(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월21일
(11) 등록번호 10-2667331
(24) 등록일자 2024년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) *C07D 213/82* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024969(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년07월18일
심사청구일자 2023년08월21일
(85) 번역문제출일자 2023년07월20일
(65) 공개번호 10-2023-0117248
(43) 공개일자 2023년08월07일
(62) 원출원 특허 10-2022-7034980
원출원일자(국제) 2017년07월18일
심사청구일자 2022년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2017/093385
(87) 국제공개번호 WO 2018/014829
국제공개일자 2018년01월25일
(30) 우선권주장
62/364,620 2016년07월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR102281550 B1
WO2007084455 A1
WO2014151871 A2
WO2014138088 A1

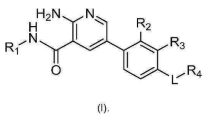
(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
리, 지아량
중국 215537 지앙수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트 존 리버사이드인더스트리얼 파크 통리안 로드 넘버 18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.
아리스타, 루카
스위스 4002 바젤 클라이벡 포스트파흐 노파르티스 인스티튜츠포 바이오메드. 리서치 노파르티스 파마 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 **아미노피리딘 유도체 및 이의 선택적 ALK-2 억제제로서의 용도**

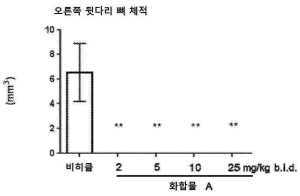
(57) 요 약

본 발명은 유리 형태 또는 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이소성 골화 및 진행성 골화성 섬유이형성증의 치료에 있어서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.



(I).

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 19/00 (2018.01)
A61P 19/08 (2018.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)

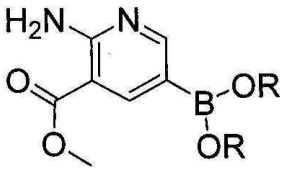
(72) 발명자
바부, 스리하리
인도 500032 하이데라바드 마드하푸르 라이두르감 어퍼지트이노르비트 몰 마이홈 아브라 플랫 에이-805
비안, 지안웨이
중국 215537 지앙수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트 존 리버사이드인더스트리얼 파크 통리안 로드 넘버 18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.
쿠이, 카이
중국 215537 지앙수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트 존 리버사이드인더스트리얼 파크 통리안 로드 넘버 18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.
딜런, 마이클 패트릭
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 유타 애비뉴280 스위트 250 이디야 바이오사이언시즈
라트만, 렌
스위스 4104 오베르빌 임 치겔가르텐 6
리아오, 레브
중국 201203 상하이 푸동 장지앙 하이-테크 파크 진케 로드4218 상하이 노바티스 트레이딩 엘티디.
리조스, 디미트리오스
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게
라모스, 리타
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게
슈티플, 니콜라우스 요하네스
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메드.리서치 노파르티스 파마 아게
울리히, 토마스
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메드.리서치 노파르티스 파마 아게
유셀만, 페기
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메드.리서치 노파르티스 파마 아게
왕, 시아오양
중국 201203 상하이 푸동 장지앙 하이-테크 파크 진케 로드4218 베이징 노바티스 파마 코., 엘티디.
웨이콜, 릴라드하르 무를리드하르
중국 201203 상하이 푸동 장지앙 하이-테크 파크 진케 로드4218 상하이 노바티스 트레이딩 엘티디.
바일러, 스벤
독일 79539 뢰라흐 테오도어 호이스-스트라쎄 19
장, 유보
중국 201203 상하이 푸동 장지앙 하이-테크 파크 진케 로드4218 상하이 노바티스 트레이딩 엘티디.
조우, 이종
중국 215537 지앙수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트 존 리버사이드인더스트리얼 파크 통리안 로드 넘버 18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.
주, 팅잉
중국 201203 상하이 장지앙 하이-테크 파크 보윤 로드 넘버2 푸 루안 빌딩 룸 402 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치 코., 엘티디.

명 세 서

청구범위

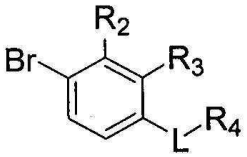
청구항 1

a) 하기 화학식 IV의 화합물



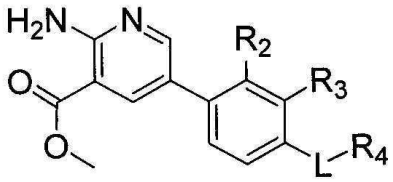
(IV)

을 용매, 염기 및 촉매의 존재 하에서 하기 화학식 V의 화합물



(V)

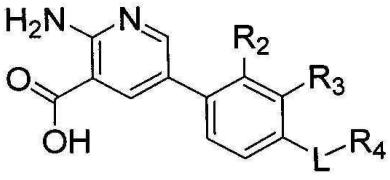
과 반응시켜 하기 화학식 III의 화합물



(III)

을 형성하는 단계;

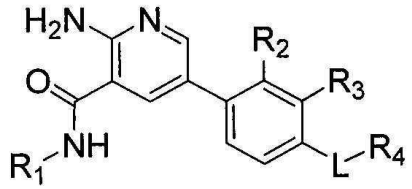
b) 화학식 III의 화합물을 용매의 존재 하에서 염기로 처리하여 하기 화학식 II의 화합물



(II)

을 형성하는 단계; 및

c) 화학식 II의 화합물을 커플링제, 염기 및 용매의 존재 하에서 R_1-NH_2와 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물



(I)

을 형성하는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법이며, 여기서

각각의 R은 수소이거나 또는 함께 피나콜을 형성하고;

L은 결합, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$이고;

n은 1, 2, 3이고;

R_1은 하이드록실, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_7사이클로알킬; 하이드록실, 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 가교된 C_5-C_{10}사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 H, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리이고, 상기 고리는 R_7에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;

R_7은 C_1-C_3알킬, 하이드록시C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 시아노C_1-C_3알킬, $(CH_2)_m$-R_8로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_8은

N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)을 포함하는 4원, 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 비-방향족 헤테로사이클릭 고리로서, 옥소, SO_2C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 고리; 및

할로로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_6사이클로알킬

로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 a)에서의 용매가 디옥산 또는 2-메틸-2-부탄올인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 a)에서의 염기가 탄산칼륨인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 a)에서의 촉매가 팔라듐-계 촉매인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 팔라듐-계 촉매가 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 b)에서의 염기가 수산화리튬 또는 수산화나트륨인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 b)에서의 용매가 테트라하이드로퓨란인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 b)에서의 용매가 알칸올인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 알칸올이 메탄올인 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 c)에서의 커플링제가 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트)인 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 c)에서의 염기가 N-메틸모르폴린 또는 트리에틸아민인 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 c)에서의 용매가 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴인 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(3-모르폴리노프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

5-(4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(1,1-디옥사이도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(3-플루오로-4-(2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-모르폴리노페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(2-시아노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-2-클로로페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-5-(2-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(피페리딘-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(2,3-디플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실-4-d)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(2-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-

4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드;

2-아미노-5-(3-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드; 및

2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드

로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 2-아미노 N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드인 방법.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 액티빈 A 수용체, 타입 I(ACVR1) 또는 세린 트레오닌 단백질 키나아제 수용체 R1(SKR1)로도 공지되어 있는 ALK-2는, 인체에서 ACVR1 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 키나아제이다.

[0002] ALK-2는 광범위하게 발현되는 타입 I BMP 수용체이다. 그것은 세포외 리간드 결합 도메인 및 조절된 세포내 세린/트레오닌 키나아제 도메인을 포함하며, 둘 모두 신호전달에 필요하다.

[0003] 뼈 형성 단백질(bone morphogenic proteins, BMP)은 형질전환 생장인자 β(TGFβ) 상과(superfamily)의 구성원인 다기능 성장 인자이다. BMP 신호전달은 심장, 신경 및 연골 발달뿐만 아니라 출생 후의 뼈 형성에서 역할을 한다. BMP는 연골성 뼈 형성을 전위성으로 유도하고, 골격 및 관절 형태형성에 결정적인 역할을 한다(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); 및 Wozney, Prog. Growth Factor Res. 1:267-280 (1989)).

[0004] BMP 신호전달은 노긴(noggin)과 같은 세포외 길항제를 통한 것을 포함하여 많은 수준에서 조절된다(Massague, Nat. Rev. MoI. Cell. Biol. 1:169-178 (2000)). 정상 발달에 필수적인 신호전달 경로의 시기적절하지 않거나 원치않는 활성화가 척추관절병증과 같은 질병 과정을 촉진시킬 수 있다고 제시된 바 있다. 노긴의 유전자 전달에 의한 관절염의 개시 및 진행에 대한 BMP 신호전달의 효과 또한 기술되었다(Lories et al, J. Clin. Invest., 115, 1571-1579 (2005)). 골격과 사지 발달을 포함한 정상적인 뼈 형성에서 BMPs와 BMP 수용체 신호전달의 생리적인 역할은 Zhao, Genetics 35:43-56(2003)에서 연구되고 재검토되었다.

[0005] BMP 길항제에 의한 실험은 BMP 신호전달 단백질의 조절이 *생체내에서* 뼈 형성에 중요하다는 것을 입증한다(Devlin et al., Endocrinology 144:1972-1978 (2003) and Wu et al., J. Clin. Invest., 112: 924 (2003)).

[0006] 진행성 골화성 섬유이형성증(Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)는 엄지 발가락의 선천성 기형과 예측가능한 해부학적 형태의 진행성 이소성 연골내 골화를 특징으로 하는 희귀성 및 불능성 유전 질환이다. BMP4의 전위성 발현은 FOP 환자에서 발견되었다(Gannon 등, Hum. Pathol., 28:339-343(1997) 및 Xu 등, Clin. Genet., 58:291-298(2000)). FOP 환자는 ALK-2에서 활성화 돌연변이를 가지고 있는 것으로 나타났다(Shore 등, Nat. Genet., 38(5):525-7(2006)).

[0007] 과도한 BMP 신호전달은 위에 설명된 여러 조건을 초래한다는 것이 입증되었다. WO2008033408 및 WO2009114180은 BMP 신호전달 경로의 억제제를 기재하고 있다. 그러나, 여전히 BMP 신호전달이 조절될 수 있는 대안적인 방법을 찾아야 할 필요가 있다.

[0008] 이러한 필요성은 선택적 ALK-2 억제제를 설계함으로써 충족될 수 있다.

[0009] 특정 ALK-2 항체는 예를 들어 WO1994011502 및 WO2008030611에 기재되어 있다. ALK-2에 결합하는 골 형성 단백질은 WO2012023113 및 WO2012077031에 기재되어 있다.

[0010] WO2007123896은 돌연변이된 ALK-2를 코딩하는 핵산에 대한 특이적인 siRNA를 투여함으로써 이소성 골화와 관련된 병리를 치료하는 방법을 기술한다.

[0011] WO2014160203 및 WO2014138088은 BMP 경로의 억제제를 기재하고 있다. WO 2015152183에는 FOP의 치료를 위한 ALK-2 억제제가 기재되어 있다. ALK-2의 억제제는 또한 WO2014151871에 기재되어 있다.

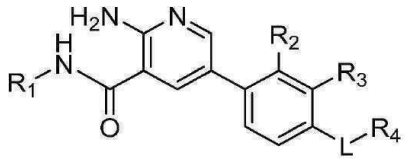
발명의 내용

[0012] 우수한 약물 후보물질인 신규 ALK-2 억제제를 계속 개발할 필요가 있다. 상기 후보물질은 특히 진행성 골화성 섬유이형성증(FOP) 또는 비-유전성 이소성 골화(HO)의 치료에 응용될 수 있다.

[0013] 본 발명은 ALK-2 억제제인 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 ALK-2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 골화성 섬유이형성증(FOP) 또는 비-유전성 이소성 골화(HO)를 치료, 예방 또는 개선하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 다양한 구현예가 본 명세서에서 설명된다.

[0015] 특정 양태에서, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물이 본 명세서에 제공된다.



(I).

[0016]

[0017] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유리 형태, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 본 명세서에서 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I 또는, 하위식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0018] 추가의 양태에서, 본 발명은 대상체에서 ALK-2 수용체 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 유리 형태, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 본 명세서에서 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I 또는, 하위식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유리 형태, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 본 명세서에서 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I 또는, 하위식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된 장애 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 화합물은 유리한 약동학 특성을 나타내며, 독성이 없고 부작용이 적다. 특히, 본 발명의 화합물은 다른 수용체보다 ALK-2의 선택적인 억제제이다. 또한, 이상적인 약물 후보물질은 안정하고 비-흡습성이며, 쉽게 제형화될 수 있는 형태로 존재할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0021] **도 1**은 아데노바이러스/CTX에 의한 FOP 플레어-업 유도한후 6 주 후 마우스의 우측 뒷다리에 형성된 이소성 뼈의 μCT 정량화를 나타내며, HO 형성에 대한 6주 동안 화합물 A 처리의 효과를 보여준다. 평균 +/-SEM. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.01$ 대 비히클 처리됨, Dunnett's 사후 검정에 의한 1way ANOVA.

도 2는 아데노바이러스/CTX에 의한 FOP 플레어-업 유도한후 8 주 후 마우스의 우측 뒷다리에 형성된 이소성 뼈의 μCT 정량화를 나타내며, HO 형성에 대한 6주 동안 화합물 A 처리의 효과를 보여준다. 평균 +/-SEM. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.01$ 대 비히클 처리됨, T-테스트

도 3은 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 H_A 결정의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 4는 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 H_A 결정의 시차 주사 다이어그램을 나타낸다.

도 5는 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 H_A의 열중량 분석 다이어그램을 나타낸다.

도 6은 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 H_A의 푸리에-변환 적외선 다이어그램을 나타낸다.

도 7은 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 A의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 8은 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 A의 시차 주사 다이어그램을 나타낸다.

도 9는 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 A의 열중량 분석 다이어그램을 나타낸다.

도 10은 화합물 A의 결정질 유리 형태 변형 A의 푸리에-변환 적외선 다이어그램을 나타낸다.

도 11은 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 12는 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 시차 주사 다이어그램을 나타낸다.

도 13은 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 열중량 분석 다이어그램을 나타낸다.

도 14는 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 푸리에-변환 적외선 다이어그램을 나타낸다.

도 15는 25℃에서, 방법 50%-0%-90% 상대 습도(RH)에서 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 동적 증기 흡착 다이어그램을 나타낸다.

도 16은 40℃에서, 방법 50%-0%-90% RH에서 화합물 A의 결정질 푸마레이트 염 변형 H_A의 동적 증기 흡착 다이어그램을 나타낸다.

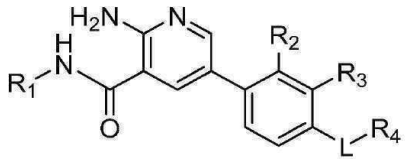
도 17은 화합물 A의 결정질 포스페이트 염의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 18은 결정질 유리 형태 무수물의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다(실시예 89C)).

도 19는 결정질 유리 형태 삼수화물의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다(실시예 89D)).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 특히, 본 발명은 유리 형태 또는 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물에 관한 것으로서,



(I).

[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] L은 결합, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$이고;

[0026] n은 1, 2, 3이고;

[0027] R_1은 하이드록실, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_7사이클로알킬; 하이드록실, 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 가교된 C_5-C_{10}사이클로알킬로부터 선택되고;

[0028] R_2 및 R_3은 H, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] R_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 N-함유 헤테로사이클릭 비

-방향족 고리이고, 상기 고리는 R_7에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;

[0030] R_7은 독립적으로 C_1-C_3알킬, 하이드록시C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 시아노C_1-C_3알킬, $(CH_2)_m$-R_8로부터 선택되고;

[0031] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0032] R_8은 하기로부터 선택된다:

[0033] - N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 4원, 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 비-방향족 헤테로사이클릭 고리로서, 독립적으로 옥소, $SO_2$$C_1$-$C_3$알킬, 할로$C_1$-$C_3$알킬로부터 선택되는 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 고리; 또는

[0034] - 할로로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_6사이클로알킬.

[0035] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물" 또는 "발명의 화합물"은 화학식 I, Ia, II, IIa, IIb의 화합물 및 이의 염뿐만 아니라 모든 입체이성질체(부분입체이성질체 및 거울상 이성질체를 포함함), 회전이성질체, 호변이성질체 및 동위원소로 표지된 화합물(중수소 치환을 포함함)뿐만 아니라 본질적으로 형성된 모이어티를 지칭한다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지며, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. C_1-C_3알킬의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*이*소-프로필)을 포함한다.

[0037] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시C_1-C_3알킬"은 화학식 -R_a-OH의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_3알킬이다.

[0038] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_3-C_7사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭 탄화수소 기를 지칭한다. C_3-C_7사이클로알킬의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸이 포함된다.

[0039] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 지칭하며, 여기서, R_a는 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_3알킬 라디칼이다. C_1-C_3알콕시의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시 및 헥스옥시를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬"은 화학식 -R_b-O-R_a의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a는 C_1-C_3알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_3알킬 라디칼이다. 산소 원자는 알킬 라디칼 중의 임의의 탄소 원자에 결합될 수 있다. C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬의 예는 예를 들어 메톡시-메틸, 메톡시-에틸, 에톡시-에틸을 포함한다.

[0041] "할로겐" 또는 "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오드를 의미한다.

[0042] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐 C_1-C_3알킬" 또는 "할로 C_1-C_3알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_3알킬 라디칼을 나타낸다. 할로겐 C_1-C_3알킬의 예는 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필 및 1-브로모메틸-2-브로모에틸을 포함한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로 C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬"은 화학식 -R_b-O-R_a의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a는 C_1-C_3알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 할로 C_1-C_3알킬 라디칼이다.

[0044] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_4와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리"는 O, S 및 N으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자(들)(여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 N임)를 함유하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노사이클릭 고리, O, S 및 N으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자(들)(여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는

N임)을 함유하는 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 바이시클릭 고리 시스템, 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 헤테로원자(들)(여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 N이고, N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있음)를 함유하는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리사이클릭 고리 시스템인, 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리는 헤테로원자 또는 탄소 원자를 *통해* 부착될 수 있다. N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리는 스피로사이클릭 고리뿐만 아니라 융합 또는 가교 고리를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리"는 N-함유 5-원 포화 모노사이클릭 고리, N-함유 6-원 포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리, N-함유 7-원 포화 스피로사이클릭 고리이다. N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리의 예는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 티오모르폴린, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산을 포함한다.

[0045] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_4와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)를 임의로 포함하는 N-함유 5-원 헤테로사이클릭 비-방향족 고리"는 예로서 피롤리딘, 2,3-디하이드로피롤, 옥사졸리딘, 이미다졸리딘을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이는 피롤리딘을 지칭한다. 고리는 고리 탄소 원자를 *통해* 분자의 나머지 부분에 부착된다.

[0046] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_4와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)를 임의로 포함하는 N-함유 6-원 헤테로사이클릭 비-방향족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리"는 예로서 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이는 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산을 지칭한다. 고리는 고리 탄소 원자를 *통해* 분자의 나머지 부분에 부착된다.

[0047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_5 및 R_6이 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리를 형성하는 구현예와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5-원 고리"는 예로서, 피롤리딘, 2,3-디하이드로피롤, 옥사졸리딘, 이미다졸리딘을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이는 피롤리딘을 지칭한다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_5 및 R_6이 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리를 형성하는 구현예와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 6-원 고리"는 예로서, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐을 포함한다.

[0049] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, R_5 및 R_6이 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리를 형성하는 구현예와 관련하여 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 7-원 스피로사이클"은 예로서 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 포함한다.

[0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "가교된 C_5-C_{10} 사이클로알킬"은 적어도 하나의 브릿지를 포함하는 포화된 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 가교된 C_5-C_{10}-사이클로알킬의 예는 예를 들어 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 트리사이클로-[3.3.1.$1^{3,7}$] 데칸을 포함한다.

[0051] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "C_2-C_4알키닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지며, 적어도 하나 이상의 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자 나머지에 부착된, 직쇄형 라디칼 그룹을 지칭한다. C_2-C_4알키닐의 예는 예를 들어 에티닐, 프로프-1-이닐, 부트-1-이닐을 포함한다.

[0052] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "시아노 C_1-C_3알킬"은 화학식 -R_a-CN의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a는 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_3-알킬이다.

