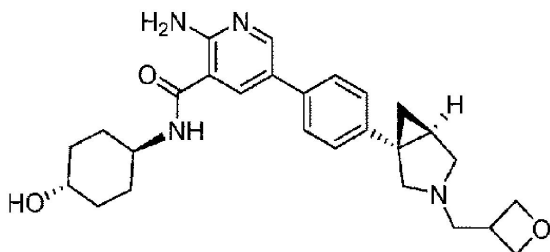
40

【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 - アザピシクロ [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

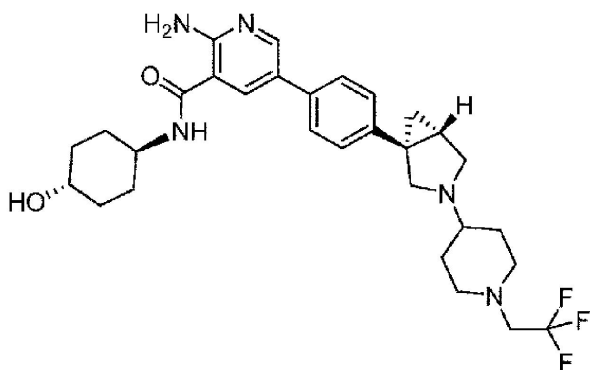
表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 3 - (ヨードメチル) オキセタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 6 0 で 6 0 分間撹拌した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 3 9 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (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 . 7 3 - 4 . 6 1 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (d , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 2 H) , 3 . 8 4 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 3 8 (m , 2 H) , 3 . 2 7 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 9 4 (d , 1 H) , 2 . 8 0 (s , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 6 (m , 5 H) , 1 . 5 4 - 1 . 1 4 (m , 6 H) , 0 . 7 6 (s , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 4 9 分間 ; ESI - MS 4 6 3 [M + H] $^+$.

20

【 0 2 5 4 】

実施例 3 9 : 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) ニコチンアミド

【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 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - オンを使用したこと以外は 2 - アミノ - N - ((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 (実施例 1) と類似様式で調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - 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 5 (bs , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 2 0 - 3 . 0 4 (m , 3 H) , 2 . 8 8 (d , 2 H) , 2 . 5 7 (d , 1 H) , 2 . 4 6 (dd , 1 H) , 2 . 4 1 - 2 . 2 9 (m , 2 H) , 2 . 1 5 (t , 1 H) , 1 . 9

40

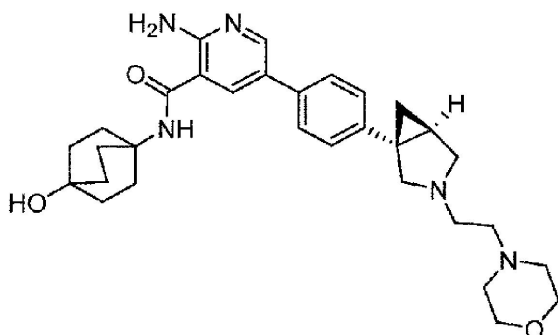
50

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 】



10

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ル) 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 HCl 塩 (中間体 4 0 a) を使用し、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、反応混合物は 6 0 で 3 時間撹拌した。1 H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) 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 . 6 5 - 3 . 4 9 (m , 4 H) , 3 . 0 8 (d , 1 H) , 2 . 6 1 (t , 2 H) , 2 . 5 9 - 2 . 3 9 (m , 9 H) , 2 . 1 5 - 1 . 9 8 (m , 6 H) , 1 . 8 5 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 7 0 - 1 . 5 4 (m , 6 H) , 1 . 3 1 (t , 1 H) , 0 . 7 5 (d d , 1 H) . (U P L C - M S) t_R 0 . 5 2 分間 ; E S I - M S 5 3 2 [M + H]⁺ .

20

30

【 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

40

表題化合物は、(1 S , 5 R) - t e r t - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1 r , 4 S) - 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 5 b) の代わりに (1 S , 5 R) - t e r t - 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 4 0 b) を使用したこと以外は、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ル) ニコチンアミド (中間体 5 a) 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 p r e p H P

50

LC (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】

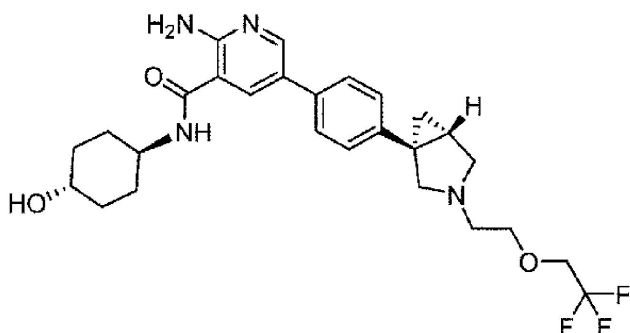
中間体 40b: (1S, 5R) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((4 - ヒドロキシピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)カルバモイル)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

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 - アザピシクロ[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 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸(中間体 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 - アミノピシクロ[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 - アザピシクロ[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]⁺.

【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 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド

【化 62】



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 - アザピシクロ[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。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 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). (UPLC-MS) t_R 0.60 分間;ESI-MS 519 [M+H]⁺.

【0259】

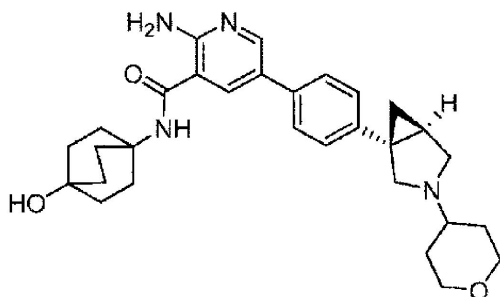
中間体 41a: 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチルトリフルオロメタンスルホネート

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

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63】



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), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 6H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H). (UPLC - MS) t_R 0.52 分間; ESI - MS 503 [M + H]⁺.

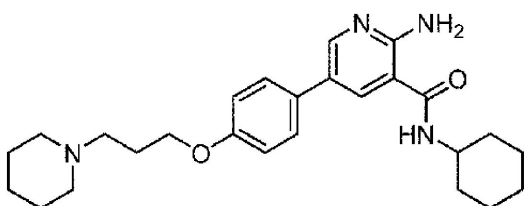
20

30

【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64】

40



2 ml の DMF / EtOH / 水 (2 : 1 : 1) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 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) フェノキシ) 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 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11 . 8 mg、0 . 017 mmol) を添加した。反応混合物を 80 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 1 a) 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 - d_6) 8 . 34 (d , 1 H) , 8 . 33 (d , 1 H) , 8 . 09 (d , 1 H) , 7 . 59 (d , 2 H) , 7 . 06 (s , 2 H) , 7 . 01 (d , 2 H) , 4 . 03 (t , 2 H) , 3 . 75 (s , 1 H) , 2 . 50 - 2 . 22 (m , 6 H) , 1 . 95 - 1 . 65 (m , 6 H) , 1 . 62 (d , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 48 (m , 4 H) , 1 . 46 - 1 . 34 (m , 6 H) , 1 . 32 - 1 . 15 (m , 1 H) . (HPLC - MS) t_R 1 . 46 分間 ; APCI - MS 437 . 3 [M + H] $^+$.

【 0262 】

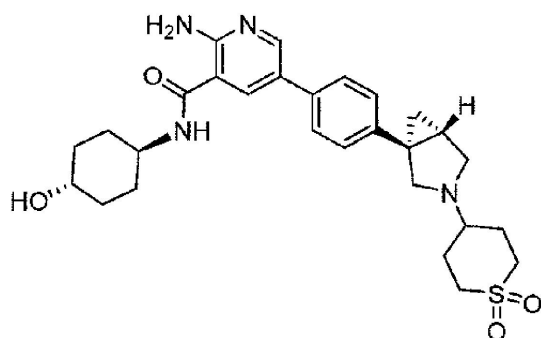
中間体 43a : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - シクロヘキシルニコチンアミド

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 - ブ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 1 b) 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] $^+$.

【 0263 】

実施例 44 : 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

【 化 65 】



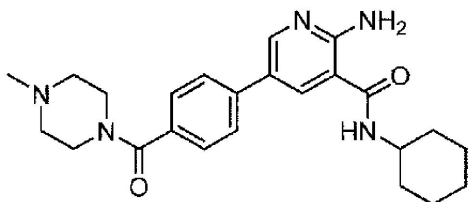
表題化合物は、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 (3 H) - オン 1 , 1 - 二酸化を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド (実施例 1) と類似様式で調製した。 1H NMR (400 MHz , DMSO - 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 . 58 (d , 1 H) , 3 . 82 - 3 . 65 (m , 1 H) , 3 . 48 - 3 . 35 (m , 2 H) , 3 . 19 - 2 . 91 (m , 5 H) , 2 . 62 - 2 . 5

1 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.45 - 1.19 (m, 6H), 0.81 (dd, 1H). (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)ニコチンアミド

【化66】



10

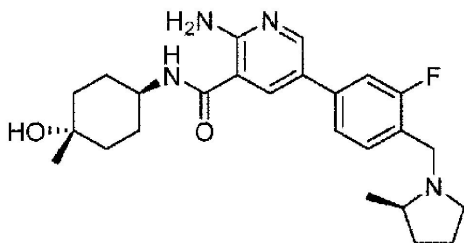
表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロボキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例 43)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (d, 2H),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

20

【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)ニコチンアミド

【化67】



40

マイクロ波バイアルに2-アミノ-5-ブromo-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、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-ジオキサザボロカン-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、prepHPLC(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 (2 mL) 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、112 mg、0.40 mmol)、(R)-(2)-メチルピロリジン(37.5 mg、0.44 mmol)、および酢酸(2.4 mg、0.040 mmol)の溶液を室温で2時間振盪し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(110 mg、0.52 mmol)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 $[M+H]^+$.

10

【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

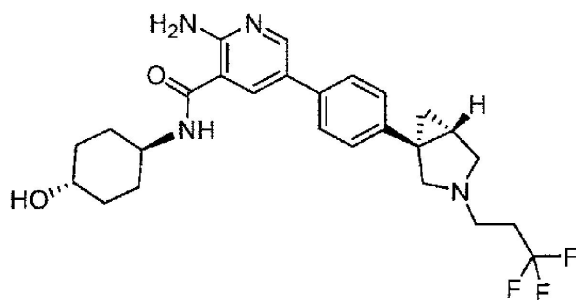
DMF (2 mL) 中の(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸(67 mg、0.40 mmol)およびN-メチルイミノ二酢酸(65 mg、0.44 mmol)の溶液を90℃で18時間攪拌した。反応混合物を冷却し、SPEカーボネートカートリッジを通して濾過し、アセトニトリルで3回の洗浄がそれに続いた。濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、これをさらに精製せずに使用した。ESI-MS 558 $[2M+H]^+$.

20

【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】



30

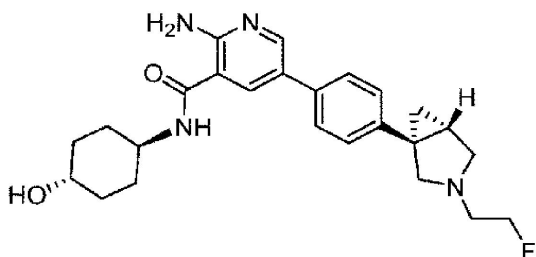
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに3,3,3-トリフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 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). (UPLC-MS) t_R 0.60分間;ESI-MS 489 $[M+H]^+$.

40

【0269】

50

実施例 48 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザピシクロ [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 69】



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 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 - アザピシクロ [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 時間撹拌した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。
1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 9.95 (bs , 1H) , 8.41 (s , 1H) , 8.32 (d , 1H) , 8.13 (d , 1H) , 7.70 - 7.57 (m , 2H) , 7.36 (bs , 2H) , 7.16 (s , 2H) , 4.80 - 4.62 (m , 2H) , 4.59 (d , 1H) , 4.08 (bs , 1H) , 3.77 - 3.52 (m , 4H) , 3.51 - 3.35 (m , 3H) , 2.24 (bs , 1H) , 1.87 (t , 4H) , 1.59 - 1.13 (m , 6H) . (UPLC - MS) t_R 0.46 分間 ; ESI - MS 439 [M + H]⁺ .

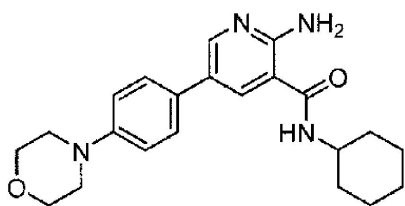
20

【0270】

実施例 49 : 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 70】

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, 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) プロボキシ) フェニル) ニコチンアミド (実施例 43) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 8.35 (d , 1H) , 8.34 (s , 1H) , 8.08 (d , 1H) , 7.55 (d , 2H) , 7.03 (d , 2H) , 7.03 (s , 2H) , 3.85 - 3.65 (m , 1H) , 3.77 (t , 4H) , 3.14 (t , 4H) , 1.90 - 1.80 (m , 2H) , 1.80 - 1.70 (m , 2H) , 1.80 (dd , 1H) , 1.38 - 1.20 (m , 4H) , 1.19 - 1.05 (m , 1H) . (HPLC - MS) t_R 1.60 分間 ; APCI - MS 381 [M + H]⁺ .

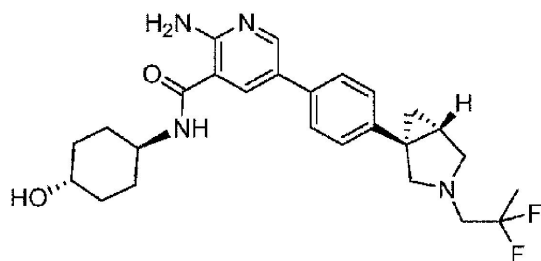
40

【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) ニコチンアミド

【化 7 1】



10

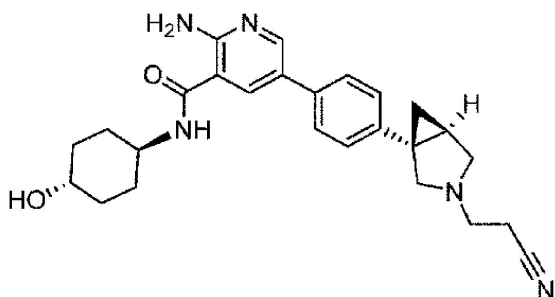
表題化合物は、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 2, 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は室温で 60 分間攪拌した。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 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]⁺ .

20

【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) ニコチンアミド

【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) ニコチンアミド (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。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 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

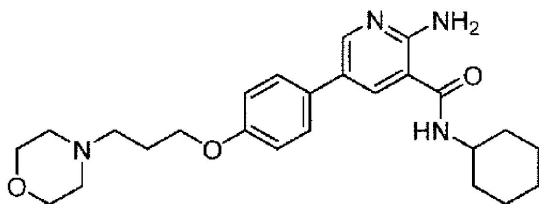
50

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)ニコチンアミド

【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)フェノキシ)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)フェノキシ)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)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

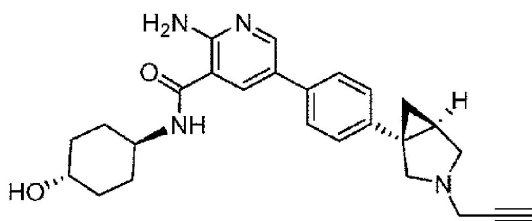
8.35(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.06(s, 2H), 7.01(d, 2H), 4.04(t, 2H), 3.82-3.68(m, 1H), 3.58(t, 4H), 2.50-2.22(m, 6H), 1.90-1.78(m, 4H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.63(dd, 1H), 1.38-1.20(m, 4H), 1.19-1.05(m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.40 分間; APCI-MS 439 $[M+H]^+$.

20

【0274】

実施例 53: 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-(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)ニコチンアミド

【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-((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(実施例5)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.73(d, 1H), 3.52-3.38(m, 2H), 3.21(d, 1H), 2.93(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.72(d, 1H), 2.40(s, 3H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.44-1.19(m, 5H), 0.80(dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49 分間; ESI-MS 431 $[M+H]^+$.

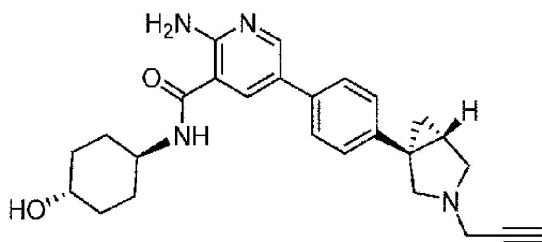
40

【0275】

実施例 54: 2-アミノ-N-((1*r*, 4*R*)-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) ニコチンアミド
【化 7 5】



10

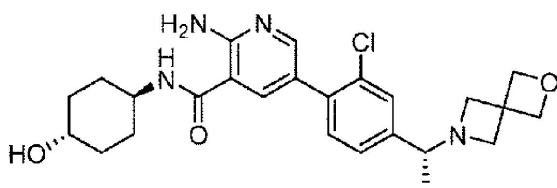
表題化合物は、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 3 - プロモプロブ - 1 - インを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.39 (d, 1H), 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) ニコチンアミド

【化 7 6】



30

表題化合物は、(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 3 b) の代わりに (R) - 6 - (1 - (4 - プロモ - 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 55 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 - ((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) 8.17 (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 55 a: (R) - 6 - (1 - (4 - プロモ - 3 - クロロフェニル) エチル) - 2 -

50

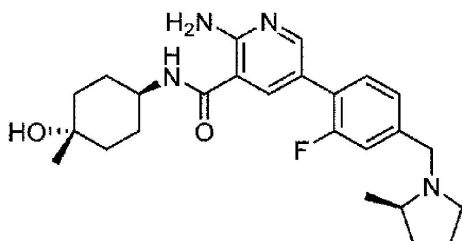
オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン

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 3 b) 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 - ((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 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 46 a) 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 56 a) 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 - ((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 (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] ⁺ .

【 0279 】

中間体 56 a : (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

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 46 b) 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 56 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 46 a) と類似様式で調製した。ESI - MS 349 [M + H] ⁺ .

【 0280 】

中間体 56 b : 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 46 b) と類似様式で調製した。ESI - MS 576 [2 M + H₂O + H] ⁺ .

【 0281 】

実施例 57 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキ

10

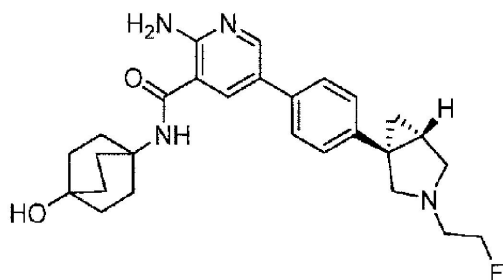
20

30

40

50

シビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド
【化78】



10

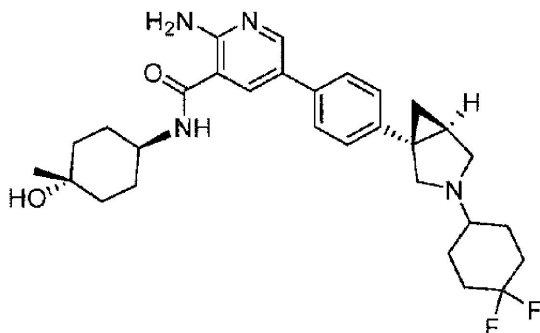
表題化合物は、5-(4-((1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体1a)の代わりに5-(4-((1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミドHCl塩(中間体34a)を使用し、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに1-プロモ-2-フルオロエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 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。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.00(bs, 1H), 8.38(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.08(s, 2H), 4.83(td, 2H), 4.74(bs, 1H), 4.08(bs, 1H), 3.89-3.57(m, 4H), 3.18(d, 1H), 2.24(bs, 1H), 2.13-1.97(m, 6H), 1.74-1.53(m, 6H), 1.48(bs, 1H), 1.17(bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.53分間; ESI-MS 465 [M+H]⁺。

20

30

【0282】

実施例58: 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-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド
【化79】



40

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)

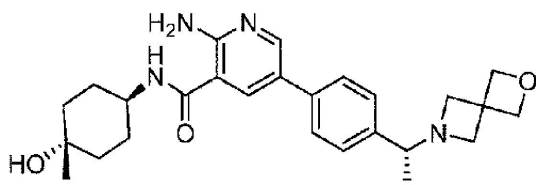
50

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prepHPLC(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】



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, 15H), 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]⁺.