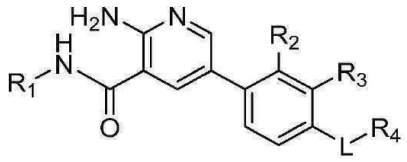
[0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 4-원, 5-원 또는 6-원 포화 또는 불포화 비-방향족 헤테로사이클릭 고리"는 예로서 테트라하이드로피란, 모르폴린, 피페리딘, 옥세탄을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이는 테트라하이드로피란이다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK-2"는 ACVRLK2로 공지되어 있는 액티빈(activin) A 수용체 타입 I(ACVRU); SKR1; ACVR1A; 액티빈 수용체 타입 I; 액티빈 수용체-유사 키나아제 2; 세린/트레오닌-단백질 키나아제 수용체 R1; TGF-B 상과 수용체 타입 I; ACTRI; TSRI; 액티빈 A 수용체, 타입 II-유사 키나아제 2; 액티빈

수용체 타입-1; 하이드록시알킬-단백질 키나아제; ACTR-I; TSR-I를 지칭한다.

[0055] 본 발명의 다양한 구현예가 본 명세서에서 설명된다. 각 구현예에서 특정된 특징은 본 발명의 추가 구현예를 제공하기 위해 다른 특정된 특징과 조합될 수 있음이 인식될 것이다.

[0056] 구현예 1. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물,



(I).

[0057]

[0058] 상기 식에서,

[0059] L은 결합, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$이고;

[0060] n은 1, 2, 3이고;

[0061] R_1은 하이드록실, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬; 하이드록실, 하이드록시C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 가교된 C_5-C_{10} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0062] R_2 및 R_3은 H, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] R_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 N-함유 헤테로사이클릭 비-방향족 고리이고, 상기 고리는 R_7에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;

[0064] R_7은 독립적으로 C_1-C_3알킬, 하이드록시C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 시아노C_1-C_3알킬, $(CH_2)_m$-R_8로부터 선택되고;

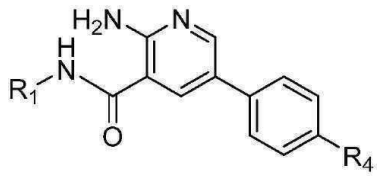
[0065] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0066] R_8은 하기로부터 선택된다:

[0067] - N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 4-원, 5-원 또는 6-원 포화 또는 불포화 비-방향족 헤테로사이클릭 고리로서, 독립적으로 옥소, SO_2C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬로부터 선택되는 치환기로 1회 이상 임의로 치환되는, 고리; 또는

[0068] - 할로로 1회 이상 임의로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬.

[0069] 구현예 2. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 Ia의 구현예 1에 따른 화합물:



(Ia).

[0070]

[0071] 구현예 3. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 또는 2에 따른 화합물로서, R_4는 NR_5R_6이고, 여기서 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 N 원자와 함께, R_7로 1회 이상 임의로 치환된, N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 5-원 고리를 형성한다.

[0072] 구현예 4. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 또는 2에 따른 화합물로서, R_4는 NR_5R_6

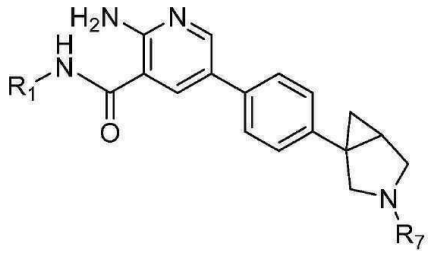
이고, 여기서 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 N 원자와 함께, R_7로 1회 이상 임의로 치환된, N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 6-원 고리를 형성한다.

[0073] 구현예 5. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 또는 2에 따른 화합물로서, R_4는 NR_5R_6이고, 여기서 R_5 및 R_6은 이들이 부착된 N 원자와 함께, R_7로 1회 이상 임의로 치환된, N, O 또는 S로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 7-원 스피로사이클을 형성한다.

[0074] 구현예 6. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 또는 2에 따른 화합물로서, R_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자(들)를 임의로 포함하는 N-함유 5-원 헤테로사이클릭 비-방향족 고리이며, 상기 고리는 R_7로 1회 이상 임의로 치환되고, 상기 고리는 고리 탄소 원자를 *통해* 분자의 나머지 부분에 부착된다.

[0075] 구현예 7. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 또는 2에 따른 화합물로서, R_4는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자(들)를 임의로 포함하는 N-함유 6-원 헤테로사이클릭 비-방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리이며, 상기 고리는 R_7로 1회 이상 임의로 치환되고, 상기 고리는 고리 탄소 원자를 *통해* 분자의 나머지 부분에 부착된다.

[0076] 구현예 8. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II의 구현예 1, 2 또는 7 중 어느 하나에 따른 화합물,

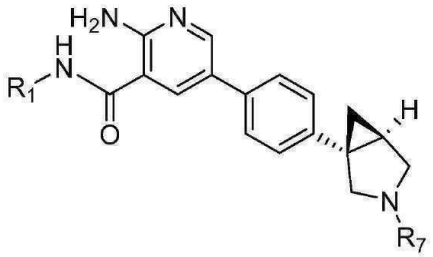


[0077] (II)

[0078] 상기 식에서, R_7은 독립적으로 C_1-C_3알킬, 하이드록시C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시 C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알콕시C_1-C_3알킬, C_2-C_4알키닐, 시아노C_1-C_3알킬, $(CH_2)_m$-R_8로부터 선택되고;

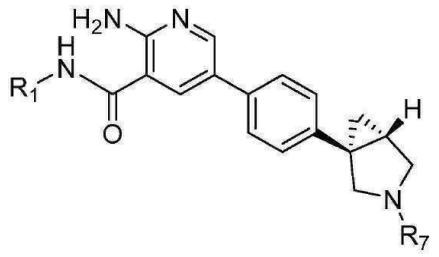
[0079] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0080] 구현예 9. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IIa의 구현예 8에 따른 화합물:



[0081] (IIa).

[0082] 구현예 10. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IIb의 구현예 8에 따른 화합물:



[0083] (IIb).

[0084] 구현예 11. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 10에 따른 화합물로서, 상기 식에서,

[0085] R_7은 $(CH_2)_m$-R_8이고;

[0086] R_8은 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 6-원 헤테로사이클릭 고리로서, 상기 고리는 독립적으로 옥소, SO_2C_1-C_3알킬, 할로 C_1-C_3알킬로부터 선택되는 치환기로 1회 이상 임의로 치환되고;

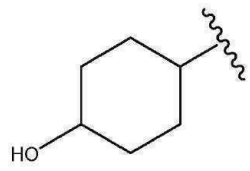
[0087] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0088] 구현예 12. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 11에 따른 화합물로서, R_8이 비치환된 테트라하이드로피란이고, m이 0이다.

[0089] 구현예 13. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 11에 따른 화합물로서, R_8이 비치환된 모르폴린이고 m이 2 또는 3이다.

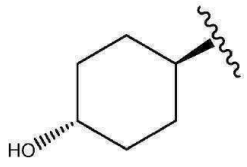
[0090] 구현예 14. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화합물로서, R_1이 하이드록실, 할로겐, C_1-C_3알킬로부터 독립적으로 선택된 치환기로 1회 이상 임의로 치환된 사이클로헥실이다.

[0091] 구현예 15. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 식에서 R_1은



[0092] 이다.

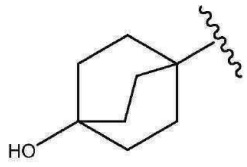
[0093] 구현예 16. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 15 중 어느 한 항에 따른 화합물로서, 상기 식에서 R_1은



[0094] 이다.

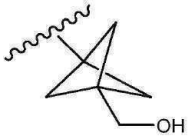
[0095] 구현예 17. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화합물로서, R_1이 하이드록실로 1회 치환된 바이사이클로[2.2.2]옥타닐이다.

[0096] 구현예 18. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 17에 따른 화합물로서, R_1은

[0097]  이다.

[0098] 구현예 19. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 따른 화합물로서, R_1이 하이드록시메틸로 치환된 바이사이클로[1.1.1]펜타닐이다.

[0099] 구현예 20. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 19에 따른 화합물로서, R_1은

[0100]  이다.

[0101] 구현예 21. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1에 따른 화합물로서, 하기로부터 선택된다:

[0102] 2-아미노-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0103] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0104] 5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0105] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(3-모르폴리노프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0106] 2-아미노-5-(4-(-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0107] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0108] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0109] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0110] 2-아미노-5-(4-(-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0111] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

[0112] 2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0113] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0114] 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0115] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0116] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

[0117] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]

헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0118] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0119] 2-아미노-N-(3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0120] 5-(4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0121] 2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0122] 2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0123] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0124] 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0125] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0126] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

[0127] 2-아미노-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0128] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0129] 2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0130] 2-아미노-5-(4-(-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0131] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0132] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0133] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0134] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드;

[0135] 2-아미노-5-(4-(-3-(1,1-디옥사이도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0136] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드

[0137] 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0138] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-모르폴리노페닐)니코틴아미드;

[0139] 2-아미노-5-(4-(-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0140] 2-아미노-5-(4-(-3-(2-시아노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0141] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)니코틴아미드;

[0142] 2-아미노-N-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0143] 5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-2-클로로페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0144] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0145] 2-아미노-5-(4-(-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0146] 2-아미노-5-(4-(-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0147] 5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0148] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(피페리딘-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0149] 2-아미노-N-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0150] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0151] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)페닐)니코틴아미드;

[0152] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0153] 5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드;

[0154] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드;

[0155] 2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

[0156] 2-아미노-5-(2,3-디플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0157] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실-4-d)-5-(4-(-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0158] 2-아미노-N-(-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드;

[0159] 2-아미노-5-(2-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0160] 2-아미노-N-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-(-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0161] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드;

[0162] 2-아미노-5-(3-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0163] 5-(4-(-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-(-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0164] 2-아미노-N-(-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(2-메틸-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드; 및

[0165] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드.

[0166] 구현예 22. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 21에 따른 화합물로서, 하기로부터 선택된다:

[0167] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0168] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0169] 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0170] 5-(4-((S)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0171] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-모르폴리노프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0172] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0173] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0174] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0175] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0176] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0177] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0178] 2-아미노-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

[0179] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0180] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0181] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0182] 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0183] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0184] 2-아미노-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드;

[0185] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0186] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0187] 2-아미노-N-((1R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0188] 2-아미노-N-((1s,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0189] 5-(4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0190] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0191] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0192] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0193] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0194] 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0195] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0196] 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0197] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

[0198] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0199] 2-아미노-N-(1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0200] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0201] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0202] 2-아미노-N-(3-((하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R, 5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0203] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0204] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0205] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0206] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0207] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0208] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0209] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-디옥사이도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0210] 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0211] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0212] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0213] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0214] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-시아노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0215] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0216] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0217] 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-2-클로로페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0218] 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0219] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0220] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0221] 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0222] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0223] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0224] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0225] 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0226] 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)페닐)니코틴아미드;

[0227] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0228] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0229] 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1R,3R)-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드;

[0230] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.

0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0231] 2-아미노-N-((1s,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0232] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드;

[0233] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.1]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0234] 2-아미노-5-(2,3-디플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0235] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0236] 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드;

[0237] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0238] 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0239] 2-아미노-N-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드;

[0240] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드;

[0241] 2-아미노-5-(2-클로로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0242] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0243] 2-아미노-N-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드;

[0244] 2-아미노-5-(3-클로로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드;

[0245] 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드; 및

[0246] 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(2-메틸-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드.

[0247] 구현예 23. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 치료적 유효량의 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[0248] 구현예 24. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 치료적 유효량의 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 화합물 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 조합.

[0249] 구현예 25. 약제로서 사용하기 위한, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0250] 구현예 26. 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증 중에서 선택된 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0251] 구현예 27. 특히 (ⅰ) 하기 표 A에 주어진 2Θ 값의 첫 번째 2, 첫 번째 3, 첫 번째 4, 첫 번째 5, 첫 번째 6, 첫 번째 8, 특히 첫 번째 10개 또는 특히 모든 것의 반사 XRPD에서 2Θ 값을 갖거나; 또는 (ⅱ) 도 4에 도시된

바와 같은 DSC 다이어그램을 보여주거나; 또는 (iii) 도 5에 도시된 바와 같은 TGA 다이어그램을 갖거나; 또는 (iv) 도 6에 도시된 바와 같은 FT-IR 다이어그램을 갖거나; 또는 상기 언급된 특성들 (i) 내지 (iv) 중 2개 또는 3개의, 또는 특히 모든 특성들을 갖거나; 또는 특히, 도 3에 도시된 XRPD 다이어그램을 갖는, 유리 형태, 특히 유리 형태 변형 H_A의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0252] 구현예 28. 특히 (i) 하기 표 B에 주어진 2Θ 값의 첫 번째 2, 첫 번째 3, 첫 번째 4, 첫 번째 5, 첫 번째 6, 첫 번째 8, 특히 첫 번째 10개 또는 모든 것의 반사 XRPD에서 2Θ 값을 갖거나; 또는 (ii) 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 다이어그램을 보여주거나; 또는 (iii) 도 9에 도시된 바와 같은 TGA 다이어그램을 갖거나; 또는 (iv) 도 10에 도시된 바와 같은 FT-IR 다이어그램을 갖거나; 또는 상기 언급된 특성들 (i) 내지 (iv) 중 2개 또는 3개의, 또는 특히 모든 특성들을 갖거나; 또는 특히, 도 7에 도시된 XRPD 다이어그램을 갖는, 유리 형태, 특히 변형 A의 형태의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0253] 구현예 29. 특히, 도 18에 나타낸 바와 같은 XRPD 다이어그램을 갖는 유리 형태 무수물의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0254] 구현예 30. 특히, 도 19에 나타낸 바와 같은 XRPD 다이어그램을 갖는 유리 형태 삼수화물의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0255] 구현예 31. 특히 (i) 하기 표 C에 주어진 2Θ 값의 첫 번째 2, 첫 번째 3, 첫 번째 4, 첫 번째 5, 첫 번째 6, 첫 번째 8, 특히 첫 번째 10개 또는 특히 모든 것의 반사 XRPD에서 2Θ 값을 갖거나; 또는 (ii) 도 12에 도시된 바와 같은 DSC 다이어그램을 보여주거나; 또는 (iii) 도 13에 도시된 바와 같은 TGA 다이어그램을 갖거나; 또는 (iv) 도 14에 도시된 바와 같은 FT-IR 다이어그램을 갖거나; 또는 (v) 도 15에 도시된 바와 같은 25℃에서의 DVS 다이어그램을 갖거나; 또는 (vi) 도 16에 도시된 바와 같은 40℃에서의 DVS 다이어그램을 갖거나; 또는 상기 언급된 특성들 (i) 내지 (iv) 중 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개의, 또는 특히 모든 특성들을 갖거나; 또는 특히, 도 11에 도시된 XRPD 다이어그램을 갖는, 특히 화합물 A 대 푸마르산의 1:1의 몰비를 갖는 푸마레이트 염 형태, 특히 푸마레이트 염 변형 H_A의 형태의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0256] 구현예 32. 푸마레이트 염 무정형 형태의 변이체 1, 특히 화합물 A 대 푸마르산의 1:1의 몰비를 갖고, 특히 1 K/분의 가열 속도, 1 K의 진폭 온도, 60초 주기의 변조 DSC로 분석했을 때 약 143℃에서 유리 전이를 나타내는, 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0257] 구현예 33. 푸마레이트 무정형 형태의 변이체 2, 특히 화합물 A 대 푸마르산의 1:1의 몰비를 갖고, 특히 10 K/분의 가열 속도의 DSC로 분석했을 때 약 78℃에서 유리 전이를 나타내는, 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0258] 구현예 34. 특히 (i) 하기 표 D에 주어진 2Θ 값의 첫 번째 2, 첫 번째 3, 첫 번째 4, 첫 번째 5, 첫 번째 6, 첫 번째 8, 특히 첫 번째 10개 또는 특히 모든 것의 반사 XRPD에서 2Θ 값을 갖거나; 또는 특히, 도 17에 도시된 XRPD 다이어그램을 갖는, 특히 화합물 A 대 인산의 1:1.5의 몰비를 갖는, 포스페이트 염 형태의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드.

[0259] 구현예 35. 약제로서 사용하기 위한, 구현예 27 내지 34 중 어느 하나에 따른 형태의 화합물.

[0260] 구현예 36. 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 구현예 27 내지 34 중 어느 하나에 따른 형태의 화합물.

[0261] 본 명세서에서 2Θ 값(또는 하기 표에서 "각도")이 주어지면, 이는 각각의 값 ± 0.2 또는 특히 값 그 자체를 의미한다.

[0262] 용어 "변형"이 사용되는 경우, 이는 비정질 형태 또는 특히, 유리 형태 또는 염의 유사다형체, 예컨대 용매화물

또는 특히 수화물을, 각각 포함하는 결정질 다 형체(즉, 결정 구조의 형태)와 관련된다.

[0263] 출발 물질 및 과정의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 수에 따라 순수한 광학 이성질체의 형태로, 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 상기 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)-이성질체는 키랄성 합성물 또는 키랄 제제를 사용하여 제조되거나 통상적인 기술을 사용하여 해결될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배열일 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 함유하는 경우, 사이클로알킬 치환기는 *시스*- 또는 *트랜스*-배열을 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태도 포함되는 것으로 간주된다.

[0264] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가 또는 염기 부가 염을 지칭한다. "염"은 특히 "약제학적으로 허용가능한 염"을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 통상적으로 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 염을 지칭한다. 많은 경우, 본 발명의 화합물은 염기성 아미노피리딘 잔기의 존재에 의해 산염을 형성할 수 있다. "유리 형태"가 언급되는 경우, 이는 추가의 산 및/또는 염기가 없는 형태, 즉 이와 같은 화합물(화합물이 염기성 및 산성 기를 포함하는 경우 내부 염을 형성할 수 있음)을 지칭한다.

[0265] 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다.

[0266] 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0267] 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 설포살리실산 등을 포함한다.

[0268] 다른 양태에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브롬화물/브롬화 수소산염, 중탄산염/탄산염, 중황산염/황산염, 캄퍼설폰산염, 카프르산염, 염화물/염산염, 클로르테오필린산염, 시트레이트, 에탄디설포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 힙푸레이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레 에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 냅실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/인산 수소/인산 이수소, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포살리실레이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0269] 본원에서 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 동위원소 표지 형태뿐만 아니라 비표지 형태를 나타내기 위한 것이다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 개수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는 본 명세서에서 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소 또는 ^{2}H 및 ^{13}C와 같은 비-방사성 동위원소가 존재하는 동위원소 표지 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 속도 연구(예를 들어, ^{2}H 또는 ^{3}H), 검출 또는 영상 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함하는, 양성자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)에, 또는 환자의 방사성 치료에 사용될 수 있다. 특히, ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소적으로-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0270] 또한, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소(즉, ^{2}H 또는 D)에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요구 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특정 치료적 이익을 제공할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환체로 간주되는 것으로 이해된다. 상기 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "동위원소 농축 인자"는 동위원소 존재량과 특정 동위원소의 자연 존재량 사이의 비를 의미한다. 본 발명

의 화합물에서 치환기가 중수소로 표시되는 경우, 상기 화합물은 적어도 3500(각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 결합), 적어도 4000(60% 중수소 결합), 적어도 4500(67.5% 중수소 결합), 적어도 5000(75% 중수소 결합), 적어도 5500(82.5% 중수소 결합), 적어도 6000(90% 중수소 결합), 적어도 6333.3(95% 중수소 결합), 적어도 6466.7(97% 중수소 결합), 적어도 6600(99% 중수소 결합), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 결합)의 각 지정된 중수소 원자에 대한 동위원소 농축 인자를 갖는다.

[0271] 본 발명에 따른 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것, *예를 들어*, D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO일 수 있다.

[0272] 수소 결합에 대한 공여체 및/또는 수용체로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제에 의해 공-결정을 형성할 수 있다. 이러한 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 결정화 조건 하에서 화학식 I의 용액 화합물에서 공-결정체와의 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융 또는 접촉, 및 이로써 형성된 공-결정체의 분리를 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정체를 추가로 제공한다.

[0273] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은, 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(*예를 들어*, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 붕괴제, 윤활제, 감미제, 향료, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp.1289-1329). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 치료 또는 약제학적 조성물에서의 그의 용도가 고려된다.