【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romo-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romo-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]⁺.

【 0 2 8 5 】

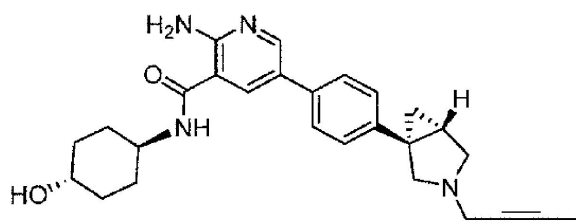
中間体 5 9 b : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

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 - ブロモ - 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 (中間体 3 c) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 6 8 分間 ; E S I - M S 3 2 8 / 3 3 0 [M + H] ^ + .

【 0 2 8 6 】

実施例 6 0 : 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) ニコチンアミド

【 化 8 1 】

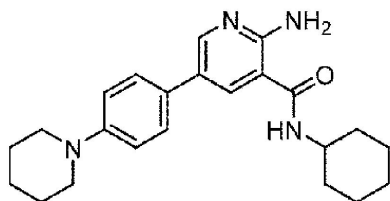


表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 1 - ブロモブチ - 2 - インを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製した。 1H NMR (4 0 0 M H z , D M S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

【 0 2 8 7 】

実施例 6 1 : 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) ニコチンアミド

【 化 8 2 】



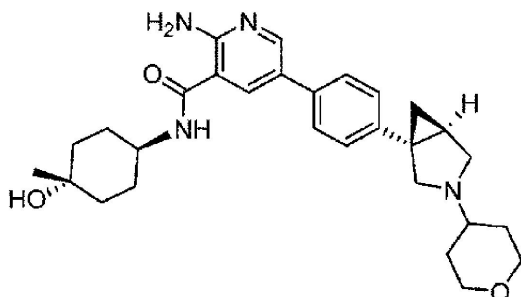
表題化合物は、1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチンアミド (実施例 4 3) と類似様式で調製した。 1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 3 3 (d , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (d , 1 H) , 7 . 5 1 (

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 - 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 83】



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 - 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 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 prepHPLC (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]⁺.

【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) ニコチンアミド

10

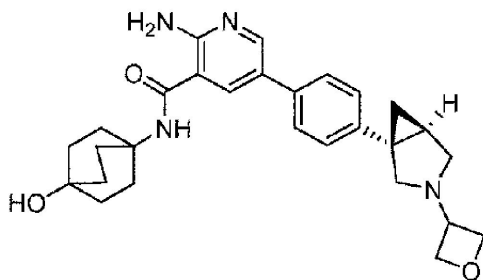
20

30

40

50

【化 8 4】



10

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ル) ニコチンアミド (中間体 1 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 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 - オンの代わりにオキセタン - 3 - オ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 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 (実施例 1) と類似様式で調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8 . 34 (d , 1 H) , 7 . 98 (d , 1 H) , 7 . 80 (s , 1 H) , 7 . 57 (d , 2 H) , 7 . 22 (d , 2 H) , 6 . 92 (s , 2 H) , 4 . 61 - 4 . 56 (m , 2 H) , 4 . 52 - 4 . 48 (m , 2 H) , 4 . 32 (s , 1 H) , 3 . 80 - 3 . 74 (m , 1 H) , 3 . 03 (d , 1 H) , 2 . 57 - 2 . 51 (m , 3 H) , 2 . 14 - 1 . 98 (m , 6 H) , 1 . 88 - 1 . 85 (m , 1 H) , 1 . 71 - 1 . 55 (m , 6 H) , 1 . 45 - 1 . 35 (m , 1 H) , 0 . 83 - 0 . 80 (m , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 51 分間 ; ESI - MS 475 [M + H]⁺ .

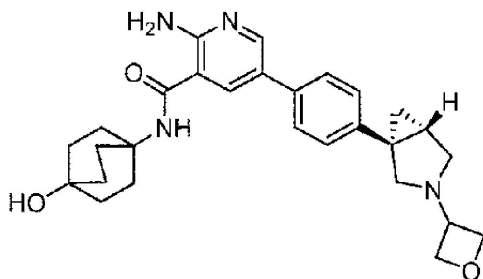
20

【 0 2 9 0 】

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 - ((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) ニコチンアミド

30

【化 8 5】



40

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ル) 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 HCl 塩 (中間体 34 a) を使用し、1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - オンの代わりにオキセタン - 3 - オ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 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)

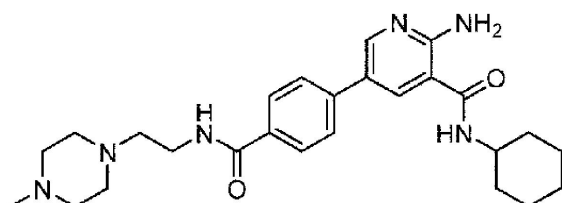
50

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- d_6) 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-(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)ニコチンアミド

【化86】



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)エタン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- d_6)

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] $^+$.

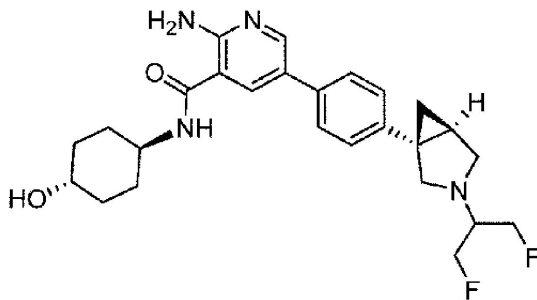
【0292】

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

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)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)プロボキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。粗生成物を2-プロパノールで摩砕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 Na_2CO_3 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】

実施例 66 : 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。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d 6) 8 . 3 9 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , 1 H) , 8 . 1 2 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 7 . 2 4 (d , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 6 8 (t , 2 H) , 4 . 5 7 (dd , 3 H) , 3 . 8 1 - 3 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 0 8 (d , 1 H) , 2 . 9 3 (d , 1 H) , 2 . 8 3 (dd , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 7 6 (m , 5 H) , 1 . 5 3 - 1 . 1 6 (m , 6 H) , 0 . 7 8 (dd , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 6 8 分間 ; ESI - MS 471 [M + H]⁺ .

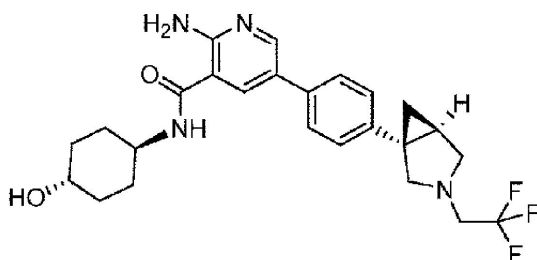
20

【 0 2 9 4 】

実施例 67 : 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。1 H NMR (400 MHz , DMSO - d 6) 8 . 4 6 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 8 . 1 8 (bs , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 7 . 2 9 (bs , 1 H) , 7 . 2 3 (d , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 5 4 (m , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 2 4 (m , 5 H) , 3 . 1 1 (d , 1 H) , 2 . 9 2 (d , 1 H) , 2 . 8 6 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 7 7 (m , 5 H) , 1 . 2 9 - 1 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 4 2 - 1 . 1 8 (m , 4 H) , 1 . 1 4 (

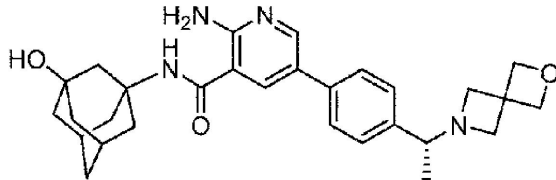
50

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) ニコチンアミド

【 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) ニコチンアミド (実施例 3) と類似様式で調製した。1 H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 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 - ブロモ - 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 (中間体 3 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチンアミド (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 - ブロモ - N - ((1 r , 3 r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチンアミド

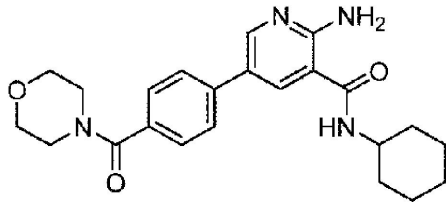
40

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 - ブロモ - 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 (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) ニコチンアミド

【化 9 0】

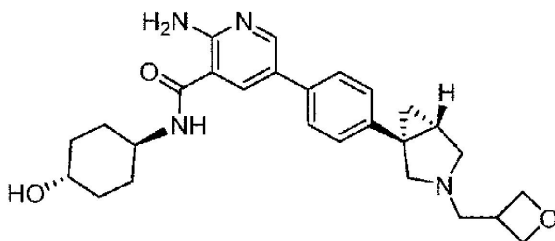


表題化合物は、1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロボキシ) フェニル) ニコチンアミド (実施例 4 3) と類似様式で調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 4 7 (d , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 7 . 7 8 (d , 2 H) , 7 . 5 1 (d , 2 H) , 7 . 4 9 (s , 2 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 5 0 (m , 8 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 3 5 - 1 . 2 9 (m , 4 H) , 1 . 2 8 - 1 . 0 5 (m , 1 H) . (HPLC - MS) t_R 1 . 5 1 分間 ; APC I - MS 4 0 9 [$M + H$] $^+$.

【 0 2 9 9 】

実施例 7 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 - (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

【化 9 1】



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 7 0 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 6) と類似様式で調製し、反応混合物は 6 0 で 3 時間攪拌した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (d , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 2 H) , 7 . 2 1 (d , 2 H) , 7 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 6 6 (d t , 2 H) , 4 . 5 8 (d , 1 H) , 4 . 2 8 (t , 2 H) , 3 . 9 0 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 2 5 (d d , 1 H) , 3 . 1 9 - 3 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 9 7 (d , 1 H) , 2 . 7 9 (d , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 1 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 1 . 7 5 (m , 5 H) , 1 . 4 8 - 1 . 1 3 (m , 5 H) , 0 . 7 5 (d d , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 4 6 分間 ; ESI - MS 4 6 3 [$M + H$] $^+$.

【 0 3 0 0 】

中間体 7 0 a : 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

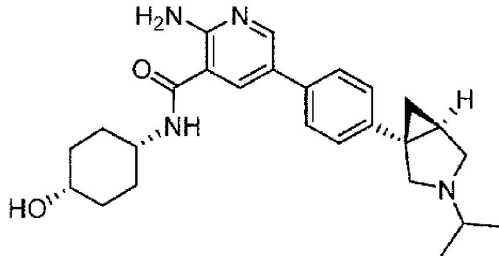
表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オールの代わりにオキセタン - 3 -

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 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。

【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)ニコチンアミド

【化92】



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)ニコチン酸 (中間体 1 c) 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 (中間体 71 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シス - 4 - アミノシクロヘキサ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 1 b) と類似様式で調製した。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) 8.49 - 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

30

【0302】

中間体 71 a: 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

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 1 d) 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)ニコチン酸塩 (中間体 71 b) 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 1 c) と類似様式で調製した。(UPLC - MS) t_R 0.40 分間; ESI - MS 338 [M + H]⁺.

40

【0303】

中間体 71 b: 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)ニコチン酸塩

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)ニコチン酸

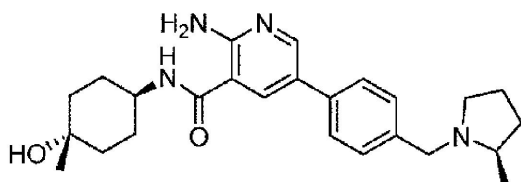
50

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】



10

アセトニトリル（2 mL）中の（4-（ブロモメチル）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 K_2CO_3 （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時間撹拌した。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-ブromo-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、150 mg、0.283 mmol）の添加がそれに続いた。次に $PdCl_2(dppf)$ （10.37 mg、0.014 mmol）を添加し、反応混合物を90℃で60分間撹拌した。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 $NaHCO_3$ 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、 $MgSO_4$ 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prepHPLC（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- d_6 ） δ 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 $[M+H]^+$ 。

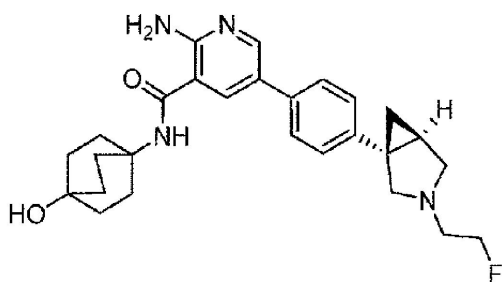
20

30

【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】



40

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

50

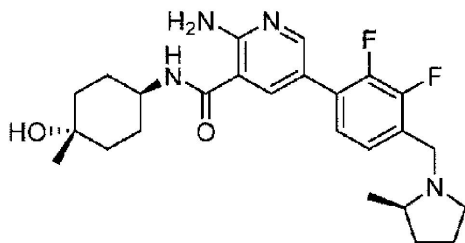
ン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (中間体 5 a) の代わりに 5 - (4 - ((1 S , 5 R) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド HCl 塩 (中間体 4 0 a) を使用し、 4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに 1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを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 - アザピシクロ [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、反応混合物は 6 0 で 3 時間撹拌した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - 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) . (UPLC - MS) t_R 0 . 5 1 分間 ; ESI - MS 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 -

【 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 4 6 a) 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 7 4 a) 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 - ((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 (実施例 4 6) と類似様式で調製した。 (UPLC - MS) t_R 0 . 7 6 分間 ; ESI - MS 4 5 9 [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 4 6 b) 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 7 4 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。 ESI - MS 3 6 7 [M + H] $^+$.

【 0 3 0 8 】

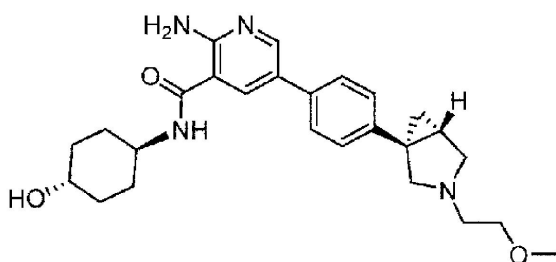
中間体 7 4 b : 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (6 - メチル - 4 , 8 - ジオキソ - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル) ベンズアルデヒド

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。ESI - MS 595 [2 M + H] ⁺ .

【 0 3 0 9 】

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) ニコチンアミド

【 化 9 6 】

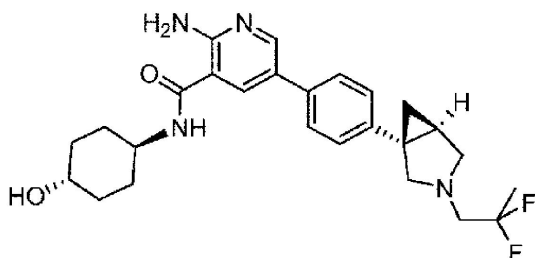


表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は、60 で3時間攪拌した。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。1H NMR (400 MHz , DMSO - 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) . (UPLC - MS) t_R 0 . 4 8 分間 ; ESI - MS 451 [M + H] ⁺ .

【 0 3 1 0 】

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) ニコチンアミド

【 化 9 7 】



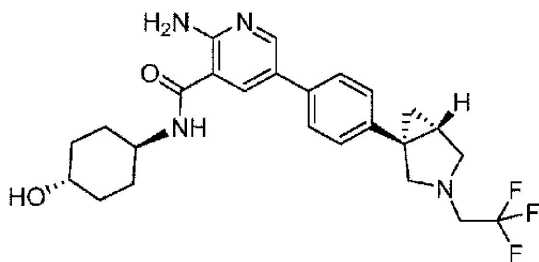
表題化合物は、4 - (3 - ブロモプロピル) モルホリンの代わりに 2 , 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4

- ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ [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 - d₆) 8 . 39 (d , 1 H) , 8 . 33 (d , 1 H) , 8 . 14 (d , 1 H) , 7 . 60 (d , 2 H) , 7 . 32 - 7 . 09 (m , 4 H) , 4 . 59 (b s , 1 H) , 3 . 74 (b s , 1 H) , 3 . 11 (d , 1 H) , 2 . 98 - 2 . 63 (m , 5 H) , 1 . 89 - 1 . 83 (m , 5 H) , 1 . 63 (t , 3 H) , 1 . 42 - 1 . 25 (m , 6 H) , 0 . 81 (b s , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 82 分間 ; ESI - MS 471 [M + H]⁺ .

【 0311 】

実施例 77 : 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 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【 化 98 】

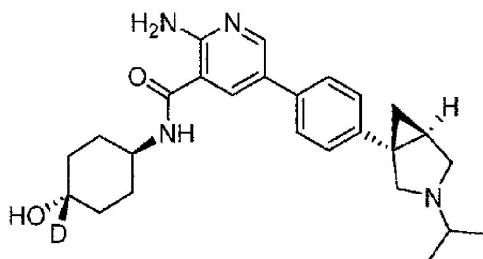


表題化合物は、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は、60 で 1 時間攪拌した。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8 . 39 (d , 1 H) , 8 . 32 (d , 1 H) , 8 . 13 (d , 1 H) , 7 . 60 (d , 2 H) , 7 . 24 (d , 2 H) , 7 . 16 (s , 2 H) , 4 . 58 (s , 1 H) , 3 . 73 (d t , 1 H) , 3 . 41 (m , 4 H) , 3 . 13 (d , 1 H) , 2 . 93 (d , 1 H) , 2 . 84 (d d , 1 H) , 1 . 92 - 1 . 77 (m , 5 H) , 1 . 51 - 1 . 15 (m , 5 H) , 0 . 84 (d d , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 1 . 03 分間 ; ESI - MS 475 [M + H]⁺ .

【 0312 】

実施例 78 : 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 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【 化 99 】



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 - (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(中間体71a)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78a)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prepHPLC(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) 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.56(s, 1H), 3.73(dt, 1H), 3.37(s, 1H), 3.06(d, 1H), 2.57(d, 1H), 2.49 - 2.41(m, 2H), 1.93 - 1.73(m, 5H), 1.31(m, 5H), 1.04(dd, 6H), 0.74(dd, 1H). (UPLC - MS) t_R 0.50分間; ESI - MS 436 [M + H]⁺.

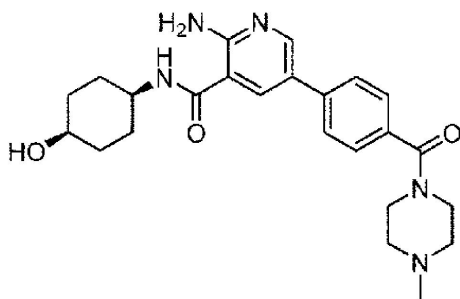
【0313】

中間体78a: 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 - オキシシクロヘキシル) - 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。

【0314】

実施例79: 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)ニコチンアミドTFA塩【化100】



表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - シクロヘキシルニコチンアミド(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ル)ニコチンアミド(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 - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)フェニル)ニコチンアミド(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(

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romo-N-((1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

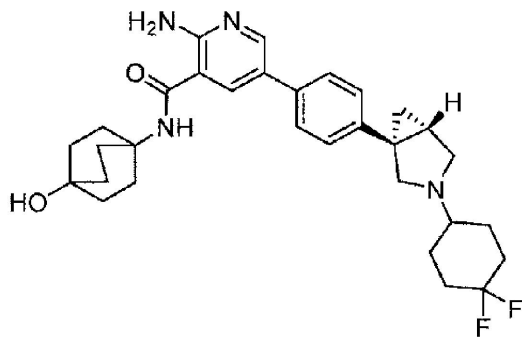
表題化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-5-ブromo-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体 3c)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.53 分間; ESI-MS 314 / 316 [M+H]⁺.