[0274] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이란 용어는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제를 유도하거나, 증상을 경감시키거나, 병태를 완화시키거나, 질병의 진행을 늦추거나 지연시키거나, 질병을 예방할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 하나의 비-제한적 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 대상체에 투여될때 (1) (i) ALK-2에 의해 매개되는, 또는(ii) ALK-2 활성과 관련된, 또는 (iii) ALK-2의 활성(정상 또는 비정상)을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 또는 병태를 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 개선하거나; 또는 (2) ALK-2의 활성을 감소 또는 억제하거나; 또는 (3) ALK-2의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비-제한적인 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여될 때, ALK-2의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하거나; ALK-2의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0275] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간을 지칭한다.

[0276] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애 또는 질병의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 공정의 기준선 활성의 현저한 감소를 지칭한다.

[0277] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 한 구현예에서 질환 또는 장애를 개선시키는 것(즉, 질환 또는 그의 임상적 증상들 중 적어도 하나의 발달을 늦추거나 저지하거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 인지될 수 없는 것들을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 경감시키거나 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로(*예를 들어*, 식별가능한 증상의 안정화), 생리적으로(*예를 들어*, 물리적 매개 변수의 안정화) 또는 둘 모두로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.

[0278] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체가 생물학적, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 치료로부터 이익을 얻는 경우, 대상체는 그러한 치료를 "필요로 한다".

[0279] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 내용에서 사용되는 단수 용어 및 유사한 용어(특히 청구항의 문맥에서)는 본원에서 다르게 명시되거나 문맥상 분명하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석될 것이다.

[0280] 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 다르게 명시되거나 문맥상 분명하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서

로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 모든 예 또는 예시적인 표현(*예를 들어*, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 나타내도록 의도된 것이며, 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0281] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭성 원자(*예를 들어*, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상 이성질체적으로 농축되어, 예를 들어 (*R*)-, (*S*)- 또는 (*R*,*S*)- 배열로 존재할 수 있다. 특정 구현예에서, 각각의 비대칭 원자는 (*R*)- 또는 (*S*)- 배열에서 적어도 50%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 60%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 70%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 80%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 90%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 95%의 거울상 이성질체 과량 또는 적어도 99%의 거울상 이성질체 과량을 가진다. 가능하다면, 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환체는 *시스*-(*Z*)- 또는 *트랜스*-(*E*)- 형태로 존재할 수 있다.

[0282] 따라서, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물 중 하나의 형태, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하(*시스* 또는 *트랜스*) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체(대장체), 라세미체 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0283] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 구성성분의 물리화학적 차이를 기초로 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

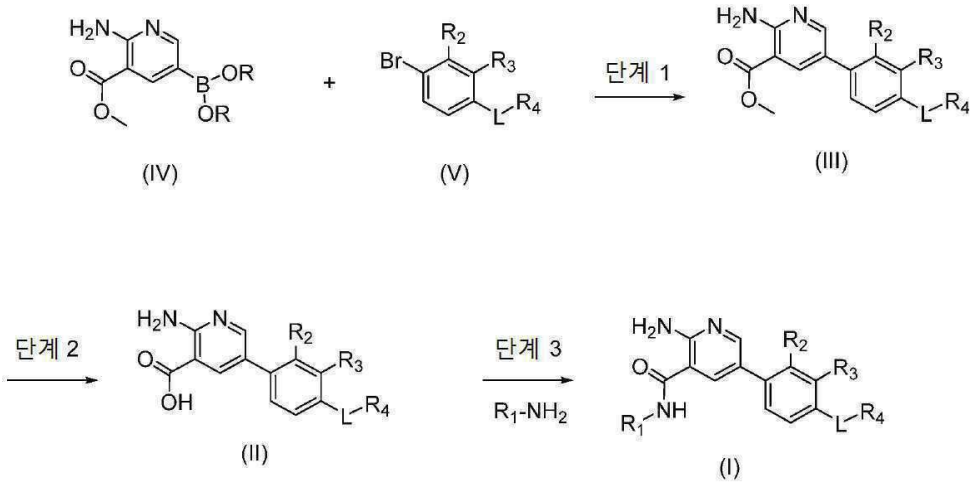
[0284] 생성된 임의의 최종 생성물 또는 중간체의 라세미체는 공지된 방법에 의해, *예를 들어*, 광학 활성 산 또는 염기로 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해될 수 있다. 특히, 염기성 잔기는 따라서, *예를 들어*, 광학 활성 산, *예를 들어*, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-*O*,*O*′-*p*-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캠퍼-10-설폰산과 함께 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분해하는데 사용될 수 있다. 라세믹 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, *예를 들어* 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분리될 수 있다.

[0285] 또한, 본 발명의 화합물(그의 염을 포함)은, 그의 수화물 형태로 수득되거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 의도적으로 약제학적으로 허용가능한 용매(물을 포함함)와 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화물 형태 및 비용매화물 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물(그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과 하나 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 것이고, 예를 들어 물, 에탄올 등 수혜자에게 무해한 것으로 알려져있다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0286] 본 발명의 화합물(그의 염, 수화물 및 용매화물을 포함)은 본질적으로 또는 의도적으로 다형체를 형성할 수 있다.

[0287] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공된 반응식에 따라 제조될 수 있다.

[0288] **반응식 1**



[0289]

[0290] 단계 1: 적합한 용매, 예컨대 디옥산 또는 2-메틸-2-부탄올, 염기, 예컨대 탄산 칼륨 및 적합한 촉매, 바람직하

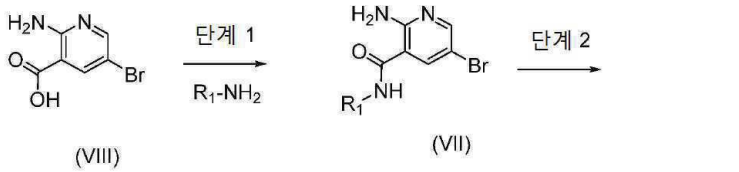
게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 존재하에, 화학식 IV(여기서, $B(OR)_2$ 잔기는 보론 산 유도체(예를 들어, R이 수소 또는 피나콜임)를 형성함)의 화합물을 화학식 V(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물과 커플링함으로써 화학식 III(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 제조될 수 있다. 화학식 IV, V, III 및 II의 화합물은 유리 형태 또는 이의 염 형태로 사용될 수 있다.

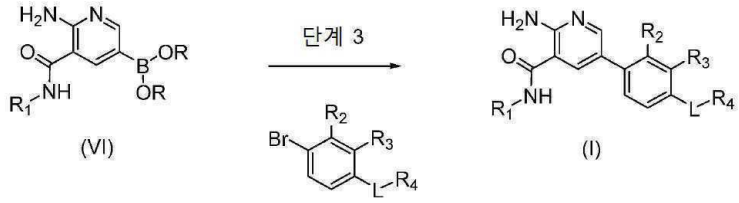
[0291] 단계 2: 적합한 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란 또는 알칸올, 예컨대 메탄올의 존재하에 화학식 III(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L이 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 적합한 염기, 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨으로 처리함으로써 화학식 II(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 제조될 수 있다. 산, 예컨대 HCl을 첨가하면 화학식 II의 화합물의 상응하는 염, 예를 들어 염산염이 생성된다.

[0292] 단계 3: 적합한 용매, 예컨대 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴의 존재하에 화학식 II(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 화학식 R_1-NH_2(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)을 갖는 적합한 아민, 예컨대 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올, 적합한 아미드 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트 및 염기, 예컨대 N-메틸모르폴린 또는 트리에틸아민과 커플링함으로써 화학식 I(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 L은 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 제조될 수 있다.

[0293] 화학식 IV 및 V의 화합물은 하기 실시예에 추가로 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

[0294] **반응식 2**





[0295]

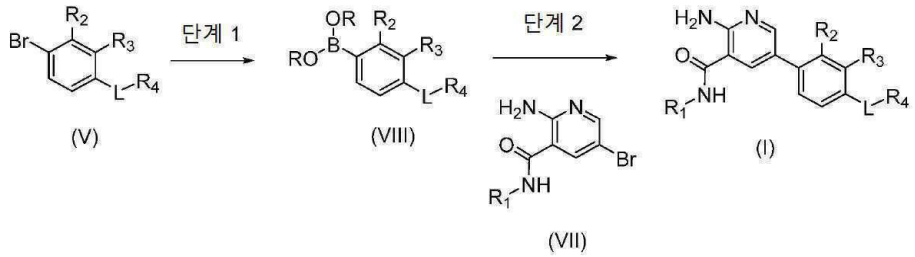
[0296] 단계 1: 적합한 용매, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 R_1-NH_2의 적합한 아민, 예컨대 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올, 적합한 아미드 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트 및 염기, 예컨대 N-메틸모르폴린으로 처리함으로써, 화학식 VII(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0297] 단계 2: 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 아세트산 칼륨과 같은 염 및 적합한 촉매, 바람직하게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 존재하에, 화학식 VII(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 붕소 화합물, 예컨대 비스(피나콜라토)디보론과 커플링함으로써 화학식 VI(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같으며, $B(OR)_2$ 잔기는 보론 산 유도체(여기서, R은 수소 또는 피나콜임)를 형성함)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0298] 단계 3: 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 수산화나트륨과 같은 염 및 적합한 촉매, 바람직하게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 존재하에, 화학식 VI(여기서, R_1은 화학식 I의

화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같으며, $B(OR)_2$ 잔기는 보론 산 유도체(여기서, R은 수소 또는 피나콜임)를 형성함)의 화합물을 화학식 V(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물과 커플링함으로써 화학식 I(여기서, R_2, R_3, R_4 및 L은 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0299] **반응식 3**

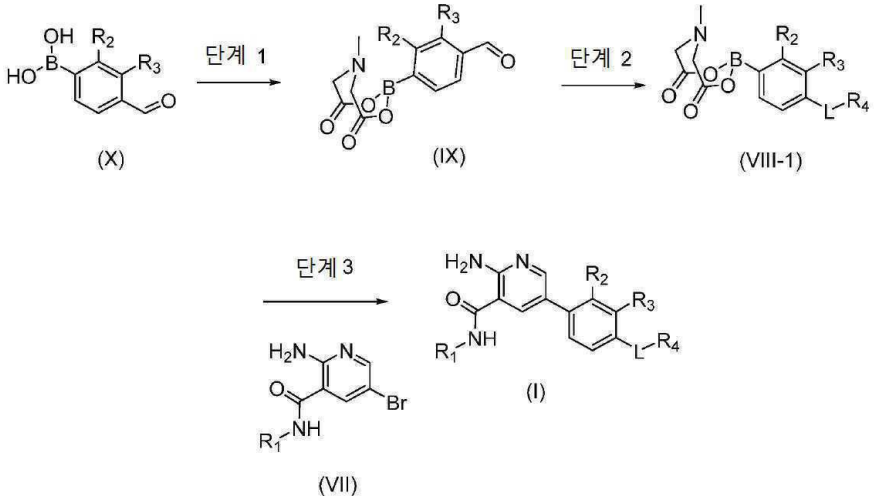


[0300]

[0301] 단계 1: 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 아세트산 칼륨과 같은 염 및 적합한 촉매, 바람직하게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 존재하에, 또는 대안적으로는 적합한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 및 강염기, 예컨대 n-부틸리튬 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드 또는 붕소 화합물, 예컨대 트리메틸보로네이트와의 둘의 혼합물 내에서, 화학식 V(여기서, R_2, R_3, L, R_4는 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 붕소 화합물, 예컨대 비스(피나콜라토)디보론과 커플링함으로써 화학식 VIII(여기서, R_2, R_3, L, R_4는 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같으며, $B(OR)_2$ 잔기는 보론 산 유도체(여기서, R은 수소 또는 피나콜임)를 형성함)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0302] 단계 2: 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 탄산칼륨과 같은 염기 및 적합한 촉매, 바람직하게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 존재하에, 화학식 VIII(여기서, R_2, R_3, L, R_4는 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같으며, $B(OR)_2$ 잔기는 보론 산 유도체(여기서, R은 수소 또는 피나콜임)를 형성함)의 화합물을 화학식 VII(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물과 커플링함으로써 화학식 I(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 L은 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0303] **반응식 4**



[0304]

[0305] 단계 1: 적합한 용매, 예컨대 DMF의 존재하에 화학식 X(여기서, R_2 및 R_3이 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 N-메틸 이미노디아세트산으로 처리함으로써 화학식 IX(여기서, R_2 및 R_3이 본원에서 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0306] 단계 2: 적합한 용매, 예컨대 THF의 존재하에 화학식 IX(여기서, R_2 및 R_3이 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원

에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 적합한 환원제, 예컨대 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 및 아세트산과 같은 산으로 처리함으로써, 화학식 VIII-1(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 L이 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0307] 단계 3: 적합한 용매, 예컨대 디옥산, 인산칼륨과 같은 염기 및 적합한 촉매, 바람직하게는 팔라듐-계 촉매, 예컨대 (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐)]팔라듐(II) 클로라이드의 존재하에, 화학식 VIII-1(여기서, R_2, R_3, L, R_4는 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 화학식 VII(여기서, R_1은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물과 커플링함으로써 화학식 I(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 L은 본원에서 정의된 바와 같음)의 화합물이 수득될 수 있다.

[0308] 추가의 양태에서, 본 발명은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계들을 포함한다:

[0309] a) 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물을 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 R_1-NH_2의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계;

[0310] b) 이렇게 수득가능한 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 회수하는 단계.

[0311] 추가의 양태에서, 본 발명은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계들을 포함한다:

[0312] a) 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 VI의 화합물을 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 V의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계;

[0313] b) 이렇게 수득가능한 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 회수하는 단계.

[0314] 추가의 양태에서, 본 발명은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로서, 하기 단계들을 포함한다:

[0315] a) 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 VIII의 화합물 또는 화학식 VIII-1의 화합물을 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 VII의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계;

[0316] b) 이렇게 수득가능한 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 회수하는 단계.

[0317] 본 발명은 이의 임의의 단계에서 얻을 수 있는 중간 생성물을 출발 물질로서 사용하고 나머지 단계를 수행하거나, 출발 물질을 반응 조건 하에서 동일 반응계에서 형성시키거나, 또는 여기서 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질의 형태로 사용되는 본 발명의 방법의 임의의 변형을 추가로 포함한다.

[0318] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환시킬 수 있다.

[0319] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 구현예에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 것과 같은 적어도 2개의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 달리 명시하지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 조성물로 간주된다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용가능한 담체는 무균 상태이다. 약제학적 조성물은 경구 투여, 비경구 투여, 직장 투여, 경피 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 형태(캡슐, 정제, 환제, 과립제, 분말 또는 좌제를 비제한적으로 포함) 또는 액체 형태(용액, 현탁액 또는 유화액을 비제한적으로 포함)로 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균과 같은 통상적인 약제학적 조작을 거칠 수 있고/있거나 통상의 불활성 희석제, 윤활제 또는 완충제뿐만 아니라 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

[0320] 전형적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분을 다음 중 하나 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

[0321] a) 희석제, *예를 들어*, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0322] b) 윤활제, *예를 들어*, 실리카, 활석, 스테아린산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 또한, 정제용으로

[0323] c) 결합제, *예를 들어*, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소

듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우

[0324] d) 붕괴제, *예를 들어*, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포 혼합물; 및

[0325] e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료.

[0326] 정제는 당 업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.

[0327] 경구 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁제, 분산성 분말 또는 과립제, 유제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서의 형태로 본 발명의 화합물의 유효량을 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 당 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되며, 상기 조성물은 약제학적으로 정연하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향료, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 무독성 부형제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산 칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨; 과립화제 및 붕괴제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크이다. 정제는 코팅되지 않거나 또는 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키는 공지된 기술에 의해 코팅되어 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다.

[0328] 경구용 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0329] 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물은 가치있는 약리학적 성질, 예를 들어 ALK-2 조절 특성, 예를 들어 다음 섹션에서 제공되는 *시험관내* 및 *생체내* 시험에서 지시한 바와 같은 특성을 나타내며, 따라서 치료 또는 연구용 화학물질, 예를 들어 도구 화합물로서의 사용이 시사된다.

[0330] 본 발명의 화합물은 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된 징후의 치료에 유용할 수 있다.

[0331] 이론에 구애받지 않길 원하면서, 선택적 ALK-2 억제제인 본 발명의 화합물은 BMP 신호전달 및 이와 관련된 비정상적인 조직 복구를 감소/억제한다고 생각된다.

[0332] 따라서, 추가의 구현예로서, 본 발명은 치료법에서 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 하위 화학식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물의 용도를 제공한다. 추가의 구현예에서, 치료법은 ALK-2 수용체의 억제에 의해 치료될 수 있는 질병으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 질병은 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된다.

[0333] 따라서, 추가의 양태로서, 본 발명은 치료법에 사용하기 위한 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이의 하위 화학식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물을 제공한다. 추가의 구현예에서, 치료법은 ALK-2 수용체의 억제에 의해 치료될 수 있는 질병으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 질병은 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된다.

[0334] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 치료적으로 허용가능한 양의 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이의 하위 화학식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물의 투여를 포함하는 ALK-2 수용체의 억제에 의해 치료되는 질환의 치료 방법을 제공한다. 추가의 구현예에서, 질환은 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된다.

[0335] 따라서, 추가의 구현예로서, 본 발명은 약제의 제조를 위한, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이의 하위 화학식 Ia, II, IIa, IIb의 화합물의 용도를 제공한다. 추가의 구현예에서, 상기 약제는 ALK-2 수용체의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료를 위한 것이다. 또 다른 구현예에서, 질환은 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증으로부터 선택된다.

[0336] 본 발명의 일 구현예에서, 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증의 치료에 사용하기 위한, 특히 본 명세서에 언급된 변형 중 하나에서의 유리 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드가 제공된다.

[0337] 일 구현예에서, 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증의 치료에 사용하기 위한, 특히 본 명세서에 언급된 변형 중 하나에서의 유리 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드가 제공된다.

[0338] 일 구현예에서, 이소성 골화 또는 진행성 골화성 섬유이형성증의 치료에 사용하기 위한, 특히 본 명세서에 언급된 변형 중 하나에서의 유리 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드가 제공된다.

[0339] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하기 위한 것으로 해석되지 않는다. 온도는 섭씨로 표시된다. 달리 언급되지 않는다면, 모든 증발은 감압, 전형적으로 약 15 mmHg 내지 100 mmHg(= 20~133 mbar)에서 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, *예를 들어* 미량분석 및 분광 분석 특성, *예를 들어* MS, IR, NMR에 의해 확인된다. 사용된 약어는 당 업계에서 통상적인 것이다.