10

【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ル)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 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-(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) 8.32 (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

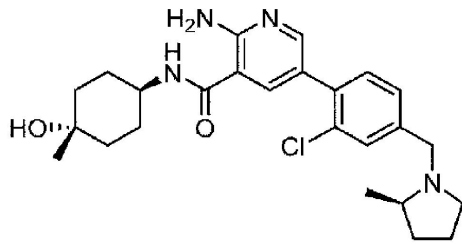
40

【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

50

クロヘキシル)ニコチンアミド T F A 塩
【化 1 0 2】



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

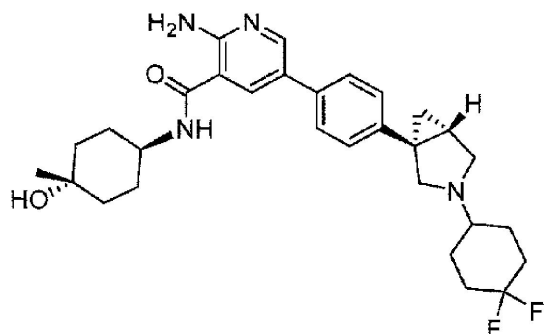
表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-クロロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 313/315 $[M+H_2O+H]^+$.

【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

【化 1 0 3】



10

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 - アザピシクロ [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 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 8 2 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 - 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 - アザピシクロ [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 prep HPLC によって精製し (方法 1 a) 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 , 1 H) , 8 . 26 (d , 1 H) , 8 . 09 (d , 1 H) , 7 . 57 (d , 2 H) , 7 . 23 (d , 2 H) , 7 . 08 (s , 2 H) , 4 . 33 (s , 1 H) , 3 . 81 (bs , 1 H) , 3 . 39 (d , 2 H) , 2 . 62 - 2 . 56 (m , 2 H) , 2 . 00 (bs , 2 H) , 1 . 88 - 1 . 76 (m , 8 H) , 1 . 67 - 1 . 53 (m , 4 H) , 1 . 50 - 1 . 43 (m , 4 H) , 1 . 30 (t , 1 H) , 1 . 17 (s , 3 H) , 0 . 76 (bs , 1 H) . (UPLC - MS) t_R 0 . 61 分間 ; ESI - MS 525 [M + H]⁺ .

20

30

【 0 3 2 1】

中間体 8 2 a : 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 - アザピシクロ [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 - アザピシクロ [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 R , 5 S) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 (中間体 8 2 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 - アザピシクロ [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。(UPLC - MS) t_R 0 . 46 分間 ; ESI - MS 414 [M + H]⁺ .

40

【 0 3 2 2】

中間体 8 2 b : メチル 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 - アザピシクロ [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、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ール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 - アザピシクロ [3 . 1 .

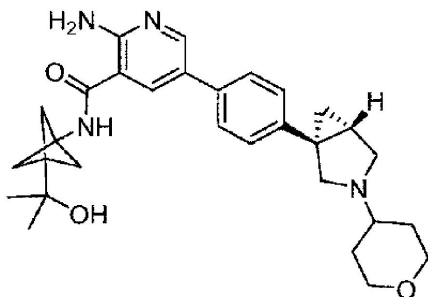
50

0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(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)ピシクロ[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-アザピシクロ[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-アザピシクロ[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-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザピシクロ[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2-(3-アミノピシクロ[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-アザピシクロ[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

30

【0324】

中間体83a:2-(3-アミノピシクロ[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)ピシクロ[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).

40

【0325】

中間体83b:tert-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピシクロ[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)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸塩(679mg、2.81mmol)の溶液に、T

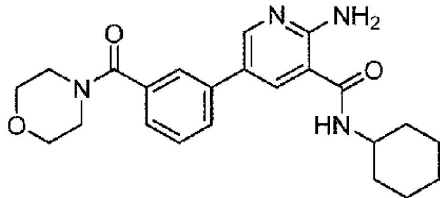
50

H F (4 . 1 3 m L 、 1 2 . 4 m m o l) 中の 3 M メチル臭化マグネシウムをアルゴン雰囲気下 - 7 8 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 m L の M e O H 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 2 a) によって精製して、表題化合物を得た。 (U P L C - M S) t_R 0 . 2 2 分間 ; E S I - M S 1 4 2 [M + H] $^+$ は、イオン化条件下における B O C 基の損失を示す。

【 0 3 2 6 】

実施例 8 4 : 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

【 化 1 0 5 】

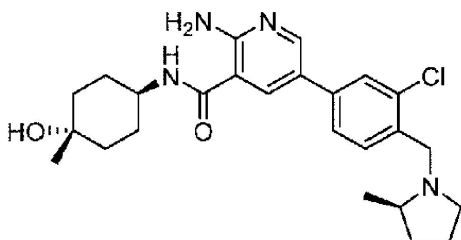


表題化合物は、1 - (3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル) ピペリジンの代わりに 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ニコチンアミド (実施例 4 3) と類似様式で調製した。1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (t , 1 H) , 7 . 3 4 (d , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 2 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 5 0 (m , 8 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 1 . 5 5 (m , 1 H) , 1 . 3 5 - 1 . 2 9 (m , 4 H) , 1 . 2 8 - 1 . 0 5 (m , 1 H) . (H P L C - M S) t_R 1 . 5 2 分間 ; A P C I - M S 4 0 9 [M + H] $^+$.

【 0 3 2 7 】

実施例 8 5 : 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) ニコチンアミド

【 化 1 0 6 】



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 4 6 a) 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 - ジオキサザボロカン - 4 , 8 - ジオン (中間体 8 5 a) 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 - ((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 (実

10

20

30

40

50

施例 46) と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t_R 0.79 分間; ESI-MS 457/459 [M+H]⁺.

【0328】

中間体 85a: (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 46b)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 85b)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]⁺.

【0329】

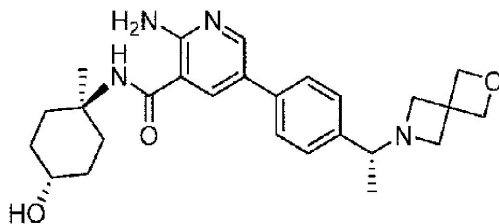
中間体 85b: 2-クロロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

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 46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 591 [2M+H]⁺.

【0330】

実施例 86: 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-1-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化107】



ジオキサン(3 mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-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(中間体 86a、100 mg、0.152 mmol)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 86b、100 mg、0.152 mmol)、PdCl₂(dppf)(5.57 mg、7.62 μmol)、および2 N水性NaOH(0.152 mL、0.305 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80度2時間攪拌し、次にEtOAcおよび水で希釈した。EtOAcで2回の抽出後、合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水性溶液および鹹水でそれぞれ洗浄した。MgSO₄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 2b)によって精製して、表題化合物を得た。1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.37(s, 1H), 8.05(bs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(bs, 2H), 7.38(bs, 2H), 6.92(bs, 2H), 4.62(s, 4H), 4.47(s, 1H), 3.48-3.42(m, 1H), 3.40-3.35(m, 4H), 3.27-3.20(m, 2H), 3.15(bs, 1H), 1.60(m, 2H), 1.65-1.16(m, 13H)。(UPLC-MS) t_R 0.52 分間; ESI-MS 451 [M+H]⁺.

【 0 3 3 1 】

中間体 8 6 a : 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 .

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 - ブロモ - 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 (中間体 3 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 3 2 8 / 3 3 0 [M + H] ^ + .

【 0 3 3 2 】

中間体 8 6 b : (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

10

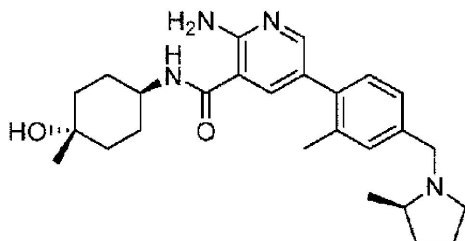
表題化合物は、1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 b) の代わりに (R) - 6 - (1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (中間体 3 b) を使用したこと以外は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 7 0 分間 ; E S I - M S 3 3 0 [M + H] ^ + .

【 0 3 3 3 】

実施例 8 7 : 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) ニコチンアミド

20

【 化 1 0 8 】



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 4 6 a) 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 8 7 a) 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 - ((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 (実施例 4 6) と類似様式で調製した。 (U P L C - M S) t_R 0 . 6 5 分間 ; E S I - M S 4 3 7 [M + H] ^ + .

40

【 0 3 3 4 】

中間体 8 7 a : (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 4 6 b) 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 8 7 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

50

調製した。ESI-MS 345 [M+H]⁺。

【0335】

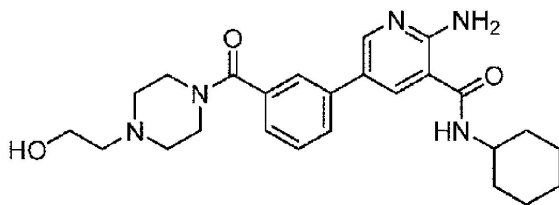
中間体 87b：3-メチル-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

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。ESI-MS 568 [2M+H₂O+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)ニコチンアミド

【化109】



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)ニコチンアミド(実施例 43)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.44 (t, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 6H), 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 1.31 分間; APCI-MS 452 [M+H]⁺。

【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-(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-(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。

【0338】

図 3 は、遊離形態修飾 H_A の XRPD ダイアグラムを示す。

【0339】

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）：

【 0 3 4 0 】

【表 1】

表 A:

角度	相対強度
15.5	100.0%
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%
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%

10

20

【 0 3 4 1 】

30

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。

【 0 3 4 2 】

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。

【 0 3 4 3 】

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。

【 0 3 4 4 】

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）

40

【 0 3 4 5 】

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 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 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）：

【 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 1 0 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（ c m ⁻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 N ₂ 雰囲気 に 2 5 で 6 時間曝露した。得られた固

50

体を N_2 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)ニコチン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)ニコチン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)ニコチン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)ニコチンアミド遊離形態に、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って分離し、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)ニコチン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

30

【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】

40

50

【表 3】

表 C:

角度	相対強度	
15.6	100.0%	
18.0	91.6%	
14.2	89.4%	
16.2	65.0%	
7.0	65.1%	10
25.1	55.9%	
19.2	56.0%	
14.7	38.6%	
18.2	37.3%	
14.9	33.9%	
22.2	31.4%	
18.7	30.5%	
19.4	29.4%	
20.2	28.5%	
21.0	28.3%	20
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(c m⁻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）：500 mg 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）ニコチンアミドフマル酸塩修飾 H_A を10 mL のエタノールに25 で添加し、透明溶液を形成した。次に3 mL 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 で一晩乾燥させた。380 mg 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）ニコチンアミドを白色固体として得た。非晶質形態は、2 K / 分の加熱速度、1 K 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。

10

【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）ニコチンアミド フマル酸塩修飾 H_A を DSC によって、10 K / 分で150 に加熱し、次に20 K / 分で-20 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）ニコチン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、10 K / 分の加熱速度で DSC 分析した場合、約78 でガラス転移を示す。

20

【0368】

H) リン酸塩：3.01 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に30 mL のアセトン：水（75：25、v / v）を添加した。得られた混合物を50 で0.5時間攪拌し、透明溶液を得た。溶液に、10 mL のアセトン：水（95：5、v / v）中の695.2 mg の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、24時間攪拌を続けた。1.5 mL の水を懸濁液に添加する。混合物を50 で12時間攪拌し続け、25 に緩慢に冷却した。固体を吸引濾過によって分離し、10 mL のアセトン：水（90：10、v / v）で1回洗浄し、周囲環境（約25、50% RH）に一晩曝露した。2.7 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）ニコチンアミドリッ酸塩を白色固体として得た。

30

40

【0369】

図17は、リン酸塩のXRPD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）：

【0371】

【表 4】

表 D:

角度	相対強度	
21.7	100.0%	
20.7	84.7%	
16.2	78.4%	
22.7	69.9%	
11.9	69.5%	
14.7	56.9%	10
19.2	55.2%	
16.3	50.9%	
20.4	48.0%	
18.4	40.3%	
19.5	36.5%	
17.3	36.5%	
12.4	35.3%	
15.8	31.6%	
18.5	27.9%	20
25.2	23.9%	
24.3	21.7%	
24.9	21.0%	
23.6	20.1%	
23.3	19.5%	
27.6	15.4%	
13.5	15.2%	
6.8	15.0%	
29.6	13.1%	30
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 修飾 H _A		フマル酸塩 修飾 H _A	
	溶解度 (mg/mL)	pH	溶解度 (mg/mL)	pH
溶解度(25℃、24 時間平衡化、目標濃度= 2mg / mL)				
媒体/測定された 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

【 0 3 7 4 】

【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

【 0 3 7 5 】

【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

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

30

【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って得られ得る。

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、XRPD、TGA、DSC、FT-IR、およびDVSデータは、以下の方法を用いて得られている：

【0381】

a) TGA法

装置：TA Discovery, TA Discovery, New Castle, 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) D S C 法

装置：T A D i s c o v e r y

温度範囲：30～250または300

走査速度：10 /分

窒素流速：50 mL /分

サンプル質量：約2 mg

【0383】

c) X R P D 法：全てのX R P D ダイアグラムは反射モードで得た。

【0384】

(i) X R P D 法 1 (図 3、11、17)

装置：B r u k e r D 8 A d v a n c e (B r u k e r , B r u c h s a l , G e r m a n y))

検出器：L Y N X E Y E (1 D モード)、開放角：1.996°

照射：C u K (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 k V、40 m A

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】

(i i) X R P D 法 2 (図 7)

装置：B r u k e r D 8 A d v a n c e

検出器：L Y N X E Y E (1 D モード)、開放角：1.996°

照射：C u K (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 k V、40 m A

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】

X R P D 法 3 (図 18、19)

装置：C r y o - R H チャンバー装着 B r u k e r D 8 A d v a n c e X R P D (B r u k e r , B r u c h s a l , G e r m a n y)

検出器：V A N T E C - 1 (1 D 検出器)

照射：C u K (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 k V、40 m A

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：V 12、飛散防止スリット：10.0 mm、検出スリット：1

7.43 mm、

10

20

30

40

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)、ALK2FOP変異体(aa172-499R206H)、ALK3(aa198-525)、ALK5(aa162-503)、およびALK6(aa168-495)のGSD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ADPGloキナーゼ活性アッセイ)を用いた生体外酵素阻害-「ADPGloアッセイ」

野生型ALK2(aa172-499)およびALK3(aa198-525)について、ADP-Glo(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ター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中において、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-Glo(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-Glo(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)。ルミネセンスシグナルは、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

【表 1 0】

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

【 0 3 9 4】

【表 1 1】

5	0.007	1.100	35	0.017	0.903
6	0.018	0.940	36	0.016	1.450
7	0.012	0.875	37	0.008	0.960
8	0.013	1.900	38	0.007	1.300
9	0.011	1.600	39	0.013	0.830
10	0.011	1.400	40	0.032	0.995
11	0.009	1.100	41	0.019	1.800
12	0.014	3.100	42	0.026	1.300
13	0.008	1.400	43	0.031	2.350
14	0.018	4.100	44	0.018	0.430
15	0.029	0.967	45	0.020	1.600
16	0.012	1.400	46	0.024	14.600
17	0.012	2.000	47	0.021	1.300
18	0.014	2.300	48	0.008	0.970
19	0.012	1.800	49	0.027	1.600
20	0.007	1.350	50	0.011	2.400
21	0.006	0.260	51	0.016	0.780
22	0.009	1.500	52	0.067	2.800
23	0.009	1.600	53	0.013	1.200
24	0.011	6.475	54	0.011	0.920
25	0.009	1.300	55	0.022	2.440
26	0.018	1.700	56	0.028	9.900
27	0.010	1.300	57	0.038	1.185
28	0.011	0.530	58	0.025	3.725
29	0.022	2.500	59	0.024	2.700
30	0.007	0.500	60	0.011	0.990
31	0.013	1.200	61	0.043	2.100
32	0.022	12.700	62	0.024	4.500
33	0.010	2.400	63	0.091	1.800
34	0.018	0.914	64	0.110	2.200

【 0 3 9 5】

【表 1 2】

65	0.082	2.400	77	0.028	3.300
66	0.015	1.200	78	0.037	8.300
67	0.022	1.900	79	0.086	6.500
68	0.034	8.000	80	0.058	1.800
69	0.041	3.100	81	0.150	15.100
70	0.020	2.850	82	0.082	9.500
71	0.022	2.900	83	0.100	15.100
72	0.046	9.900	84	2.400	21.900
73	0.075	1.900	85	0.190	15.100
74	0.064	13.200	86	0.110	8.200
75	0.011	1.800	87	0.880	15.100
76	0.034	3.200	88	0.990	22.800

10

【0396】

20

実施例 91：生化学的ペプチドリソ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 - 499 R206H)、ALK1 (aa166 - 493)、ALK5 (aa162 - 503)、および ALK6 (aa168 - 495) について、基質ペプチドのリソ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ソ酸化される。リソ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、ひいては非リソ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、リソ酸化および非リソ酸化ペプチドは、電界中で異なる速度で移動する。

30

【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】

40

アッセイは、384ウェルの低容量マイクロタイターアッセイプレート内で、9 μ l 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 μ m の蛍光標識基材ペプチド 5-Fluo-Ahx-KKYQAEEEN-T-YDEYENKK-amid (DMSO 中の10 mM 原液) と共に、50 mM Hepes pH 7.5、0.02% ツイン 20、0.02% BSA、1 mM DTT、10 μ m 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 μ m 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 μ l の STOP 緩衝液 (100 mM HEPES pH 7.5, 5

50

% DMSO、0.1% Caliperコーティング試薬、10mM EDTA、および0.015% Brij 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 [μmolL ⁻¹])	ALK2 FOP EPK (IC ₅₀ [μmolL ⁻¹])	ALK1 EPK (IC ₅₀ [μmolL ⁻¹])	ALK5 EPK (IC ₅₀ [μmolL ⁻¹])	ALK6 EPK (IC ₅₀ [μmolL ⁻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】

【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

【 0 4 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

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

【 0 4 0 4 】

50

【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-bl-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、プラストサイジンおよび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。プラストサイジンおよび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(登録商標)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。

【 0 4 0 9 】

【 表 1 7 】

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

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 18】

52	0.340
53	0.050
54	0.395
55	0.543
56	0.285
57	0.144
58	0.143
59	0.405
60	0.084
61	2.300
62	0.134
63	0.390
64	0.380
65	0.415
66	0.910
67	1.165
68	0.950
69	1.105
70	0.513

71	0.086
72	0.190
73	0.130
74	0.550
75	0.330
76	2.300
77	1.300
78	0.220
79	2.700
80	0.058
81	1.250
82	0.056
83	0.360
84	9.500
85	0.860
86	1.080
87	3.550
88	9.300

10

20

【0411】

30

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floxed停止カセットを有する、誘導性Alk2（R
206H）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。

40

【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CreER-loxP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-C
reERT2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（im.）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

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); Rosa26-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(sc.)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(プラーク形成単位)/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-ヒドロキシピシクロ[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-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-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: 16μm、積分時間: 250ms、中解像度、55E(kVp)、145μA、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 μ CT40装置を用いた高分解能 μ CT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 μ m、積分時間：250ms、中解像度、55E（kVp）、145 μ A、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、

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のブプレノルフィン（0.03mg/kg）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で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 μ m分解能）によって生体内で定量化される。