[0340] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용되는 모든 출발 물질, 생성 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 시판되거나 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해, 또는 각각 설명된 바와 같은 방법에 의해 또는 실시예에 있는 것과 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 기재된 바와 같은 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0341] **실시예**

[0342] **약어**

[0343] δ 화학적 이동

[0344] AcOH 아세트산

[0345] aq rr aq. 수성

[0346] APCI-MS 대기압 화학 이온화 질량 분석

[0347] BH_3DMS 보란 디메틸 설파이드 복합체

[0348] Brine 포화 염화나트륨 용액

[0349] n-BuLi n-부틸리튬

[0350] DCM 디클로로메탄

[0351] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0352] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0353] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0354] DMSO 디메틸설폭사이드

[0355] DSC 시차 주사 열량계

[0356] DVS 동적 수증기 흡착

[0357] eq 등가물(들)

[0358] Et 에틸

[0359] Et_3N 트리에틸아민

[0360] EtOAc 에틸 아세테이트

[0361] EtOH 에탄올

[0362] ESI-MS 전자-분무 이온화 질량 분석

[0363] FIA-MS 유동 주입 분석 질량 분석

[0364] FT-IR 푸리에 변환 적외선 분광법

[0365] h 시간

[0366] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트

[0367] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0368] HRMS 고해상도 질량 분광분석

[0369] IPA 이소프로판올

[0370] IPAc 이소프로필 아세테이트

[0371] *i*-PrOH 이소프로판올

[0372] IT 내부 온도

[0373] K_2CO_3 탄산 칼륨

[0374] K_3PO_4 인산 칼륨

[0375] KOAc 아세트산 칼륨

[0376] L 리터

[0377] LC-MS 액체 크로마토그래피-질량 분석

[0378] $LiAlH_4$ 리튬 알루미늄 하이드라이드

[0379] LiOH 수산화 리튬

[0380] M 몰

[0381] MCC 미세결정질 셀룰로스

[0382] mg 밀리그램

[0383] mM 밀리몰

[0384] MeOH 메탄올

[0385] min 분

[0386] mL 밀리리터

[0387] $MgSO_4$ 황산 마그네슘

[0388] MHz 메가헤르츠

[0389] MTBE 메틸 tert.-부틸 에테르

[0390] N 정상

[0391] Na_2SO_4 나트륨 설페이트

[0392] $NaHCO_3$ 중탄산 나트륨

[0393] NaHMDS 나트륨-비스(트리메틸실릴))아미드

[0394] NaOH 나트륨 수산화물

[0395] NH_4Cl 암모늄 클로라이드

[0396] NH_4OH 암모늄 하이드록사이드

[0397] NH_4OAc 암모늄 아세테이트

[0398] NMR 핵 자기 공명

[0399] $PdCl_2(dppf)$

[0400] 또는 $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0401] $PdCl_2(PPh_3)_2$ 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드

[0402] prepHPLC 제조용 고성능 액체 크로마토그래피

[0403] ppm 백만분율

[0404] RT 또는 r.t. 실온(23 ± 3℃)

[0405] sat. 포화된

[0406] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0407] SPE 고-상 추출

[0408] TEA 트리에틸아민

[0409] TFA 트리플루오로아세트산

[0410] THF 테트라하이드로푸란

[0411] TGA 열 중량 분석

[0412] t_R 유지 시간

[0413] UPLC-MS 초-고성능 액체 크로마토그래피 질량 분광 분석

[0414] XPhos Pd (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸)페닐)]팔라듐(II) 클로라이드

[0415] XRPD X-선 분말 회절

[0416] **분석 방법**

[0417] **1H-NMR**

[0418] 내부 표준으로서 트리메틸실란을 사용하거나 사용하지 않는, *Bruker Ultrashield™ 400*(400 MHz), *Bruker Ultrashield™ 600*(600 MHz), *400 MHz DRX Bruker CryoProbe*(400 MHz) 또는 *500 MHz DRX Bruker CryoProbe*(500 MHz) 분광기 상에서 측정을 수행하였다. 화학적 이동(δ-값)은 테트라메틸실란으로부터 ppm으로 보고되며, 스펙트럼 분할 패턴은 단일항(*s*), 이중항(*d*), 삼중항(*t*), 사중항(*q*), 다중항, 미해결 또는 더 많은 중첩 신호(*m*), 넓은 신호(*bs*)로 표시된다. 용매는 괄호 안에 표시되어 있다.

[0419] **UPLC-MS**

[0420] 컬럼: Waters Acquity HSS T3, C18, 1.8 μm, 2.1 x 50 mm, 60℃ 오븐. 유속: 1.0 mL/분. 구배: 1.40분내에 5%에서 98% B로, 그 다음 0.40분 동안 98% B, 0.10분내에 98%에서 5% B로, 0.10분 동안 5% B; A = 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc, B = 아세토니트릴 + 0.04% 포름산. 검출 UV/VIS(DAD), ESI(+/-). 질량 분석기 범위: 100~1200 Da.

[0421] 실시예 46, 56, 74, 81, 85 및 87의 경우:

[0422] 컬럼: Waters Acquity BEH, C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm, 50℃ 오븐. 유속: 1.0 mL/분. 구배: 4.40분내에 2%에서 98% B로, 그 다음 0.75분 동안 98% B, 0.04분내에 98%에서 2% B로; A = 물 + 0.1% 포름산, B = 아세토니트릴 + 0.1% 포름산. 검출 UV/VIS(DAD), ESI(+/-). 질량 분석기 범위: 100~1200 Da.

[0423] **UPLC-HRMS:**

[0424] Waters Acquity SDS,C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm, 50℃ 오븐. 구배: 7.50분내에 5%에서 98% B로, 그 다음 0.40분 동안 98% B, 0.15분내에 98%에서 5% B로; A = 물 + 5 mM NH_4OH, B = 아세토니트릴 + 5 mM NH_4OH. 검출

UV/VIS(DAD), ESI(+/-). 질량 분석기 범위: 100~1200 Da.

[0425] HPLC-MS

[0426] 컬럼: Waters Symmetry C8, 3.5 μm, 2.1 x 50 mm, 50℃ 오븐 유속: 1.0 mL/분. 구배: 2분내에 10%에서 95% B로, 그 다음 1분 동안 95% B, 0.5분내에 95%에서 10% B로, 0.50분 동안 10% B, A = 물 + 0.1% TFA, B = 아세토니트릴 + 0.1% TFA. 검출 UV/VIS(DAD), APCI(+). 질량 분석기 범위: 100~1200 Da.

[0427] **광 회전 측정**

[0428] 용매로서 클로로포름을 사용하여 589 nm에서 작동하는 편광계 Perkin Elmer PE241 Series No. 5325를 사용하여 광학 회전을 측정하였다.

[0429] **정제 방법**

[0430] prepHPLC

[0431] Gilson GX-281, 펌프 331/332.

[0432] 컬럼: Waters Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm. 유속: 30 mL/분.

[0433] 이동상: 물(0.1% TFA 함유) 및 아세토니트릴(방법 1a)

[0434] 또는:

[0435] 컬럼: X-Bridge C18, 30 x 50 mm, 5 μm. 유속: 75 mL/분

[0436] 이동상: 물(5 mM NH_4OH 함유) 및 아세토니트릴(방법 1b)

[0437] **순상 플래시 크로마토그래피**

[0438] Teledyne ISCO CombiFlash:

[0439] 컬럼: Redisep Rf 실리카 플래시

[0440] 이동상: 사이클로헥산/EtOAc(방법 2a) 또는 DCM/MeOH(방법 2b).

[0441] Biotage 플래시-마스터 II:

[0442] 컬럼: Merck제 실리카겔 60(40~63 μm)으로 미리 충전됨

[0443] 이동상: DCM 및 MeOH(7.3 mM NH_4OH 함유)(방법 2c).

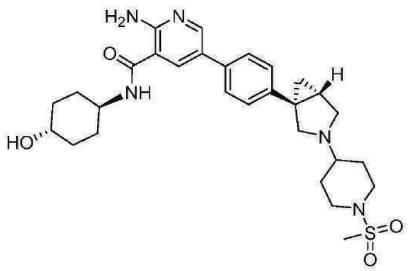
[0444] **역상 플래시 크로마토그래피:**

[0445] Teledyne ISCO CombiFlash

[0446] 컬럼 Redisep Rf Gold C18 고성능, 15.5 g, 50 g 또는 240 g 미리-충전 컬럼, 20-40 μm, 100A

[0447] 이동상: 물 및 아세토니트릴(7.3 mM NH_4OH 함유)(방법 3a) 또는 물(0.1% TFA 함유) 및 아세토니트릴(방법 3b).

[0448] 실시예 1: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0449]

[0450] 실온에서 질소 분위기하에, DCM(4 mL)내 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드 TFA 염(중간체 1a, 80 mg, 0.158 mmol)의 용액에 1-(메틸

설포닐)피페리딘-4-온(30.8 mg, 0.174 mmol) 및 AcOH(0.018 mL, 0.316 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 30분간 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(84 mg, 0.395 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.80-3.63(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.15(dd, 1H), 2.89-2.83(m, 5H), 2.65(dd, 1H), 2.35-2.29(m, 1H), 1.98-1.81(m, 7H), 1.57-1.18(m, 8H), 0.83-0.70(m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49분; ESI-MS 554 $[M+H]^+$.

[0451] 중간체 1a: 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0452] 실온에서 디옥산(10 mL)내 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b, 940 mg, 1.55 mmol)의 용액에 디옥산(1.55 mL, 6.20 mmol)내 HCl의 4 M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. 때로는 표제 화합물을 prepHPLC(방법 1a)로 추가로 정제하여 용매를 증발시킨 후 TFA 염을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.45분; ESI-MS 393 $[M+H]^+$.

[0453] 중간체 1b: (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0454] 실온에서 DMF(10 mL)내 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c, 630 mg, 1.59 mmol)의 용액에 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올(290 mg, 1.91 mmol), HATU(909 mg, 2.39 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.53 mL, 4.78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 1.00분; ESI-MS 493 $[M+H]^+$.

[0455] 중간체 1c: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0456] 실온에서 THF(15 mL)내 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d, 1.00 g, 2.44 mmol)의 용액에 2 M 수성 LiOH(3.66 mL, 7.33 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반한 후 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.92분; ESI-MS 396 $[M+H]^+$.

[0457] 중간체 1d: (1R,5S)-*tert*-부틸-1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

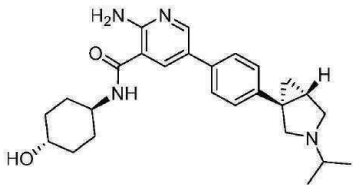
[0458] 라세미 *tert*-부틸-1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1e, 13.5 g, 33.0 mmol)을 키랄 분취용 SFC(Waters SFC 200, Waters SFC 200, CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm, 이동상 CO_2/i-PrOH 70:30, 유속 120 g/분, UV 278 nm에서의 검출)에 의해 분해하였다. 감압 농축 후 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 키랄 분석 SFC(CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm, 이동상 CO_2/MeOH + 0.1% DEA 60:40, 유속 1 mL/분, 274 nm에서 UV 검출): t_R 2.30분, ee = 98.6%, $[\alpha]_D^{20}$ = + 90° .

[0459] 중간체 1e: *tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0460] 디옥산(75 mL)내 *tert*-부틸 1-(4-브로모페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(WO2007/022935의 설명과 유사하게 제조됨)(3.34 g, 9.38 mmol)의 용액에 메틸 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트(WO2012/087938의 설명과 유사하게 제조됨)(3.91 g, 14.1 mmol)를 첨가하였다. 질소 대

기 하에서 K_2CO_3(9.38 mL, 18.8 mmol)의 2M 수용액과 Pd(dppf)Cl_2-DCM 부가물(0.766 g, 0.938 mmol)을 첨가한 후 혼합물을 질소 대기하에 18시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 150 mL의 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 1.29분; ESI-MS 410 $[M+H]^+$.

[0461] 실시예 2: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0462] 

[0463] 실온에서 DMF(3 mL)내 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 2a, 117 mg, 0.259 mmol)의 용액에 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 염산염(39.3 mg, 0.259 mmol), HATU(148 mg, 0.389 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.085 mL, 0.778 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.50분; ESI-MS 435 $[M+H]^+$.

[0464] 중간체 2a: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염

[0465] 실온에서 THF(10 mL)내 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 2b, 660 mg, 1.22 mmol)의 용액에 LiOH(1.22 mL, 2.44 mmol)의 2 M 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반한 후 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.37분; ESI-MS 338 $[M+H]^+$.

[0466] 중간체 2b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

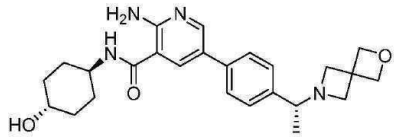
[0467] 실온에서 아세토니트릴(7 mL)내 메틸 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트(WO 2012/087938의 기재와 유사하게 제조됨)(462 mg, 1.663 mmol)의 용액에 (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(중간체 2c, 466 mg, 1.66 mmol), 2M 수성 K_2CO_3(1.66 mL, 3.33 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)-DCM 부가물(67.9 mg, 0.083 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로파 반응기에서 120℃에서 10분간 조사한 다음, 냉각시키고, 셀라이트상에서 여과하고, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 352 $[M+H]^+$.

[0468] 중간체 2c: (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산

[0469] 질소 대기하에 실온에서 아세토니트릴(10 mL)내 (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(WO2007/022935의 설명과 유사하게 제조됨)(525 mg, 2.21 mmol))의 용액에 2-요오도프로판(0.420 mL, 2.65 mmol) 및 K_2CO_3(609 mg, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액과 혼합하였다. 상분리 후 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

(UPLC-MS) t_R 0.72분; ESI-MS 280/282 $[M+H]^+$.

[0470] 실시예 3: 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0471] 

[0472] 질소 대기하에 실온에서 디옥산(5 mL)내 (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 3a, 300 mg, 0.645 mmol)의 용액에 (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b, 420 mg, 0.774 mmol), $PdCl_2$(dppf)(23.6 mg, 0.032 mmol) 및 2N 수성 NaOH(0.645 mL, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 물로 희석시켰다. EtOAc로 2회 추출한 후, 유기층을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 각각 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MeOH에 용해시키고, 실리카-티올 카트리지(500 mg 로딩; MeOH로 예비-컨디셔닝)에 통과시켜 팔라듐을 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs, 2H), 7.12(m, 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 0.45분; ESI-MS 437 $[M+H]^+$.

[0473] 중간체 3a: (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산.

[0474] 질소 대기하에 실온에서 디옥산(25 mL)내 2-아미노-5-브로모-N((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c, 1.00 g, 2.67 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(0.815 g, 3.21 mmol), $PdCl_2$(dppf)(0.098 g, 0.134 mmol) 및 KOAc(0.525 g, 5.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜, 추가 정제없이 사용되는 미정제 갈색 고체로서 표제 화합물(반응 조건 하에서 피나콜레이트 에스테르가 가수분해되었음)을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.32분; ESI-MS 280 $[M+H]^+$.

[0475] 중간체 3b: (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄.

[0476] 질소 대기하에 실온에서 DMF(7 mL)내 (R)-1-(4-브로모페닐)에탄아민(0.216 mL, 1.499 mmol)의 용액에 DIPEA(0.524 mL, 3.00 mmol) 및 3,3-비스(브로모메틸)옥세탄(439 mg, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하고, 냉각한 다음, 물과 EtOAc로 희석시켰다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을, 추가 정제없이 사용되는 황색 오일로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.52분; ESI-MS 282/284 $[M+H]^+$.

[0477] 중간체 3c: 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드.

[0478] 실온에서 DMF(30 mL)내 2-아미노-5-브로모니코틴산(2.00 g, 9.22 mmol)의 용액에 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올(1.68 g, 11.1 mmol), HATU(7.01 g, 18.4 mmol) 및 N-메틸모르폴린(4.05 mL, 36.9 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시켰다. 수성 상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(방법 2a)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 314/316 $[M+H]^+$.

[0479] 실시예 4: 5-(4-((S)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



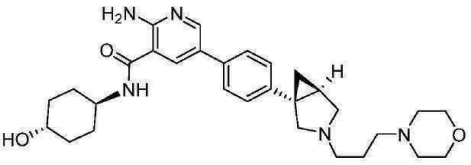
[0480]

[0481] (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b) 대신에 (S)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 4a)을 사용한 것외에는 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 3)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs, 2H), 7.12(m, 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 0.45분; ESI-MS 437 $[M+H]^+$.

[0482] 중간체 4a: (S)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄

[0483] (R)-1-(4-브로모페닐)에탄아민 대신에 (S)-1-(4-브로모페닐)에탄아민을 사용한 것 외에는 (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.55분; ESI-MS 282/284 $[M+H]^+$.

[0484] 실시예 5: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-모르폴리노프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0485]

[0486] 실온에서 아세토니트릴(3 mL)내 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드 TFA 염(중간체 5a, 70 mg, 0.138 mmol)의 용액에 K_2CO_3(47.7 mg, 0.345 mmol) 및 4-(3-브로모프로필)모르폴린(47.9 mg, 0.166 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.82-3.67(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.41(S, 2H), 3.05(d, 1H), 2.48-2.24(m, 9H), 1.93-1.76(m, 5H), 1.61(m, 2H), 1.46-1.17(m, 6H), 0.76(dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.40분; ESI-MS 520 $[M+H]^+$.

[0487] 중간체 5a: 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0488] 실온에서 디옥산(10 mL)내 (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 5b, 1.18 g, 1.95 mmol)의 용액에 디옥산(1.95 mL, 7.78 mmol)내 HCl의 4M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. 때로는 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 추가로 정제하여 용매를 증발시킨 후 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.45분; ESI-MS 393 $[M+H]^+$.

[0489] 중간체 5b: (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0490] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴

산(중간체 5c)을 사용한 것 외에는 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 1.00분; ESI-MS 493 $[M+H]^+$.

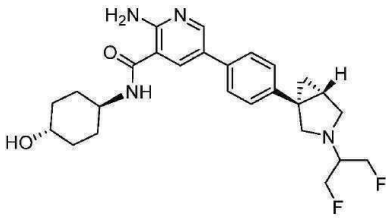
[0491] 중간체 5c: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0492] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 5d)를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.92분; ESI-MS 396 $[M+H]^+$.

[0493] 중간체 5d: (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0494] 라세미 *tert*-부틸-1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1e, 13.5 g, 33.0 mmol)을 키랄 분취용 SFC(CHIRALPAK AD-H 5 μm 30*250 mm, 이동상 CO_2/i-PrOH 70:30, 유속 120 g/분; 278 nm에서의 UV 검출)에 의해 용해하였다. 감압 농축 후 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 키랄 분석용 HPLC(CHIRALPAK AD-3 3 μm 2*100 mm, 이동상 CO_2/MeOH + 0.1% DEA 60:40, 유속 1 mL/분; 274 nm에서 UV 검출): t_R 2.90분, ee = 98.7%, $[\alpha]_D^{20}$ =-87° .

[0495] 실시예 6: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



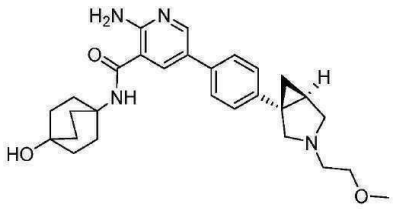
[0496]

[0497] 실온에서 아세토니트릴(3 mL)내 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드 TFA 염(중간체 1a, 70 mg, 0.138 mmol)의 용액에 K_2CO_3(38.2 mg, 0.276 mmol) 및 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a)(37.8 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 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 0.68분; ESI-MS 471 $[M+H]^+$.

[0498] 중간체 6a: 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트

[0499] 질소 대기하에 실온에서 DMF(8 mL)내 1,3-디플루오로프로판-2-올(300 mg, 3.12 mmol)의 용액에 DMAP(26.7 mg, 0.219 mmol) 및 TEA(0.522 mL, 3.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.630 mL, 3.75 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 60분 동안 교반하고, 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시켰다. 유기층을 물로 세정하고, 시트르산 수용액으로 2회, 및 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 2회 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 500 mbar에서 농축시켰다. 추가의 정제없이 사용되는 미정제 오일로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0500] 실시예 7: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0501] 

[0502] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 7a)을 사용하고, 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 대신에 4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 하이드로클로라이드를 사용한 것 외에는 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a)로 정제한 다음, 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)로 정제하여, 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.21(d, 2H), 6.92(s, 2H), 4.32(s, 1H), 3.45(t, 2H), 3.41-3.29(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.08(d, 1H), 2.68-2.51(m, 3H), 2.07-2.03(m, 6H), 1.83-1.79(m, 1H), 1.65-1.61(m, 6H), 1.33(t, 1H), 0.77(bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52분; ESI-MS 477 $[M+H]^+$.

[0503] 중간체 7a: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0504] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 7b)를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 2c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.32분; ESI-MS 354 $[M+H]^+$.

[0505] 중간체 7b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0506] 실온에서 아세토니트릴(6 mL)내 메틸 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 7c, 210 mg, 0.607 mmol)의 용액에 K_2CO_3(168 mg, 0.729 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(0.068 mL, 0.729 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 추가 정제없이 사용되는, 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 368 $[M+H]^+$.

[0507] 중간체 7c: 메틸 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염

[0508] 실온에서 디옥산(7 mL)내 (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 5d, 500 mg, 1.22 mmol)의 용액에 디옥산(1.22 mL, 4.88 mmol)내 HCl의 4M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.58분; ESI-MS 310 $[M+H]^+$.

[0509] 실시예 8: 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0510]

[0511] 질소 대기하에 실온에서, 디옥산(4 mL)내 2-아미노-5-브로모-N((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c, 230 mg, 0.731 mmol)의 용액에 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a, 463 mg, 0.731 mmol), 2N 수성 K_2CO_3(0.73 mL, 1.46 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)-DCM 부가물(29.9 mg, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 60분 동안 교반한 후, EtOAc 및 수성 $NaHCO_3$으로 희석시켰다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 및 염수로 각각 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24-8.16(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.39(t, 1H), 7.06(s, 2H), 6.86(d, 2H), 4.54(d, 1H), 3.69-3.33(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.66(q, 3H), 1.82(m, 4H), 1.42-0.88(m, 10H). (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 456 $[M+H]^+$.

[0512] 중간체 8a: 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진

[0513] 질소 대기하에 실온에서 디옥산(8 mL)내 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8b, 212 mg, 0.662 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(202 mg, 0.794 mmol), KOAc(130 mg, 1.323 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)-DCM 부가물(27 mg, 0.033 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜, 임의의 추가 정제없이 사용되는, 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.79분; ESI-MS 349 $[M+H]^+$.