20

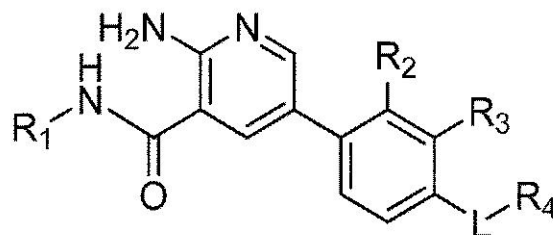
30

本願は、以下の態様も包含する。

〔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】



(I)

40

（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) の化合物であって、

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単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、

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]

R_1 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]

R_1 が、ヒドロキシルで置換されたビスクロ [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]

R_1 が、ヒドロキシメチルで置換されたビスクロ [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。

[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 - アザビスクロ [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 - アザビスクロ [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 ;

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 - アザビスクロ [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 - (- 3 - (1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビスクロ [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) ニコチンアミド ;

2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アザビスクロ [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 - (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 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビスクロ [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 - (- 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビスクロ [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) ニコチンアミド ;

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 - (- 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビスクロ [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 - ヒドロキシビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - (- 3 - (2 - モルホリノエチル) - 3 - アザビスクロ [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 - (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 - アザビスクロ [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 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フ

10

20

30

40

50

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 - (ピロリジン - 3 - 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 - (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 - (- 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) ニコチンアミド；

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) ニコチンアミド；

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 - (- 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 - 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 - (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；

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) ニコチンアミド；

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) ニコチンアミド；

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 - (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 - (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) ニコチンアミド；

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) ニコチンアミド；

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 - (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；

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 - (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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド 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) ニコチンアミド ;

10

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 ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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) ニコチンアミド ;

20

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

30

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 - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;

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 - (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 ;

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 - (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 ;

5 - (4 - (- 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 , 3] ヘプタン - 6 - イル) エチ

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-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;

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]

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;

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;

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;

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ル)ニコチンアミド;

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-(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-(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;

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] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) 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 ;

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 - (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 ;

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) フェニル) 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 - 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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 , 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 ;

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 - (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 - ((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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;
 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 ;
 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 ;
 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) ニコチンアミド 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) - 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 - 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 - (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 - (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 ;
 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) ニコチンアミド ;
 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) ニコチンアミド ;
 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 - (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 ;
 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 - 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 ;
 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 -

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 ;

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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (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 - (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) - 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) ニコチンアミド ;

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 - ((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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 - 4 - メチルシクロヘキシル) 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 - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - (オキサタン - 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 ;

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 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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 , 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 ;

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 - (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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 ;

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 ;

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) ニコチンアミド ;

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 , 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 ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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) ニコチンアミド ;

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 - ((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 ;

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 - 1 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド ; 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 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) ニコチンアミド。

[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) ニコチンアミド。

[態様 11]

態様 1 ~ 10 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。

[態様 12]

態様 1 ~ 10 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 A L K - 2 受容体活性を阻害する方法。

[態様 13]

態様 1 ~ 10 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効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 ~ 10 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 ~ 10 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 ~ 10 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】