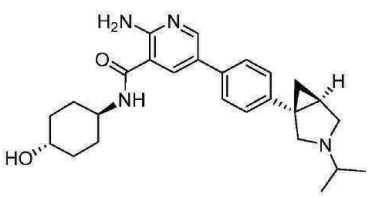
[0514] 중간체 8b: 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진

[0515] 실온에서 아세토니트릴(7 mL)내 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진(중간체 8c, 215 mg, 0.797 mmol)의 용액에 2-요오도프로판(0.095 mL, 0.956 mmol) 및 K_2CO_3(220 mg, 1.593 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 4시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 수성 $NaHCO_3$으로 희석시켰다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 임의의 추가 정제없이 사용되는 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.66분; ESI-MS 302 $[M+H]^+$.

[0516] 중간체 8c: 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진

[0517] 질소 대기하에 실온에서, 디옥산(8 mL)내 *tert*-부틸 4-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(300 mg, 0.835 mmol)의 용액에 디옥산(0.84 mL, 3.34 mmol)내 4N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 수성 $NaHCO_3$로 희석시켰다. 상분리 후, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 임의의 추가 정제없이 사용되는 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.60분; ESI-MS 260 $[M+H]^+$.

[0518] 실시예 9: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0519]

[0520] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 2a)

대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 9a)을 사용한 것 외에는 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 2)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.50분; ESI-MS 435 $[M+H]^+$.

[0521] 중간체 9a: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염

[0522] 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 2b) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 9b)를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 2a)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.37분; ESI-MS 338 $[M+H]^+$.

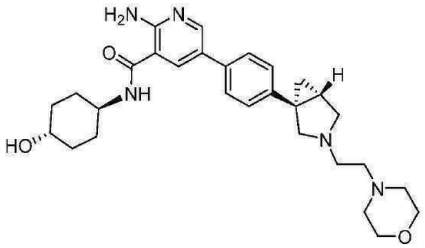
[0523] 중간체 9b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0524] (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(중간체 2c) 대신에 (1S,5R)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(중간체 9c)를 사용한 것 외에는 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 2b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 352 $[M+H]^+$.

[0525] 중간체 9c: (1S,5R)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산

[0526] (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 대신에 (1S,5R)-1-(4-브로모페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(WO2007/022935에 설명된 것과 유사하게 제조됨)를 사용한 것 외에는 (1R,5S)-1-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(중간체 2c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.70분; ESI-MS 280/282 $[M+H]^+$.

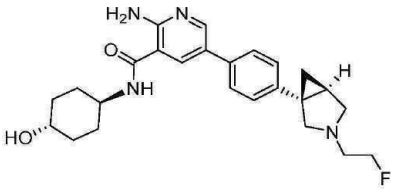
[0527] 실시예 10: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0528]

[0529] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 4-(2-브로모에틸)모르폴린을 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.84-3.67(m, 1H), 3.63-3.51(m, 4H), 3.46-3.39(m, 2H), 3.09(d, 1H), 2.71-2.57(m, 3H), 2.42(s, 6H), 1.95-1.75(m, 5H), 1.53-1.15(m, 5H), 0.77(d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49분; ESI-MS 506 $[M+H]^+$.

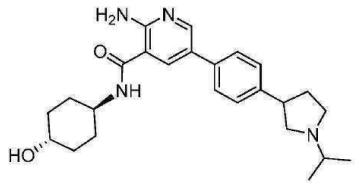
[0530] 실시예 11: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0531]

[0532] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 1-브로모-2-플루오로에탄을 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 2H), 4.50(s, 1H), 3.73(d, 1H), 3.41(d, 3H), 2.83-2.78(m, 3H), 1.85(t, 5H), 1.47-1.16(m, 6H), 0.78(s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.47분; ESI-MS 439 $[M+H]^+$.

[0533] 실시예 12: 2-아미노-N((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(1-이소프로필피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드



[0534]

[0535] 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a) 대신에 1-이소프로필-3-(4-(4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘(중간체 12a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 8)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.62-7.51(m, 2H), 7.37-7.28(m, 2H), 7.09(s, 2H), 4.55(d, 1H), 3.70(dq, 1H), 3.44-3.34(m, 2H), 3.03(d, 1H), 2.75(s, 2H), 2.29-2.06(m, 2H), 1.87-1.68(m, 5H), 1.42-1.17(m, 5H), 1.06(t, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 423 $[M+H]^+$.

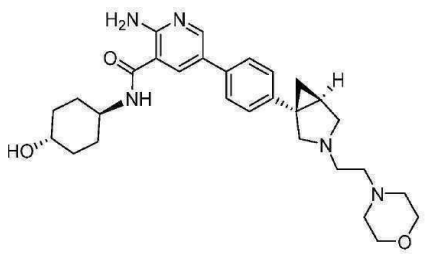
[0536] 중간체 12a: 1-이소프로필-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘

[0537] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8b) 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-이소프로필피롤리딘(중간체 12b)을 사용한 것 외에는 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.79분; ESI-MS 316 $[M+H]^+$.

[0538] 중간체 12b: 3-(4-브로모페닐)-1-이소프로필피롤리딘

[0539] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진(중간체 8c) 대신에 3-(4-브로모페닐)피롤리딘 염산염을 사용한 것 외에는 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8b)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 269 $[M+H]^+$.

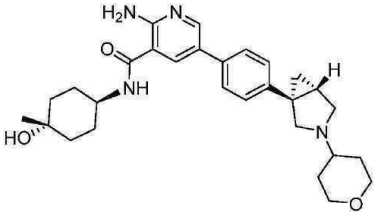
[0540] 실시예 13: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0541]

[0542] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 4-(2-브로모에틸)모르폴린을 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.84-3.67(m, 1H), 3.63-3.51(m, 4H), 3.46-3.39(m, 2H), 3.09(d, 1H), 2.71-2.57(m, 3H), 2.42(s, 6H), 1.95-1.75(m, 5H), 1.53-1.15(m, 5H), 0.77(d, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49분; ESI-MS 506 $[M+H]^+$.

[0543] 실시예 14: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0544] 

[0545] 2-아미노-5-(4-(1R,5S)-3-*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 14a)을 사용하고, 및 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.35(s, 1H), 7.72(d, 2H), 7.71(bs, 2H), 7.41(d, 2H), 4.06(dd, 1H), 3.98(dd, 2H), 3.85-3.43(m, 5H), 3.27(t, 2H), 2.26(dd, 1H), 1.99(d, 2H), 1.83-1.76(m, 4H), 1.68-1.56(m, 3H), 1.51-1.45(m, 5H), 1.21-1.13(m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.51분; ESI-MS 491 $[M+H]^+$.

[0546] 중간체 14a: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 산(TFA 염)

[0547] 실온에서 무수 THF(16 mL)내 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 14b, 1.30 g, 2.97 mmol)의 용액에 LiOH(4.46 mL, 8.92 mmol)의 2M 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 140분 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(방법 3b)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고 동결 건조시켜 표제 화합물을 회백색 TFA 염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.40분; ESI-MS 380 $[M+H]^+$.

[0548] 중간체 14b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

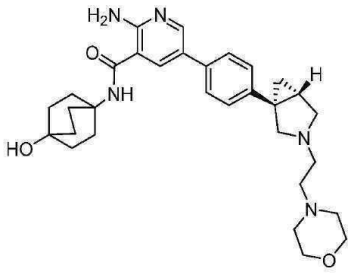
[0549] 실온에서 DCM(16 mL)내 메틸 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 14c, 1.18 g, 3.28 mmol)의 용액에 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(0.33 mL, 3.60 mmol) 및 AcOH(0.38 mL, 6.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 30분간 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.74 g, 8.19 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 임의의 추가 정제없이 사용되는 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.67분; ESI-MS 394 $[M+H]^+$.

[0550] 중간체 14c: 메틸 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염

[0551] 실온에서 디옥산(25 mL)내 (1R,5S)-*tert*-부틸-1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d, 1.50 g, 3.66 mmol)의 용액에 디옥산(3.66 mL, 14.7 mmol)내

HCl의 4M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.58분; ESI-MS 310 $[M+H]^+$.

[0552] 실시예 15: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0553]

[0554] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 15a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염을 사용한 것 외에는 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.21(d, 2H), 6.92(s, 2H), 4.31(s, 1H), 3.58-3.56(m, 4H), 3.09(d, 1H), 2.64-2.62(m, 2H), 2.59-2.41(m, 9H), 2.07-2.04(m, 6H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.65-1.61(m, 6H), 1.31(t, 1H), 0.75(dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.53분; ESI-MS 532 $[M+H]^+$.

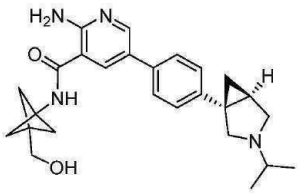
[0555] 중간체 15a: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0556] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 15b)를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 2c)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.39분; ESI-MS 409 $[M+H]^+$.

[0557] 중간체 15b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0558] 메틸 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 7c) 대신에 메틸 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 14c)을 사용하고, 1-브로모-2-메톡시에탄 대신에 4-(2-브로모에틸)모르폴린을 사용한 것 외에는, 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 7b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 423 $[M+H]^+$.

[0559] 실시예 16: 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0560]

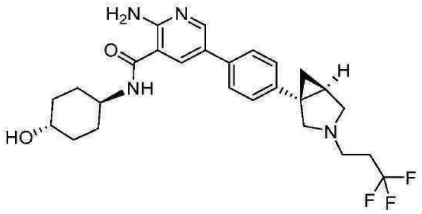
[0561] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 2a) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 9a)을

사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 염산염 대신에 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올(중간체 16a)을 사용한 것 외에는 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 2)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.18(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.48(dd, 1H), 7.33-7.17(m, 4H), 4.55(t, 1H), 3.51(d, 3H), 3.31(s, 2H), 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 0.54분; ESI-MS 433 $[M+H]^+$.

[0562] 중간체 16a: (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올

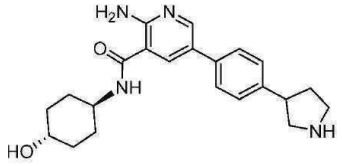
[0563] THF(7 mL)내 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 HCl 염(218 mg, 1.23 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(140 mg, 3.68 mmol)를 0℃에서 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, THF 및 물의 혼합물로 0℃에서 급냉시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축시켜 추가 정제없이 사용되는 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. FIA-MS 114 $[M+H]^+$.

[0564] 실시예 17: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0565] 

[0566] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 3,3,3-트리플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 3.39(m, 3H), 3.09(S,1H), 2.72-2.59(m, 4H), 1.86(m, 5H), 1.52-1.18(m, 6H), 0.79(s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.59분; ESI-MS 489 $[M+H]^+$.

[0567] 실시예 18: 2-아미노-N((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드

[0568] 

[0569] 질소 대기하에 실온에서 디옥산(3 mL)내 *tert*-부틸 3-(4-(6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(중간체 18a, 120 mg, 0.140 mmol)의 용액에 디옥산(0.210 mL, 0.839 mmol)내 4N HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 감압 농축 후, 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피(방법 3a)로 정제하였다. $NaHCO_3$ 및 EtOAc의 포화 수용액 사이에 순수한 분획을 나누었다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.57(d, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.09(s, 2H), 4.55(d, 1H), 3.77-3.69(m, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 3.12-2.91(m, 2H), 2.74-2.62(m, 2H), 2.24-2.07(m, 1H) 1.83(dd, 4H), 1.42-1.16(m, 5H). (UPLC-MS) t_R 0.42분; ESI-MS 381 $[M+H]^+$.

[0570] 중간체 18a: *tert*-부틸 3-(4-(6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0571] 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a) 대신에

tert-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(중간체 18b)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 8)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.95분; ESI-MS 481 $[M+H]^+$.

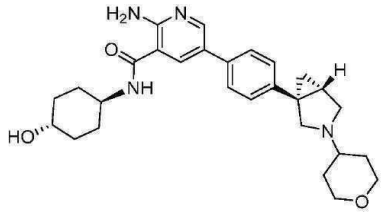
[0572] 중간체 18b: *tert*-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0573] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8b) 대신에 *tert*-부틸 3-(4-브로모페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(중간체 18c)를 사용한 것 외에는 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 1.43분; ESI-MS 374 $[M+H]^+$.

[0574] 중간체 18c: *tert*-부틸 3-(4-브로모페닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[0575] 질소 대기하에 실온에서 DCM(7 mL)내 3-(4-브로모페닐)피롤리딘(200 mg, 0.885 mmol)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카보네이트(0.308 mL, 1.327 mmol) 및 TEA(0.247 mL, 1.769 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, DCM과 혼합하였다. 상 분리 후 수성층을 DCM으로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 추가 정제없이 사용되는 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 1.33분; ESI-MS 270 $[M+H]^+$.

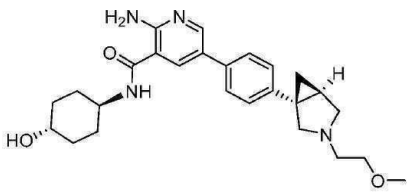
[0576] 실시예 19: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0577]

[0578] 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.48분; ESI-MS 477 $[M+H]^+$.

[0579] 실시예 20: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

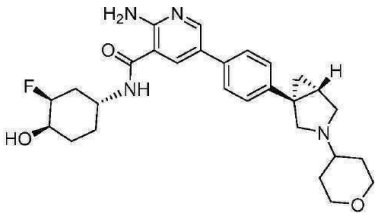


[0580]

[0581] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 1-브로모-2-메톡시에탄을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.49분; ESI-MS 451 $[M+H]^+$.

[0582] 실시예 21: 2-아미노-N-((1R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0583] 

[0584] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 14a)을 사용하고, 및 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 (1R,2S,4R)-4-아미노-2-플루오로사이클로헥산올 염산염(중간체 21a)를 사용한 것 외에는 (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 9.60(bs, 1H), 8.42(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.64(bs, 2H), 7.36(bs, 2H), 7.14(s, 2H), 4.94(t, 1H), 4.80(d, 1H), 4.16-3.82(m, 4H), 3.81-3.45(m, 4H), 3.30-3.25(m, 4H), 2.15(bs, 1H), 1.88-1.85(m, 2H), 1.65-1.59(m, 5H), 1.76-1.27(m, 3H), 1.18(bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 495 $[M+H]^+$.

[0585] 중간체 21a: (1R,2S,4R)-4-아미노-2-플루오로사이클로헥산올 염산염

[0586] 질소 대기하에 EtOH(20 mL)내 벤질 ((1R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(중간체 21b, 376 mg, 1.41 mmol)의 용액에 목탄상의 팔라듐(10%)(80 mg, 0.075 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 3회 퍼징한 다음, 수소로 2회 퍼징하였다. 실온에서 17시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고, 필터 케이크를 EtOH로 세정하여 무색의 용액을 수득하였다. 염산(EtOH내 1.25 M, 14 mL, 17.5 mmol)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축하여 표제 화합물을 회백색 흡습성 고체로서 수득하였다. FIA ESI-MS 134 $[M+H]^+$.

[0587] 중간체 21b: 벤질 ((1R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

[0588] 0℃에서 MeOH(15 mL)내 벤질 ((1R,3S)-3-플루오로-4-옥소사이클로헥실)카바메이트(중간체 21c, 768 mg, 2.90 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(274 mg, 7.24 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하고 실온에 도달시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, DCM 및 물을 첨가하였다. 상 분리 후 수성 층을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.76분; ESI-MS 268 $[M+H]^+$. 설명된 바와 같은 절대 배치는 X-선 결정학에 의해 확인되었다.

[0589] 중간체 21c: 벤질 ((1R,3S)-3-플루오로-4-옥소사이클로헥실)카바메이트

[0590] DCM(26 mL)내 벤질 ((1R,3S,4S)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(중간체 21d, 710 mg, 2.66 mmol)의 용액에 피리디늄 클로로크로메이트(859 mg, 3.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 피리디늄 클로로크로메이트의 다른 부분(573 mg, 2.66 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 18시간 동안 교반하였다. DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가한 후, 두개의 상을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.82분; ESI-MS 266 $[M+H]^+$.

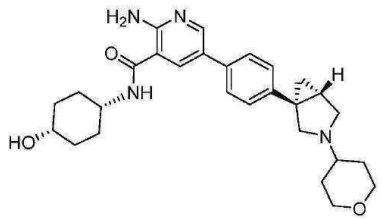
[0591] 중간체 21d: 벤질 ((1R,3S,4S)-3-플루오로-4-하이드록시사이클로헥실)카바메이트

[0592] 바이알에 벤질 (1R,3R,6S)-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일카바메이트(중간체 21e, 1.50 g, 6.07 mmol) 및 TEA 트리하이드로플루오라이드(4.94 mL, 30.3 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하여 100℃에서 2시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(400 mL)내 K_2CO_3(5.87 g, 42.5 mmol)의 교반된 용액에 천천히 부어 넣고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 위치이성질체의 혼합물을 수득하고, 이를 제조용 키랄 HPLC(컬럼: ChiralPak AD, 20 ㎛, 50 x 5 cm, 유속: 90 mL/분, 검출 파장: 220 nm, 이동상: n-헵탄:EtOH 90:10, t=52분까지, 85:15, t=69분까지, 그리고나서 80:20)에 의해 분해하였다. 표제 화합물을 무색 오일로서 단리하고, UPLC-MS에 의해 특징분석하였다(SQ13, 컬럼: 60℃에서 Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1 x 50 mm, 용리액 A: 물 + 0.05% 포름산 + 3.75 mM NH_4OAc, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.04% 포름산, 구배: 1.4분내에 5 내지 98% B, 유속 1.0 mL/분, t_R 0.81분; ESI-MS 268 $[M+H]^+$).

[0593] 중간체 21e: (1R,3R,6S)-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일카바메이트

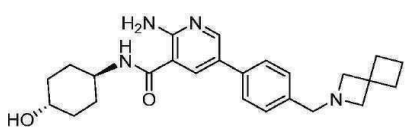
[0594] *syn*-벤질(7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)카바메이트(Gomez-Sanchez et al., Tetrahedron 2005, 61(5), 1207-1219에 기술된대로 제조됨)을 제조용 키랄 HPLC(컬럼: ChiralPak AY, 10 ㎛, 25 x 5 cm, 유속: 30 mL/분, 검출 파장: 214 nm, 이동상: n-헵탄:이소프로판올 80:20)에 의해 분해하였다. 표제 화합물을 무색의 오일로서 단리하고, 키랄 HPLC(ChiralPak AY-H, 5 um, 15 x 0.46 cm, 유속: 1 mL/분, 검출 파장: 214 nm, 이동상: 헥산:이소프로판올 70:30, t_R 2.24분, 99.2% ee)에 의해 특징분석하였다. (UPLC-MS) t_R 0.90분; ESI-MS 248 $[M+H]^+$.

[0595] 실시예 22: 2-아미노-N-((1s,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0596] 

[0597] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 14a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *시스*-4-아미노사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50(bs, 1H), 8.41-8.33(m, 2H), 8.17(d, 1H), 7.62(bs, 2H), 7.26(bs, 2H), 7.14(s, 1H), 4.42(d, 1H), 4.05-3.79(m, 5H), 3.34-3.24(m, 4H), 3.11(bs, 1H), 2.70-2.50(m, 1H), 1.83-1.71(m, 7H), 1.62-1.47(m, 7H), 1.35-1.29(m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52분; ESI-MS 477 $[M+H]^+$.

[0598] 실시예 23: 5-(4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0599] 

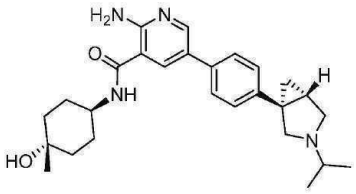
[0600] 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a) 대신에 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 23a)를 사용한 것 외에는 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코

틴아미드(실시예 8)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1 H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.14(d, 1H), 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 0.51분; ESI-MS 421 $[M+H]^+$.

[0601] 중간체 23a: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄

[0602] 질소 대기하에 실온에서 아세토니트릴(8 mL)내 2-(4-(브로모메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(300 mg, 1.01 mmol)의 용액에 2-아자스피로[3.3]헵탄(148 mg, 1.11 mmol) 및 탄산 세슘(428 mg, 1.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반한 후, 포화된 $NaHCO_3$ 및 EtOAc의 수용액으로 희석시켰다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 추가 정제없이 사용되는 표제 화합물을 수득하였다(UPLC-MS) t_R 0.82분; ESI-MS 314 $[M+H]^+$.

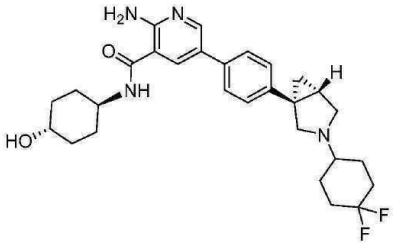
[0603] 실시예 24: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0604]

[0605] *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 염산염 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 2)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.53분; ESI-MS 449 $[M+H]^+$.

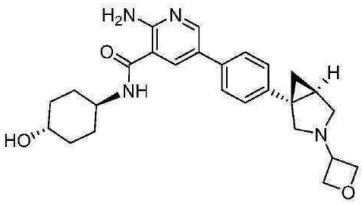
[0606] 실시예 25: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0607]

[0608] 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 4,4-디플루오로사이클로헥사논을 사용한 것 외에는 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.56분; ESI-MS 511 $[M+H]^+$.

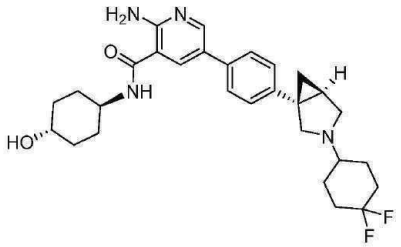
[0609] 실시예 26: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0610]

[0611] 질소 대기하에 실온에서 DCM(4 mL)내 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드 TFA 염(중간체 5a, 70 mg, 0.138 mmol)의 용액에 옥세탄-3-온(12.0 mg, 0.166 mmol) 및 AcOH(0.012 mL, 0.207 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(58.6 mg, 0.276 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc와 혼합하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 449 $[M+H]^+$.

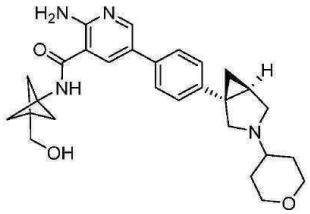
[0612] 실시예 27: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0613]

[0614] 옥세탄-3-온 대신에 4,4-디플루오로사이클로헥사논을 사용한 것 외에는 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 26)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50(bs, 1H), 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), 4.12(bs, 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). (UPLC-MS) t_R 0.56분; ESI-MS 511 $[M+H]^+$.

[0615] 실시예 28: 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0616]

[0617] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 28a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올(중간체 16a)을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마

토그래피(방법 3a)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.50분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

[0618] 중간체 28a: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0619] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 28b)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 2c)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.37분; ESI-MS 380 $[M+H]^+$.

[0620] 중간체 28b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0621] 메틸 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 14c) 대신에 메틸 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 7c)을 사용한 것 외에는, 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 14b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 394 $[M+H]^+$.

[0622] 실시예 29: 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0623] 

[0624] 3-(4-(6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트(중간체 18a) 대신에 *tert*-부틸 4-(4-(6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(중간체 29a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-N((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(피롤리딘-3-일)페닐)니코틴아미드(실시예 18)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29-8.16(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.38(t, 1H), 7.06(s, 2H), 6.88-6.75(m, 2H) 4.54(d, 1H), 3.69(m, 1H), 3.42-3.32(m, 2H), 3.17(dd, 4H), 2.92(dt, 4H), 1.88-1.73(m, 4H), 1.43-1.15(m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.42분; ESI-MS 414 $[M+H]^+$.

[0625] 중간체 29a: *tert*-부틸 4-(4-(6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트

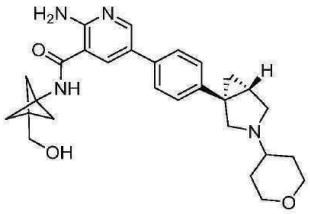
[0626] 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a) 대신에 *tert*-부틸 4-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(중간체 29b)를 사용한 것 외에는, 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(실시예 8)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 60분 동안 교반하고, 순상 크로마토그래피(방법 2b)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.96분; ESI-MS 514 $[M+H]^+$.

[0627] 중간체 29b: *tert*-부틸 4-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[0628] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진(중간체 8b) 대신에 *tert*-부틸 4-(4-브로모-3-플루오로페닐)피페라진-1-카

복실레이트를 사용한 것 외에는, *tert*-부틸 4-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(중간체 8a)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 1.38분; ESI-MS 407 $[M+H]^+$.

[0629] 실시예 30: 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0630] 

[0631] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 14a)을 사용하고, 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 대신에 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올(중간체 16a)을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.18(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.24-7.22(m, 4H), 4.55(t, 1H), 3.87-3.84(m, 2H), 3.51(d, 2H), 3.48-3.25(m, 2H), 3.10(bs, 1H), 2.56-2.47(m, 4H), 1.97(s, 6H), 1.96-1.74(m, 3H), 1.39-0.30(m, 3H), 0.77(bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.51분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

[0632] 실시예 31: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드

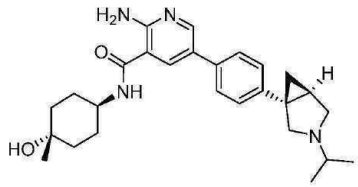
[0633] 

[0634] 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a) 대신에 (R)-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)보론 산(중간체 31a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 8)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 정제를 순상 크로마토그래피(방법 2b)에 의해 수행하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.48(d, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.63(d, 2H), 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 0.44분; ESI-MS 409 $[M+H]^+$.

[0635] 중간체 31a: (R)-(4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)보론 산

[0636] 질소 대기하에 실온에서 아세토니트릴(4 mL)내 (4-(브로모메틸)페닐)보론 산(125 mg, 0.582 mmol)의 용액에 K_2CO_3(161 mg, 1.164 mmol) 및 (R)-2-메틸피롤리딘(54.5 mg, 0.640 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반한 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 추가 정제없이 사용되는 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.33분; ESI-MS 220 $[M+H]^+$.

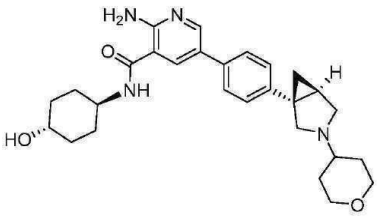
[0637] 실시예 32: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0638]

[0639] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 2a) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 9a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 염산염 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 2)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.50분; ESI-MS 449 $[M+H]^+$.

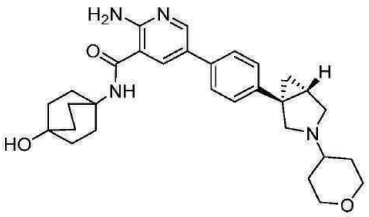
[0640] 실시예 33: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0641]

[0642] 옥세탄-3-온 대신에 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온을 사용한 것 외에는 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 26)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.62(dd, 2H), 7.25(s, 2H), 7.12(s, 1H), 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 0.47분; ESI-MS 477 $[M+H]^+$.

[0643] 실시예 34: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(본원에서 화합물 A라고도 함)



[0644]

[0645] 질소 대기하에 실온에서 무수 DMF(60 mL)내 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 TFA 염(중간체 14a, 4.10 g, 8.14 mmol) 및 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염(2.17 g, 12.2 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린(2.24 mL, 20.4 mmol) 및 HATU(4.64 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 희석시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 크로마토그래피(방법 3b)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 설명된 바와 같은 절대 배열은 ALK-2 키나아제 도메인과의 복합체 중 표제 화합물의 X-선 결정학적 분석에 의해 확인되었다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-

d6) δ 8.34(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.57(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 0.54분; ESI-MS 503 $[M+H]^+$. 키랄 HPLC(ChiralPak Id, 5㎛, 유속: 1 mL/분, 검출 파장: 270 nm, 이동상: 헵탄:이소프로판올 60:40(+ 0.1% 디에틸아민)): t_R 18.7분, 92.3% ee.

[0646] 대안적인 실시예 34A: 실온에서 DMF(3500 mL)내 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 염산염(1 kg, 1.683 mol) 및 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염(343.9 g, 1.935 mol)의 용액에 Et_3N(681.2 g, 6.732 mol) 및 HATU(767.9 g, 2.019 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 IT = 45℃로 가열하고, 5% $NH_3.H_2O$ 용액(5200 g)을 첨가하였다. 약 30분 동안 교반하고, 또 다른 5% $NH_3.H_2O$ 용액(1800 g)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 IT = 45℃로 가열하였다. 혼합물을 IT = 22℃로 냉각시켰다. 여과하고, 습윤 케이크를 H_2O(1500 mL x 3)로 세정하였다. 습윤 케이크를 진공하에 45℃에서 24시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물을 아세톤(3000 mL)에 용해시킨 다음, 여과하여 일부 용해되지 않은 고체를 제거하였다. 여과액을 IT = 50℃로 가열하였다. H_2O(2000 mL)를 첨가하였다. 백색 침전물이 형성될 때까지 혼합물을 IT = 50℃에서 30분 동안 교반하였다. H_2O(4000 mL)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 IT = 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2시간 동안 IT = 22℃로 냉각시키고, 여과시킨 후, 습윤 케이크를 아세톤:H_2O = 1:2(v/v, 1000 mL × 2)로 세정하였다. 습윤 케이크를 진공하에 45℃에서 24시간 동안 건조시켰다. 총 760 g의 백색 고체가 수득되었다(수율 89%, 99.4% ee).

[0647] 1H NMR(DMSO-d6) δ: 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).

[0648] ^{13}C NMR(DMSO-d6) δ: 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.

[0649] MS(ESI-TOF): 503.3018 $[M+H]^+$.

[0650] 출발 물질(하이드로클로라이드 염)을 하기와 같이 수득하였다:

[0651] 메틸 2-아미노-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트 디하이드로클로라이드(10 g, 19.5 mmol, 1.0당량)을 MeOH(31.7 g)에 현탁시켰다. 그런 다음, H_2O(10 g)내 NaOH(2.9 g, 72.2 mmol, 3.7당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 ± 5℃로 가열하고 3시간 넘게 교반하여 현탁액을 수득하였다.

[0652] 아세톤(200 g)을 함유하는 다른 플라스크에, i-PrOH(14.8 g, 97.6 mmol, 5당량) 중의 5 내지 6 N HCl을 첨가하였다. 용액을 47 ± 3℃로 가열하였다. 이어서, 상기 MeOH 현탁액을 상기 혼합물에 적가하고, 47 ± 3℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 23 ± 3℃로 냉각시키고 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 습윤 케이크를 아세톤(40 g)으로 세정하였다. 습윤 케이크를 진공하에 55℃에서 8시간 동안 건조시켰다. 2-아미노-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산 염산염(12.3 g, 99.3% HPLC 순도, 62.1% 분석 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0653] 1 H NMR(DMSO-d6) δ: 111.53 (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).

[0654] ^{13}C NMR(DMSO-d6) δ: 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.

[0655] MS(ESI-TOF): 380.1974 $[M+H]^+$.

[0656] 출발 물질인 2-아미노-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트 디하이드로클로라이드를 다음과 같이 수득하였다:

[0657] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 1*R*,5*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-이움 클로라이드(20 g, 1당량), EA(200 mL) 및 25% K_2CO_3(62 g)을 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기 층을 농축시켰다. 2-메틸-2-부탄올(48 g, 60 mL)을 첨가하였다. 유기층을 농축시켰다. 2-메틸-2-부탄올(144 g, 180 mL)을 첨가하였다.

[0658] 혼합물을 500 mL Redlay로 옮겼다. K_2CO_3(18.8 g, 2.5당량) 및 메틸 2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)니코티네이트(16.8 g, 1.04당량; 중간체 1e 참조)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 N_2로 탈기시켰다. 혼합물을 1시간 내에 IT = 50 ± 5℃로 가열하였다. Pd(dppf)Cl_2(1.2 g, 0.03당량)를 첨가하였다. 혼합물을 IT = 70 ± 3℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 22℃로 냉각시킨 후, H_2O(120 g) 및 EA(180 g)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. MCC(6 g)를 첨가하고, 혼합물을 MCC를 통해 여과시켰다. 케이크를 EA(54 g)로 세정하였다. 상 분리 후, 유기층을 5% NaCl(124 g)로 세정하였다. 그런 다음 Quadrasil MP(Johnson Matthey의 중금속 제거제, 6 g)를 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 IT = 55℃로 8시간 동안 가열하고, MCC를 통해 여과하고 EA(54 g)로 세정하였다. Quadrasil MP(2 g)를 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 IT = 55℃로 6시간 동안 가열하고, CMC를 통해 여과하고 EA(54 g)로 세정하였다. 유기층을 농축시켰다. 아세톤(158 g, 200 mL)을 첨가하였다. IT = 22 ± 3℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 IT = 40 ± 3℃로 가열하였다. IT < 50℃에서 15.5% HCl(38.4 g)을 적가했다. 혼합물을 IT = 45 ± 3℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 22 ± 3℃로 냉각시켰다. 혼합물을 22 ± 3℃에서 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 케이크를 아세톤(32 g x 2)으로 세정하였다. 습윤 케이크를 진공하에 50℃에서 적어도 8시간 동안 건조시켰다. 출발 물질을 수득하고, 22.5 g의 백색 고체(97.1% HPLC 순도, 5.2% 수분 함량, 87% 분석 수율)를 수득하였다.

[0659] 1H NMR(DMSO-d6) δ: 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).

[0660] 13C NMR(DMSO-d6) δ: 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.

[0661] MS(ESI-TOF): 394.2071 $[M+H]^+$.

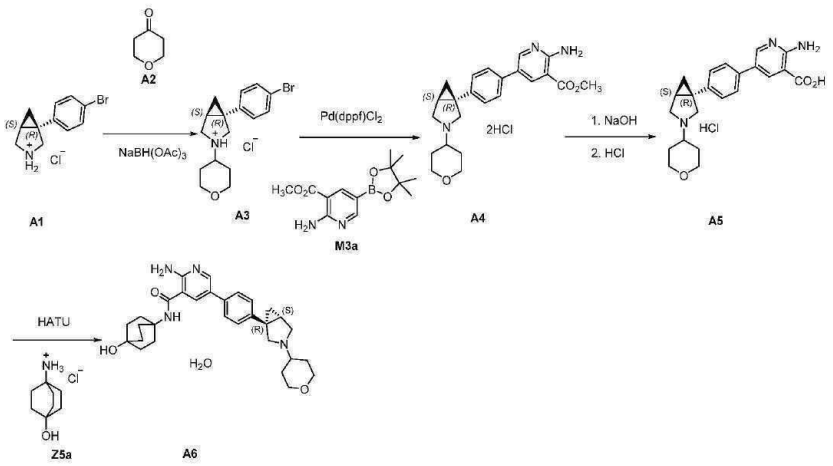
[0662] 출발 물질인 (1*R*,5*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-이움 클로라이드는 하기와 같이 수득하였다:

[0663] 1 L Redlay에 (1*R*,5*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-이움 클로라이드(30 g, 1당량), 디하이드로-2*H*-피란-4(3*H*)-온(13.13 g, 1.2당량) 및 THF(300 mL)를 채웠다. 혼합물을 IT = 22 ± 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. IT < 30℃를 유지하면서 $NaBH(OAc)_3$(30.1 g, 1.3당량)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 IT = 22 ± 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. IT < 30℃ 및 pH < 2를 유지하면서 6.2% HCl(93 g, 90 ml, 1.5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 25% K_2CO_3(259 g, 210 mL)을 첨가하여 pH = 8 ~ 9로 조정하였다. IPAc(300 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상분리 후, H_2O(150 g)를 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기층을 진공하에 농축시켰다(50~100 mbaR, 50℃ 수조). IPA(120 g, 150 mL)를 첨가하였다. 유기층을 진공하에 농축시켰다(50~100 mbaR, 50℃ 수조). IPA(144 g, 180 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 CMC로 여과하였다. 케이크를 IPA(24 g x 2)로 세정하였다. H_2O(5 g)를 유기 층에 첨가하였다. 31% HCl(19.3 g)을 IT < 35℃로 적가하였다. 혼합물을 IT = 22 ± 5℃에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 케이크를 IPA(48 g x 2)로 세정하였다. 습윤 케이크를 진공하에 50℃에서 적어도 6시간 동안 건조시켰다. 목적하는 생성물(31.4 g, 98% HPLC 순도, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0664] ^{1}H NMR(DMSO-d6 및 D20) δ: 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).

[0665] ^{13}C NMR(DMSO-d6) δ: 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 $[M+H]^+$

[0666] 대안적인 실시예 34A의 완전한 제조 방법이 하기 반응식 34A에 도시된다:

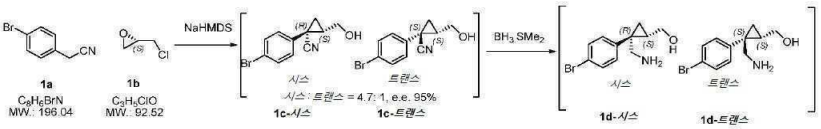


[0667]

[0668] 이 반응식에서 첫 번째 화합물인 A1은 다음과 같이 수득될 수 있다:

[0669] 단계 1-2 1c 및 1d의 합성

[0670] 반응식 34A1



[0671]

[0672] 반응 절차(또한, Xu, Feng 외, Org. Lett., Vol 8, No. 17, 2006, pages 3885-3888 참조):

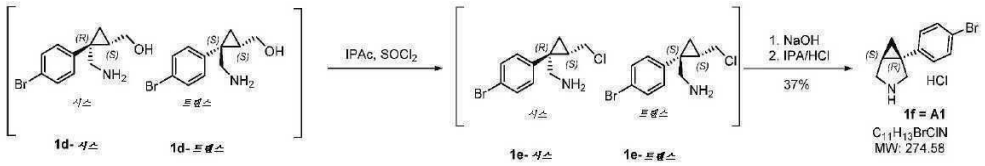
[0673] -15~20℃에서 5시간에 걸쳐 N_2 하에서 THF(30 L)내 1a(3.00 kg, 15.3 mol, 1.0당량, Sigma-Aldrich로부터 입수가능함) 및 1b(1.80 kg, 19.47 mmol, 1.27당량; 예를 들어 Sigma-Aldrich로부터 입수가능함)의 용액에 NaHMDS(THF 중 2.0 M, 19.2 L, 38.4 mol, 2.5당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -15℃에서 추가로 3시간 동안 교반한 후, 점차적으로 실온으로 가온시키고, 16시간 교반하였다. HPLC는 4-브로모페닐아세토니트릴이 완전히 소비되었음을 보여주었다.

[0674] $BF_3.Et_2O$(4.74 kg, 15.3 mol, 1.0당량)를 20 내지 40℃에서 서서히 첨가하였다. 첨가 후, BH_3.DMS(19.2 L, 38.4 mol, 2.5당량)를 20 내지 40℃에서 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 50 내지 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC는 중간체가 완전히 소비되었음을 나타낸다.

[0675] 혼합물을 -5~0℃로 냉각시키고, AcOH(4.5 kg, 74.4 mol, 4.86당량)를 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 3 N HCl(36 kg)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, THF의 대부분을 진공하에 40~45℃에서 제거하였다. 그런 다음, 잔류물을 MTBE(3 x 10 L)로 추출하였다. MTBE 상을 3N HCl(4 x 5 L)로 세정하였다. 합한 수성층을 0℃로 냉각시켰다. 그 다음, 수성층을 30% NaOH에 의해 pH > 10으로 중화시키고, IPAc(3x15 kg)로 추출하고, 염수(5 L)로 세정하고, 진공 하에서 증발시켜 미정제 화합물 1d(3.71 kg)를 수득하였으며, 다음 단계에 직접 사용되었다.