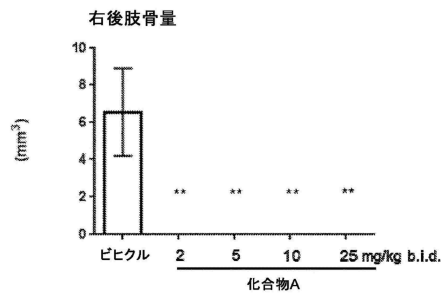


図 1

【図 2】

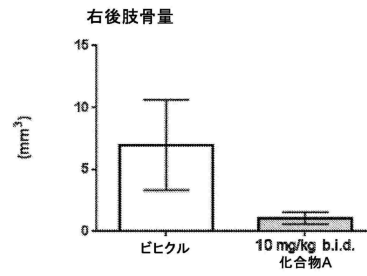


図 2

10

【図 3】

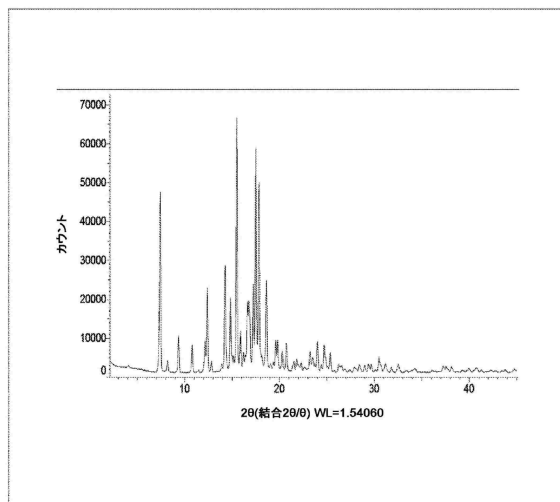


図 3

【図 4】

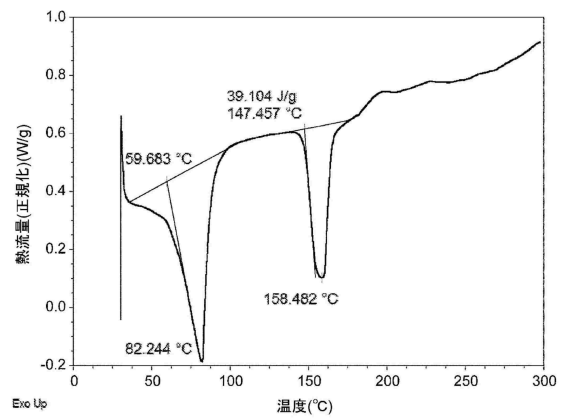


図 4

20

30

40

50

【 図 5 】

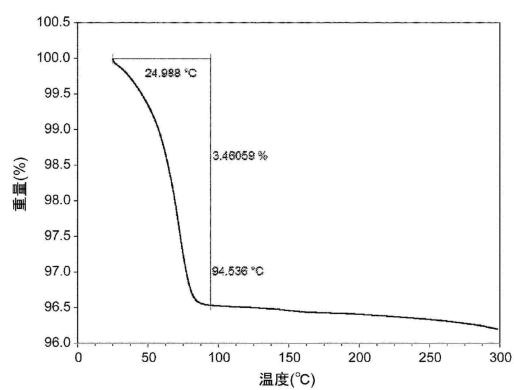


図 5

【 図 6 】

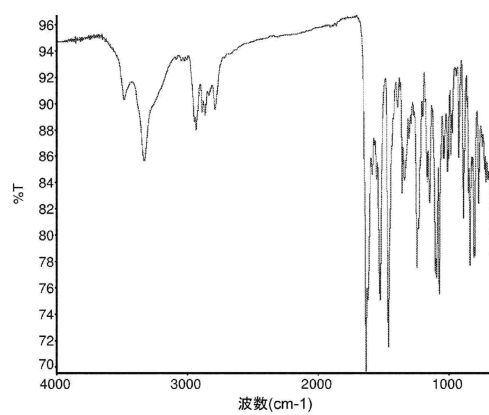


図 6

10

【 図 7 】

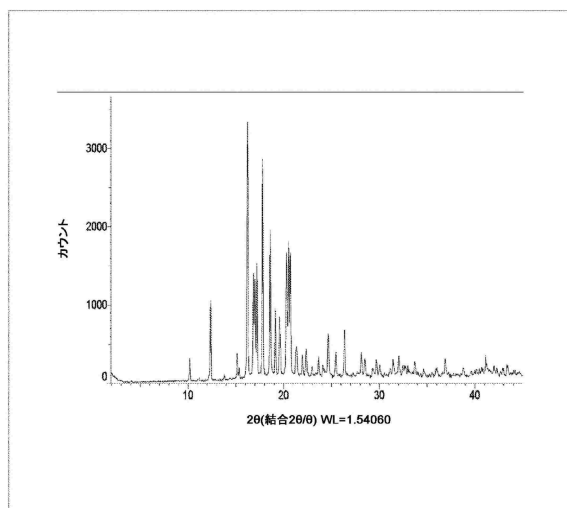


図 7

【 図 8 】

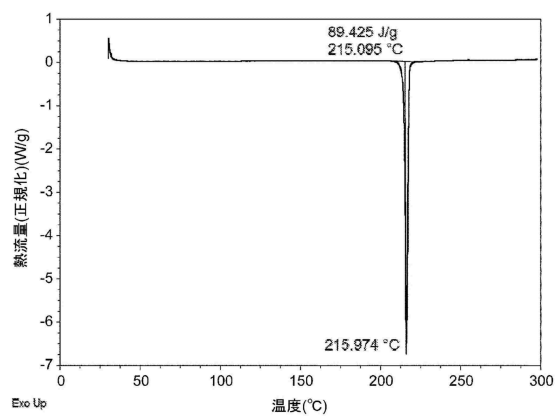


図 8

20

30

40

50

【 図 9 】

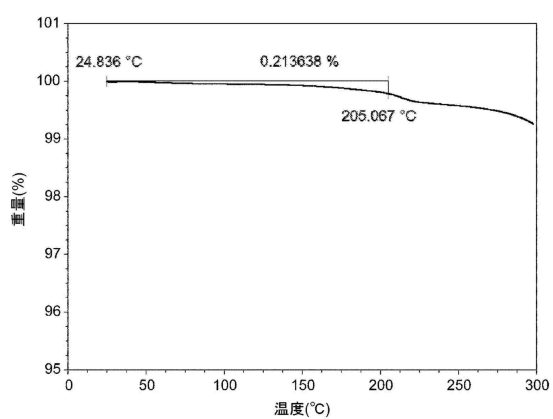


図 9

【 図 1 0 】

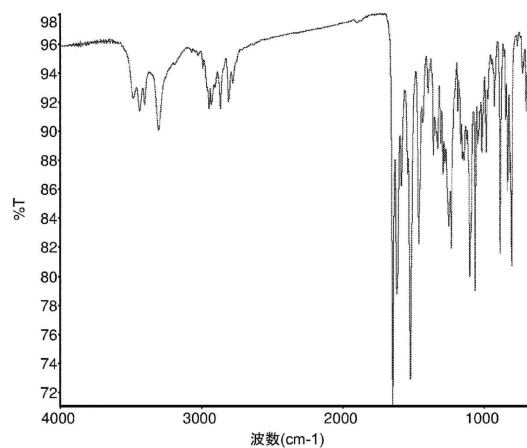


図10

【 図 1 1 】

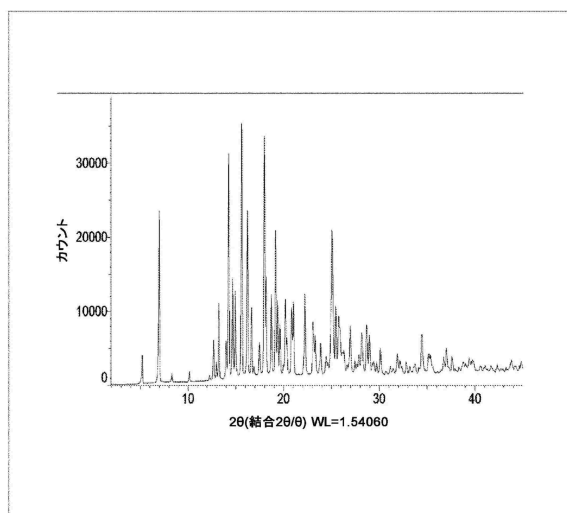


図11

【 図 1 2 】

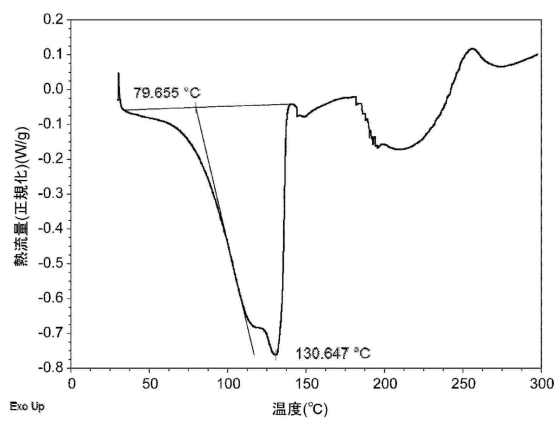


図12

10

20

30

40

50

【 図 1 3 】

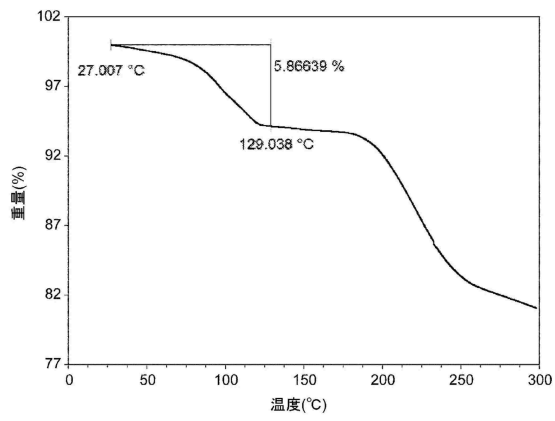


図13

【 図 1 4 】

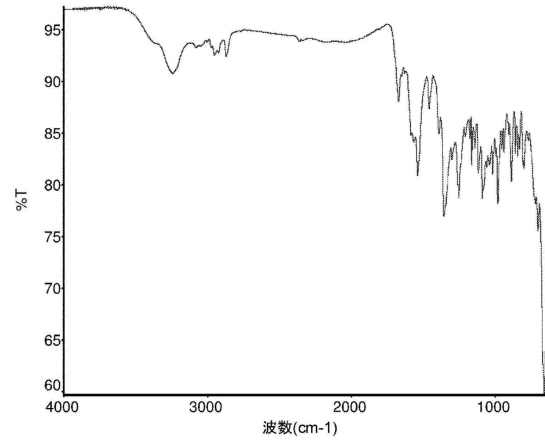


図14

10

【 図 1 5 】

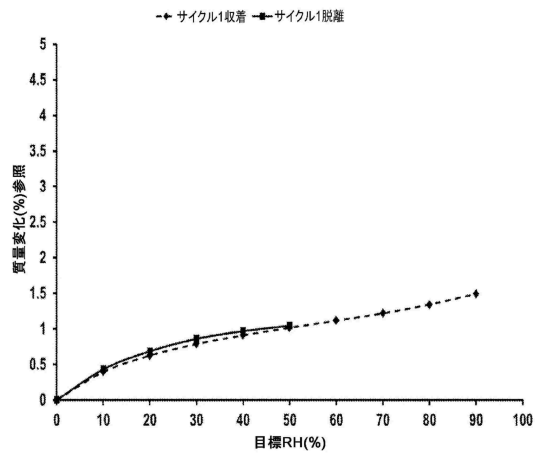


図15

【 図 1 6 】

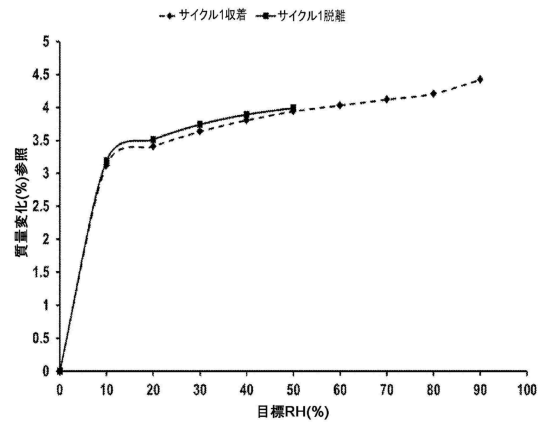


図16

20

30

40

50

【図 17】

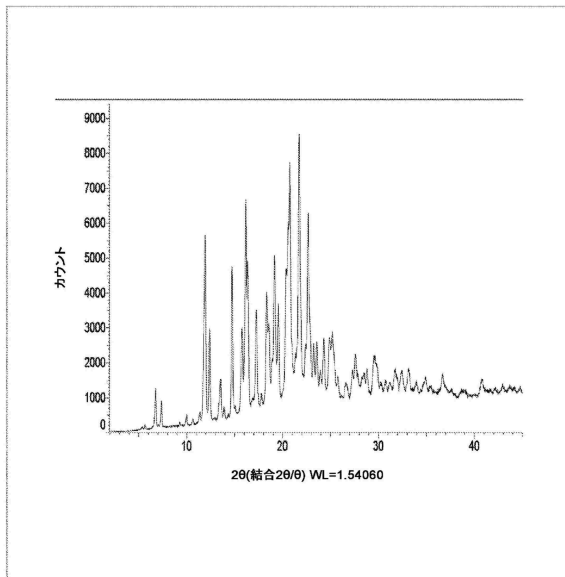


図17

【図 18】

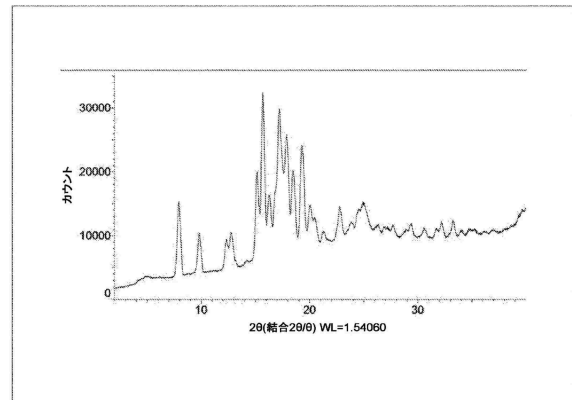


図 18

10

20

【図 19】

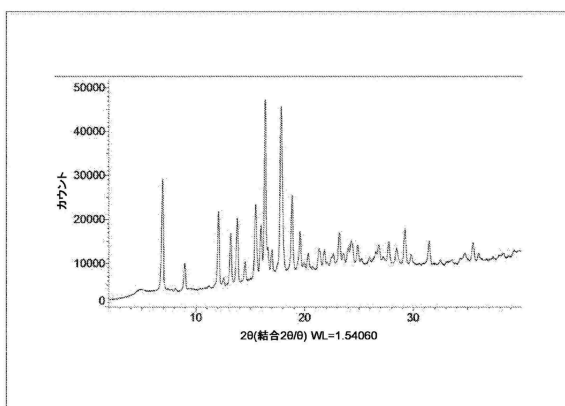


図 19

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 アリスタ,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 インスティテューツ
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
- (72)発明者 バブ,スリーハリ
インド国 5 0 0 0 3 2 ハイデラバード,マダブール,ライダーガム,オボジット イノルビット
モール,マイホーム アプフラ,フラット エー - 8 0 5
- (72)発明者 ビアン,ジャンウェイ
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
- (72)発明者 クイ,カイ
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
- (72)発明者 ディロン,マイケル パトリック
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 バイオサイエンス
- (72)発明者 ラットマン,レーン
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
- (72)発明者 リャオ,エルブイ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,ブドン,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
- (72)発明者 リゾ,ディミトリオス
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
- (72)発明者 ラモス,リタ
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
- (72)発明者 スティーフル,ニコラス ヨハネス
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 インスティテューツ 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
- (72)発明者 ウルリッヒ,トーマス
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 インスティテューツ 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
- (72)発明者 ユッセルマン,ペギー
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 インスティテューツ 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
- (72)発明者 ワン,シャオヤン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,ブドン,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
- (72)発明者 ウェイコール,リラダール マーリダー
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,ブドン,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
- (72)発明者 ウェイラー,スヴェン
ドイツ国 7 9 5 3 9 レラハ,テオドール ホイス-シュトラッセ 1 9
- (72)発明者 ツァン,ユボ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ,ブドン,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
- (72)発明者 チョウ,イツォン
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, トンリアン ロード ナンバー 18
, 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

(72)発明者 チュ, ティンイン

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, ボユン ロード ナ
ンバー 2, プルアン 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)

C07D

A61K 31 /

A61P

Caplus / REGISTRY (STN)