[0676] 단계 3-4 1e 및 1f의 합성

[0677] 반응식 34A2



[0678]

[0679] 반응 절차:

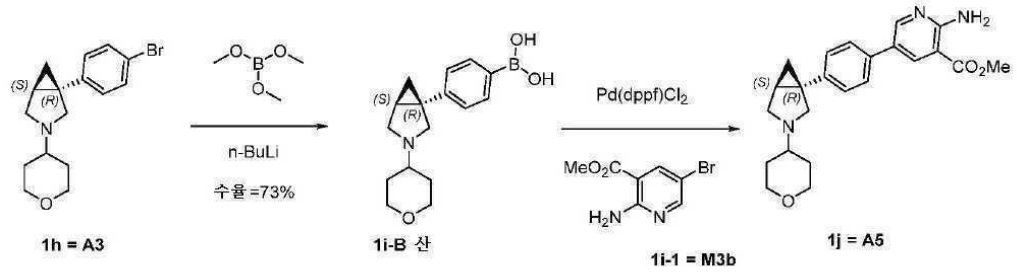
[0680] IPAc(12 L)을 0℃로 냉각시키고, 온도를 0-4℃로 유지하면서 $SOCl_2$(5.46 kg, 45.9 mol, 1.5당량)를 첨가하였다. 첨가 후, IPAc(24 L)내 미정제 화합물 1d(7.46 kg, 6 kg 1a에서 합한 2개의 배치)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. HPLC는 중간체가 완전히 소비되었음을 나타낸다.

[0681] 혼합물을 -5~0℃로 냉각시키고 물(30 L)로 급냉시킨 후 30% NaOH 수용액을 서서히 가하여 pH를 8.5 내지 9로 조정하고 밤새 0-5℃에서 교반하였다. HPLC는 중간체가 완전히 소비되었음을 나타낸다.

[0682] 30% NaOH 수용액을 서서히 가하여 0~10℃에서 pH를 11 내지 12로 조정하고 실온에서 30분간 교반하였다. 상 분리하고, 수성 층을 IPAc(10 kg)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(5 L)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시켰다. 그런 다음 여과액을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 4M HCl ₩ IPA(8.0 kg, 151 mol)를 0 내지 5℃에서 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~5℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 수집하고, MTBE(6 L)로 세정하고, 진공하에 건조시켜 화합물 1f(3.10 kg, 분석량 98%, 수율 37%)을 수득하였다.

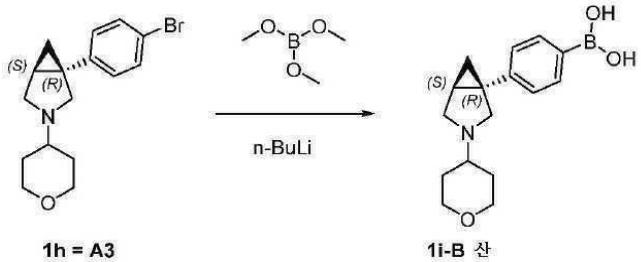
[0683] 대안적인 실시예 34B:

[0684] 반응식 34A의 출발 물질(A5)은 대안적으로 다음과 같이 수득할 수도 있고(반응식 34B), 이후에 상기 대안적 실시예 34A에서 나타낸 바와 같이 사용될 수 있다:



[0685]

[0686] 상세하게, 절차는 다음과 같다:

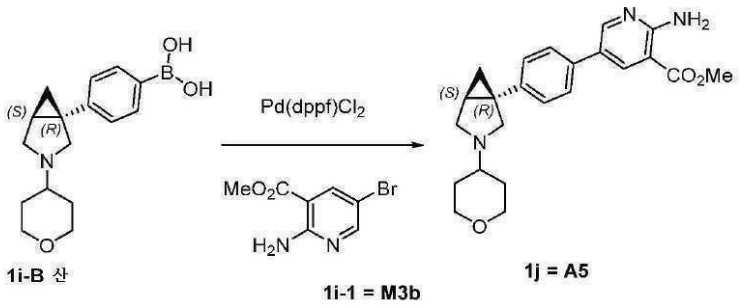


[0687]

[0688] 100 mL 3구 플라무수스크에 무수 THF(50.00 mL)내 (1*R*,5*S*)-1-(4-브로모페닐)-3-테트라하이드로피란-4-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(5.00 g, 15.52 mmol, 1.00당량)의 용액을 넣고, N_2 하에 -78℃로 냉각시켰다. -78℃에서 *n*-BuLi(헥산 중 2.5 M, 7.45 mL, 1.20당량)를 적가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. -78℃에서 무수 THF(10.00 mL)내 트리메틸 보레이트(4.84 g, 46.56 mmol, 5.26 mL, 3.00당량)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 25℃로 가온시키고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소진된 후, LC-MS에 의한 모니터링을 수행하였고, 74.23%의 표적 화합물이 관찰되었다. 반응 혼합물을 빙욕하에 0℃로 냉각시

키고, 포화 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 급냉시켰다. NaOH 용액(1 M)으로 혼합물의 pH를 12 내지 13으로 조정하고, EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 수성 층을 감압하에 농축시켜 잔류물(18 g)를 수득하였다. 잔류물을 prep-HPLC(TFA 조건)로 정제하여 [4-[(1*R*,5*S*)-3-테트라하이드로피란-4-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일]페닐] 보론 산(4.60 g, 11.47 mmol, 73.88% 수율, TFA 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

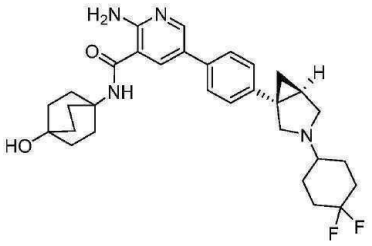
[0689] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.72 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H). ESI-MS 288 $[M+H]^+$.

[0690] 

[0691] 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(1.00 mL)내 [4-[(1*R*,5*S*)-3-테트라하이드로피란-4-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일]페닐]보론 산(500.00 mg, 1.25 mmol, 1.00*당량*, TFA 염), 메틸 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-카복실레이트(433.22 mg, 1.88 mmol, 1.50*당량*), $Pd(dppf)Cl_2$(91.46 mg, 0.125 mmol, 0.10*당량*) 및 K_2CO_3(518.29 mg, 3.75 mmol, 3.00*당량*)의 혼합물을 100℃로 가열하고 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(중성 조건)로 정제하여 메틸 2-아미노-5-[4-[(1*R*,5*S*)-3-테트라하이드로피란-4-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일]페닐]피리딘-3-카복실레이트(100.00 mg, 20.02% 수율, 98.47% HPLC 순도)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0692] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H). ESI-MS 394 $[M+H]^+$.

[0693] 실시예 35: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드

[0694] 

[0695] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 35a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.50 (bs, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.83 (bs, 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 0.62분; ESI-MS 537 $[M+H]^+$.

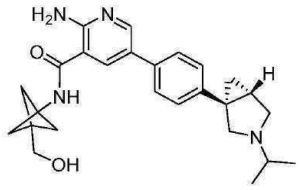
[0696] 중간체 35a: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0697] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 35b)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 2c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.46분; ESI-MS 414 $[M+H]^+$.

[0698] 중간체 35b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

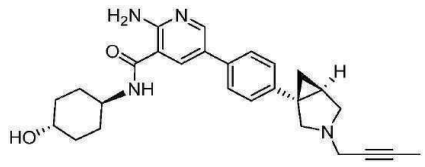
[0699] 메틸 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 14c) 대신에 메틸 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노니코티네이트 염산염(중간체 7c)을 사용하고, 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 대신에 4,4-디플루오로사이클로헥사논을 사용한 것 외에는, 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 14b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.73분; ESI-MS 428 $[M+H]^+$.

[0700] 실시예 36: 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0701] 

[0702] *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 염산염 대신에 (3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄올(중간체 16a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 2)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d,1H), 8.18 (d,1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 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 0.54분, ESI-MS 433 $[M+H]^+$.

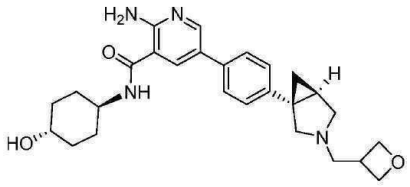
[0703] 실시예 37: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0704] 

[0705] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 1-브로모부트-2-인을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 (d1H), 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 0.54분; ESI-MS 445 $[M+H]^+$.

[0706] 실시예 38: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사

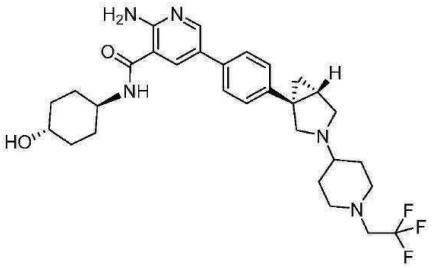
이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0707]

[0708] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 3-(요오도메틸)옥세탄을 사용한 것외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 60분간 교반하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 5H), 1.54 - 1.14 (m, 6H), 0.76 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49분; ESI-MS 463 $[M+H]^+$.

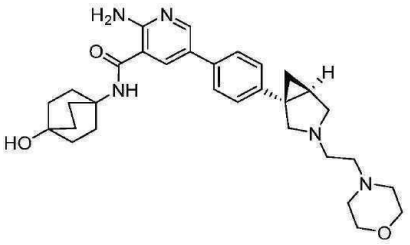
[0709] 실시예 39: 2-아미노-N((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0710]

[0711] 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d,1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.99 - 1.69 (m, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 7H), 1.15 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.62분; ESI-MS 558 $[M+H]^+$.

[0712] 실시예 40: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-모르폴리노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0713]

[0714] 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 5a) 대신에 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이시클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 40a)을 사용하고, 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 4-(2-브로모에틸)모르폴린을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32

(s, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 4H), 3.08 (d, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 9H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.52분; ESI-MS 532 $[M+H]^+$.

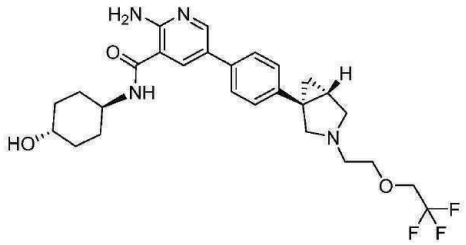
[0715] 중간체 40a: 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드

[0716] (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 5b) 대신에 (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일 카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 40b)를 사용한 것 외에는, 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 5a)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 디옥산의 증발 후 표제 화합물의 한 분획을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하고; prepHPLC(방법 1a)에 의해 추가 정제한 후 또 다른 분획을 TFA 염으로서 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 419 $[M+H]^+$.

[0717] 중간체 40b: (1S,5R)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트

[0718] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 5c)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 1.05분; ESI-MS 519 $[M+H]^+$.

[0719] 실시예 41: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



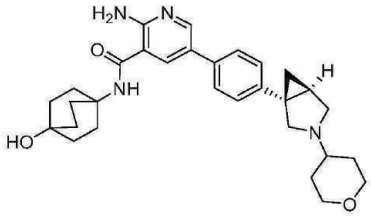
[0720]

[0721] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 41a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.60분; ESI-MS 519 $[M+H]^+$.

[0722] 중간체 41a: 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸 트리플루오로메탄설포네이트

[0723] 1,3-디플루오로프로판-2-올 대신에 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄올을 사용한 것 외에는, 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a)와 유사한 방식으로 추가 정제없이 사용되는 미정제 오일로서 표제 화합물을 수득하였다.

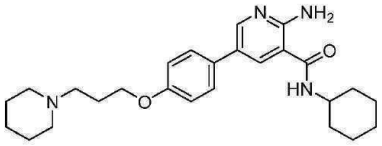
[0724] 실시예 42: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0725]

[0726] 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 1a) 대신에 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 40a)을 사용하고, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 디하이드로-2H-피란-4(3H))-온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 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 0.52분; ESI-MS 503 $[M+H]^+$.

[0727] 실시예 43: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드



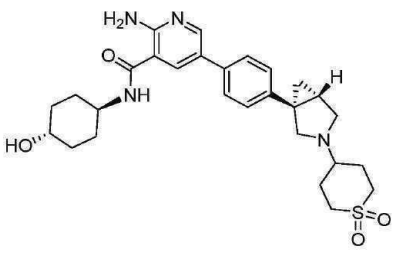
[0728]

[0729] 2 mL의 DMF/EtOH/물(2:1:1)내 2-아미노-5-브로모-N-사이클로헥실 니코틴아미드(중간체 43a, 50 mg, 0.168 mmol)의 용액에 1-(3-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘(60.9 mg, 0.168 mmol), K_2CO_3(69.5 mg, 0.503 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(11.8 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반한 후, 냉각시키고, 5 mL의 EtOAc로 희석시키고, Na_2SO_4의 패드 상에서 여과시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.95 - 1.65 (m, 6H), 1.62 (d, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.34 (m, 6H), 1.32 - 1.15 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.46분; APCI-MS 437.3 $[M+H]^+$.

[0730] 중간체 43a: 2-아미노-5-브로모-N-사이클로헥실니코틴아미드

[0731] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-브로모니코틴산을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 사이클로헥산아민을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 추가 정제없이 사용하였다. (HPLC-MS) t_R 0.98분; ESI-MS 208/300 $[M+H]^+$.

[0732] 실시예 44: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-디옥사이도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0733]

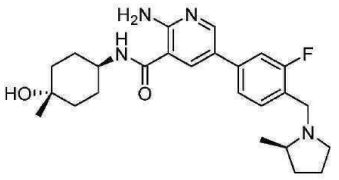
[0734] 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 디하이드로-2H-티오피란-4(3H)-온 1,1-디옥사이드를 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 2.91 (m, 5H), 2.62 - 2.51 (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 0.48분; ESI-MS 525 $[M+H]^+$.

[0735] 실시예 45: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드

[0736] 

[0737] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 (4-메틸피페라진-1-일)(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 1.29분; APCI-MS 422 $[M+H]^+$.

[0738] 실시예 46: 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드

[0739] 

[0740] 마이크로파 바이알에 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 59b, 33 mg, 0.10 mmol), (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a, 38.3 mg, 0.11 mmol) 및 XPhos Pd(7.39 mg, 0.01 mmol)를 충전하였다. 디옥산(1 mL)을 첨가한 후 K_3PO_4의 3N 수용액(0.10 ml, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 질소 스트림으로 퍼징한 다음, 마이크로파 반응기에서 120℃에서 30분 동안 조사하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, prepHPLC(방법 1b)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. UPLC-HRMS t_R 3.21분; ESI 441.26 $[M+H]^+$.

[0741] 중간체 46a: (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

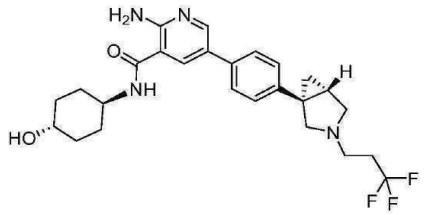
[0742] THF(2 mL)내 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b, 112 mg, 0.40 mmol), (R)-(2)-메틸피롤리딘(37.5 mg, 0.44 mmol) 및 아세트산(2.4 mg, 0.040 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(110 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시킨 다음, SPE 카보네이트 카트리지를 통해 여과한 후 THF로 세정하였다. 여과액 및 세정 용액을 감압하에 농축시켜 추가의 정제없이 사용되는 표제 화합물을 수득하였다. ESI-MS 349 $[M+H]^+$.

[0743] 중간체 46b: 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0744] DMF(2 mL)내 (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산(67 mg, 0.40 mmol) 및 N-메틸 이미노디아세트산(65 mg, 0.44 mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, SPE 카보네이트 카트리지를 통해

여과한 다음 아세토니트릴로 3회 세정하였다. 여과액 및 세정 용액을 감압하에 농축시켜 추가의 정제없이 사용되는 표제 화합물을 수득하였다. ESI-MS 558 $[2M+H]^+$.

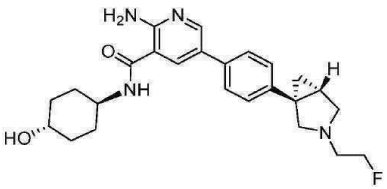
[0745] 실시예 47: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0746]

[0747] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 3,3,3-트리플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 1.86 (m, 5H), 1.49 - 1.14 (m, 6H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.60분; ESI-MS 489 $[M+H]^+$.

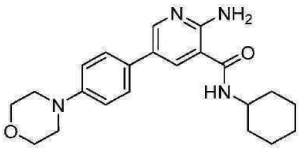
[0748] 실시예 48: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0749]

[0750] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 1-브로모-2-플루오로에탄을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 교반하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1 H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.46분; ESI-MS 439 $[M+H]^+$.

[0751] 실시예 49: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-모르폴리노페닐)니코틴아미드

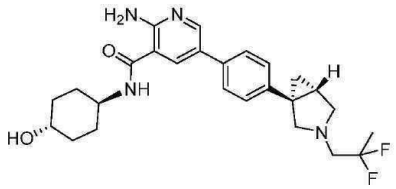


[0752]

[0753] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 1.60분; APCI-MS 381 $[M+H]^+$.

[0754] 실시예 50: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-

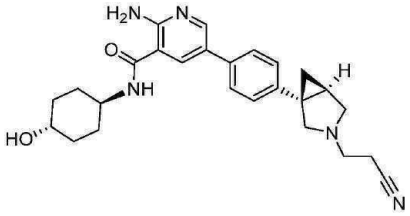
(1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0755]

[0756] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.32 - 7.11 (m, 4H), 4.58 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.00 - 2.66 (m, 5H), 1.86 (bs, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.48 - 1.18 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.81분; ESI-MS 471 $[M+H]^+$.

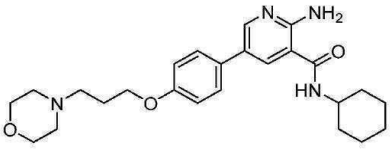
[0757] 실시예 51: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-시아노에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0758]

[0759] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 3-브로모프로판니트릴을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 6H), 1.99 - 1.78 (m, 5H), 1.48 - 1.18 (m, 6H), 0.80 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.50분; ESI-MS 446 $[M+H]^+$.

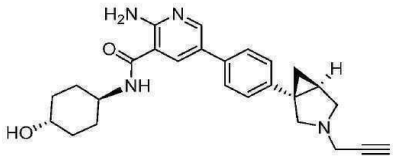
[0760] 실시예 52: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)니코틴아미드



[0761]

[0762] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 4-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)모르폴린을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 1.40분; APCI-MS 439 $[M+H]^+$.

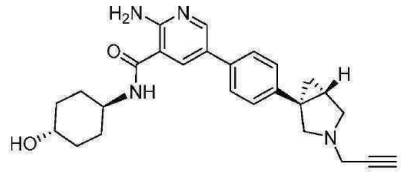
[0763] 실시예 53: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0764]

[0765] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 3-브로모프로프-1-인을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-모르폴리노프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.49분; ESI-MS 431 $[M+H]^+$.

[0766] 실시예 54: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(프로프-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0767]

[0768] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 3-브로모프로프-1-인을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.52분; ESI-MS 431 $[M+H]^+$.

[0769] 실시예 55: 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-2-클로로페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0770]

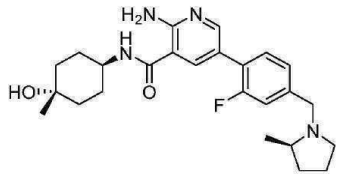
[0771] (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b) 대신에 (R)-6-(1-(4-브로모-3-클로로페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 55a)를 사용한 것 외에는, 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 3)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 - 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 0.47분; ESI-MS 471/473 $[M+H]^+$.

[0772] 중간체 55a: (R)-6-(1-(4-브로모-3-클로로페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄

[0773] (R)-1-(4-브로모페닐)에탄아민 대신에 (R)-1-(4-브로모-3-클로로페닐)에탄아민을 사용한 것 외에는, (R)-6-(1-4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.63분; ESI-MS 316/318 $[M+H]^+$.

[0774] 실시예 56: 2-아미노-5-(2-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸

사이클로헥실)니코틴아미드



[0775]

[0776] (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a) 대신에 (R)-2-(2-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 56a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 46)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. UPLC-HRMS t_R 3.22분; ESI 441.26 $[M+H]^+$.

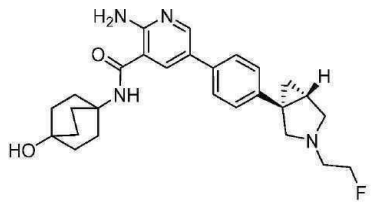
[0777] 중간체 56a: (R)-2-(2-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

[0778] 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b) 대신에 3-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 56b)를 사용한 것 외에는, (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 349 $[M+H]^+$.

[0779] 중간체 56b: 3-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0780] (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산 대신에 (2-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산을 사용한 것 외에는, 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 576 $[2M+H_2O+H]^+$.

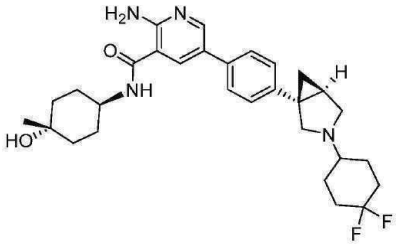
[0781] 실시예 57: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드



[0782]

[0783] 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 1a) 대신에 (5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 34a)을 사용하고, 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 1-브로모-2-플루오로에탄을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 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 0.53분; ESI-MS 465 $[M+H]^+$.

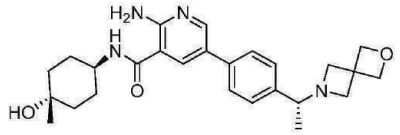
[0784] 실시예 58: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4S)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드



[0785]

[0786] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3)-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 35a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)에 의해 정제하고 탈염을 위해 이온 교환 카트리지(PL-HCO_3)를 통과시켜 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.61분; ESI-MS 525 $[M+H]^+$.

[0787] 실시예 59: 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드



[0788]

[0789] (6-아미노-5-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 3a) 대신에 (6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 59a)을 사용한 것 외에는, 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 3)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.47분; ESI-MS 451 $[M+H]^+$.

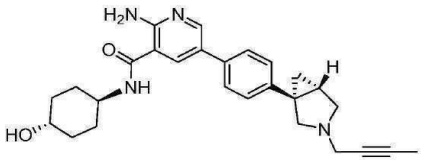
[0790] 중간체 59a: (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산

[0791] 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c) 대신에 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 59b)를 사용한 것 외에는, (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 3a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.33분; ESI-MS 394 $[M+H]^+$.

[0792] 중간체 59b: 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드

[0793] *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.68분; ESI-MS 328/330 $[M+H]^+$.

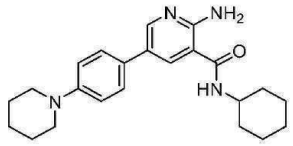
[0794] 실시예 60: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(부트-2-인-1-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0795]

[0796] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 1-브로모부트-2-인을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 8H), 1.44 - 1.19 (m, 6H), 0.79 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.54분; ESI-MS 445 $[M+H]^+$.

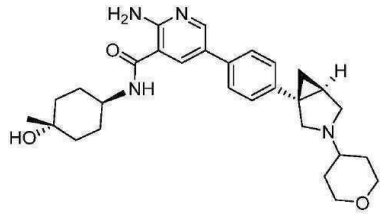
[0797] 실시예 61: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(피페리딘-1-일)페닐)니코틴아미드



[0798]

[0799] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 4-(피페리딘-1-일)페닐보론 산을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.17 (t, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 7H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.40분; APCI-MS 379 $[M+H]^+$.

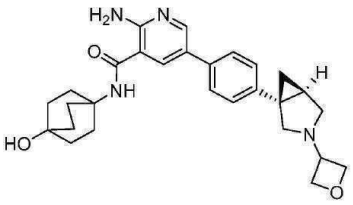
[0800] 실시예 62: 2-아미노-N-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0801]

[0802] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 28a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s,1H), 7.61 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.65 - 2.34 (m, 12H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 6H), 0.77 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.49분; ESI-MS 491 $[M+H]^+$.

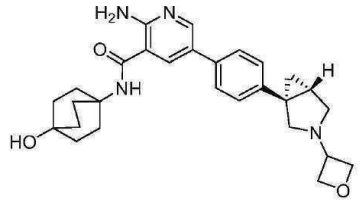
[0803] 실시예 63: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0804]

[0805] 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 1a) 대신에 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 40a)을 사용하고, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 옥세탄-3-온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.80 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.51분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

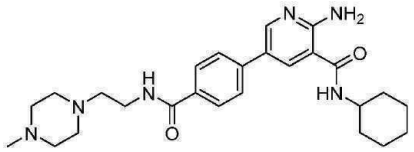
[0806] 실시예 64: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(옥세탄-3-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0807]

[0808] 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 1a) 대신에 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 34a)을 사용하고, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 옥세탄-3-온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.55분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

[0809] 실시예 65: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)페닐)니코틴아미드



[0810]

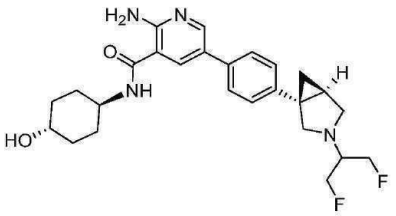
[0811] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 4-(6-아미노-5-(사이클로헥실카바모일)피리딘-3-일)벤조산(중간체 65a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 순상 크로마토그래피(방법 2c)에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 1.28분; APCI-MS 465 $[M+H]^+$.

[0812] 중간체 65a: 4-(6-아미노-5-(사이클로헥실카바모일)피리딘-3-일)벤조산

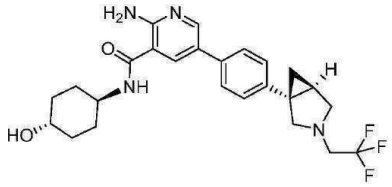
[0813] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 2-프로판올로 분쇄하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 prepHPLC(방법 1a)로 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고 감압하에 농축시킨 후, Na_2CO_3로 염기성화시키고, 이를 통해 표제 화합물을 무색 고체로서 침전시키고, 이를 여과하고 감압하에 건조시켰다. (HPLC-MS) t_R 1.52분; ESI-MS 340 $[M+H]^+$.

[0814] 실시예 66: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0815] 

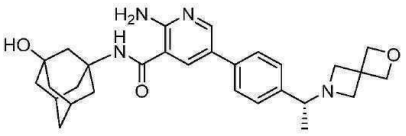
[0816] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.57 (dd, 3H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 5H), 1.53 - 1.16 (m, 6H), 0.78 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.68분; ESI-MS 471 $[M+H]^+$.

[0817] 실시예 67: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0818] 

[0819] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 - 8.31 (m, 2H), 8.18 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 3.83 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 4H), 1.14 (bs, 1H), 0.85 - 0.79 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 1.04분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

[0820] 실시예 68: 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,3R)-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드

[0821] 

[0822] (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 3a) 대신에 (6-아미노-5-(((1r,3r)-3-하이드록시아다만탄-1-일)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 68a)을 사용한 것 외에는, 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 3)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.73 (dd, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 4H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.60 (bs, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.56분; ESI-MS 489 $[M+H]^+$.

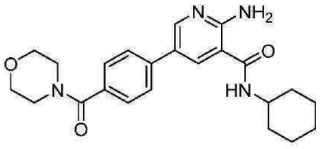
[0823] 중간체 68a: 6-아미노-5-(((1r,3r)-3-하이드록시아다만탄-1-일)카바모일)피리딘-3-일)보론 산

[0824] 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c) 대신에 2-아미노-5-브로모-N-((1r,3r)-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드(중간체 68b)를 사용한 것 외에는, (6-아미노-5-(((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)보론 산(중간체 3a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.47분; ESI-MS 332 $[M+H]^+$.

[0825] 중간체 68b: 2-아미노-5-브로모-N-((1r,3r)-3-하이드록시아다만탄-1-일)니코틴아미드

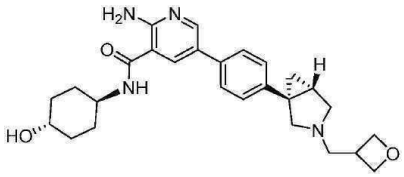
[0826] 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 대신에 3-아미노-1-아다만탄올을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.82분; ESI-MS 366/368 $[M+H]^+$.

[0827] 실시예 69: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드

[0828] 

[0829] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에, 4-(모르폴린-4-카보닐)페닐보론 산을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.51분; APCI-MS 409 $[M+H]^+$.

[0830] 실시예 70: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(옥세탄-3-일메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0831] 

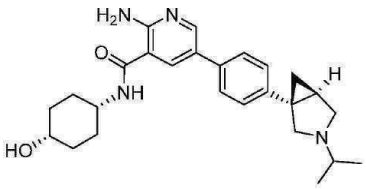
[0832] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 옥세탄-3-일메틸 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 70a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.66 (dt,

2H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 5H), 1.48 - 1.13 (m, 5H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.46분; ESI-MS 463 $[M+H]^+$.

[0833] 중간체 70a: 옥세탄-3-일메틸 트리플루오로메탄설포네이트

[0834] 1,3-디플루오로프로판-2-올 대신에 옥세탄-3-일 메탄올을 사용한 것 외에는, 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 추가 정제없이 사용되는 미정제 오일로서 수득하였다.

[0835] 실시예 71: 2-아미노-N-((1s,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

[0836] 

[0837] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 71a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *시스*-4-아미노사이클로헥산 염산염을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81-3.59 (m, 4H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.16 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.52분; ESI-MS 435 $[M+H]^+$.

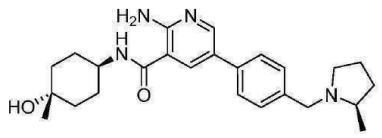
[0838] 중간체 71a: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0839] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 71b)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 71b)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.40분; ESI-MS 338 $[M+H]^+$.

[0840] 중간체 71b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0841] 1-브로모-2-메톡시에탄 대신에 2-요오도프로판을 사용한 것 외에는, 메틸 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 7b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.65분; ESI-MS 352 $[M+H]^+$.

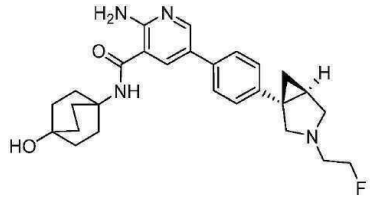
[0842] 실시예 72: 2-아미노-N((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드

[0843] 

[0844] 질소 대기하에 실온에서, 아세토니트릴(2 mL)내 (4-(브로모메틸)페닐)보론 산(73.1 mg, 0.340 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸피롤리딘(29.0 mg, 0.340 mmol) 및 K_2CO_3(78 mg, 0.567 mmol)을 첨가하고, 생성된 백색 현탁액을 60

℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서 물(1 mL)을 첨가한 다음, 아세토니트릴(2 mL)내 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 59b, 150 mg, 0.283 mmol)를 첨가하였다. 이어서, $PdCl_2$(dppf)(10.37 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 60분 동안 교반하였다. 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압하에 농축시킨 후, 미정제 생성물을 $NaHCO_3$ 및 EtOAc의 포화 수용액으로 희석하였다. 상 분리 후 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 미정제 생성물을 우선 prepHPLC(방법 1a), 이어서 순상 크로마토그래피(방법 2b)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 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 0.47분; ESI-MS 423 $[M+H]^+$.

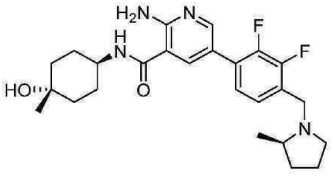
[0845] 실시예 73: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2-플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드



[0846]

[0847] 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 5a) 대신에 5-(4-((1S,5R)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 40a)을 사용하고, 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 1-브로모-2-플루오로에탄을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.55 (td, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 6H), 1.83 (dd, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 6H), 1.34 (t, 1H), 0.78 (dd, 1H)(UPLC-MS) t_R 0.51분; ESI-MS 465 $[M+H]^+$.

[0848] 실시예 74: 2-아미노-5-(2,3-디플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드



[0849]

[0850] (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a) 대신에 (R)-2-(2,3-디플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 74a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 46)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.76분; ESI-MS 459 $[M+H]^+$.

[0851] 중간체 74a: (R)-2-(2,3-디플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

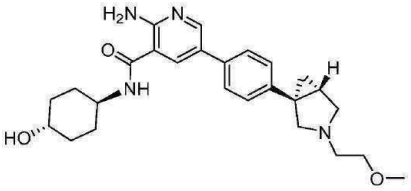
[0852] 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b) 대신에 2,3-디플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 74b)를 사용한 것 외에는,

(R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 367 $[M+H]^+$.

[0853] 중간체 74b: 2,3-디플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0854] (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산 대신에 (2,3-디플루오로-4-포르밀페닐)보론 산을 사용한 것 외에는, 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 595 $[2M+H]^+$.

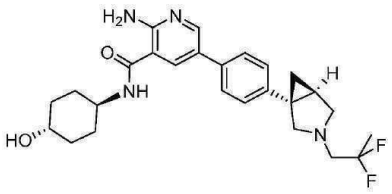
[0855] 실시예 75: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-메톡시에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0856]

[0857] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 1-브로모-2-메톡시에탄을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 교반하였다. 정제 후, 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (bs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.30 (bs, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 - 3.38 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.25 (m, 4H),1.86 (t, 4H), 1.50 - 1.21 (m, 6H). (UPLC-MS) t_R 0.48분; ESI-MS 451 $[M+H]^+$.

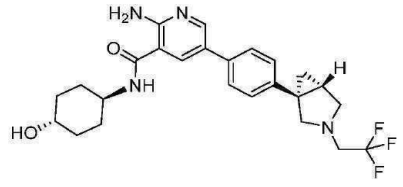
[0858] 실시예 76: 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-디플루오로프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드



[0859]

[0860] 4-(3-브로모프로필)모르폴린 대신에 2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 5)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 4H), 4.59 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 5H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.42 - 1.25 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.82분; ESI-MS 471 $[M+H]^+$.

[0861] 실시예 77: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드

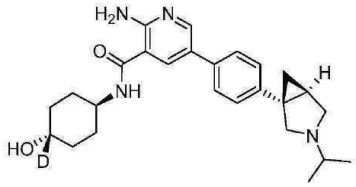


[0862]

[0863] 1,3-디플루오로프로판-2-일 트리플루오로메탄설포네이트(중간체 6a) 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-디플루오로프로판-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 6)와 유사한 방식으로

표제 화합물을 제조하였으며, 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 교반하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.73 (dt, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.13 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.51 - 1.15 (m, 5H), 0.84 (dd, 1H). (UPLC-MS) t_R 1.03분; ESI-MS 475 $[M+H]^+$.

[0864] 실시예 78: 2-아미노-N-((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실-4-*d*)-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



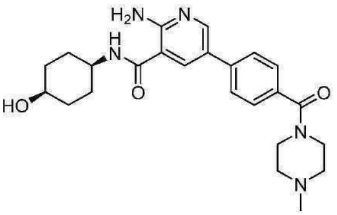
[0865]

[0866] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1S,5R)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 71a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노사이클로헥산-1-*d*-1-올 염산염(중간체 78a)을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 먼저 prepHPLC(방법 1a), 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(방법 3a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.50분; ESI-MS 436 $[M+H]^+$.

[0867] 중간체 78a: *트랜스*-4-아미노사이클로헥산-1-*d*-1-올 염산염

[0868] 중수소화된 아미노사이클로헥실 출발 물질은 당 업계에 공지된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있다(예를 들어, Quirante, J. 등, J. Org. Chem. 67(7): 2323-2328(2002)). 예를 들어, *tert*-부틸 벤질(4-옥소사이클로헥실)-카바메이트는 $NaBD_4$로 환원되어 중수소화된 *tert*-부틸 벤질((1r,4r)-4-하이드록시-사이클로헥실)카바메이트를 제공할 수 있으며, 이는 *tert*-부틸옥시카보닐 및 벤질 보호기의 탈 보호 후 본 명세서에 기재된 합성 방법에 의해 혼입될 수 있다.

[0869] 실시예 79: 2-아미노-N((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드 TFA 염



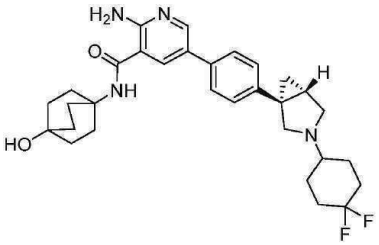
[0870]

[0871] 2-아미노-5-브로모-N-사이클로헥실니코틴아미드(중간체 43a) 대신에 2-아미노-5-브로모-N-(1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 79a)를 사용하고, 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 (4-메틸피페라진-1-일)(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄온을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 마이크로파 반응기(80℃에서 15분의 조사 시간)에서 수행되었다. 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.20 (m, 4H), 3.40 - 3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 4H). (HPLC-MS) t_R 0.35분; ESI-MS 438 $[M+H]^+$.

[0872] 중간체 79a: 2-아미노-5-브로모-N-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드

[0873] *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *시스*-4-아미노사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.53분; ESI-MS 314/316 $[M+H]^+$.

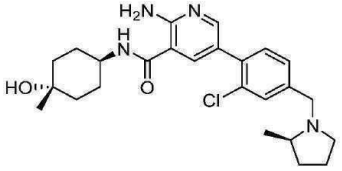
[0874] 실시예 80: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드



[0875]

[0876] 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 1a) 대신에 5-(4-((1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴아미드 HCl 염(중간체 34a)을 사용하고, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-온 대신에 4,4-디플루오로사이클로헥사논을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드(실시예 1)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 8H), 1.77 (d, 5H), 1.70 - 1.32 (m, 8H), 1.27 (t, 1H), 0.75 (s, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.63분; ESI-MS 537 $[M+H]^+$.

[0877] 실시예 81: 2-아미노-5-(2-클로로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드 TFA 염



[0878]

[0879] (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a) 대신에 (R)-2-(2-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 81a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 46)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. UPLC-HRMS t_R 3.45분, 457.24/459.24 $[M+H]^+$.

[0880] 중간체 81a: (R)-2-(2-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

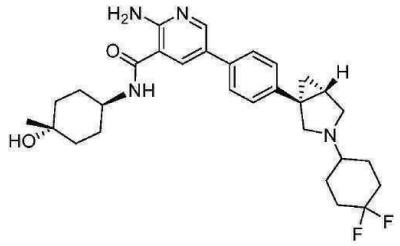
[0881] 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b) 대신에 3-클로로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 81b)를 사용한 것 외에는, (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 365/367 $[M+H]^+$.

[0882] 중간체 81b: 3-클로로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0883] (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산 대신에 (2-클로로-4-포르밀페닐)보론 산을 사용한 것 외에는, 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b)와 유사한 방식으로 표제 화합물

을 제조하였다. ESI-MS 313/315 $[M+H_2O+H]^+$.

[0884] 실시예 82: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-N-(1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드



[0885]

[0886] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3)-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 82a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-1-메틸사이클로헥산올을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d,1H), 7.57 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.76 (bs, 1H). (UPLC-MS) t_R 0.61분; ESI-MS 525 $[M+H]^+$.

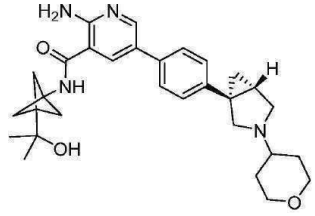
[0887] 중간체 82a: 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산

[0888] (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(메톡시카보닐)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1d) 대신에 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 82b)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴 산(중간체 2c)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.46분; ESI-MS 414 $[M+H]^+$.

[0889] 중간체 82b: 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트

[0890] 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 대신에 4,4-디플루오로사이클로헥사논을 사용한 것 외에는, 메틸 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코티네이트(중간체 14b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.72분; ESI-MS 428 $[M+H]^+$.

[0891] 실시예 83: 2-아미노-N-(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드



[0892]

[0893] 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(*tert*-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴산(중간체 1c) 대신에 2-아미노-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페

닐)니코틴산(중간체 14a)을 사용하고, *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 2-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로판-2-올 염산염(중간체 83a)을 사용한 것 외에는, (1R,5S)-*tert*-부틸 1-(4-(6-아미노-5-(((1r,4R)-4-하이드록시사이클로헥실)카바모일)피리딘-3-일)페닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(중간체 1b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 생성물을 prepHPLC(방법 1a)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.59분; ESI-MS 503 $[M+H]^+$.

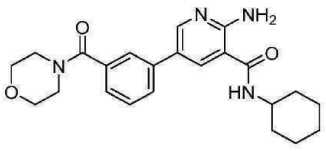
[0894] 중간체 83a: 2-(3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로판-2-올 염산염

[0895] *tert*-부틸(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트(중간체 83b, 298 mg, 1.235 mmol)를 HCl(3.8 mL)로 포화된 에탄올 용액 중에서 29시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 추가 정제없이 사용되는 미정제 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다. 1H-NMR(400MHz, DMSO-d6) δ8.51(s, 3H), 1.78(s, 6H), 1.03(s, 6H).

[0896] 중간체 83b: *tert*-부틸(3-(2-하이드록시프로판-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카바메이트

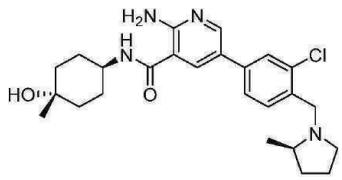
[0897] 무수 THF내 메틸 3-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(679 mg, 2.81 mmol)의 용액에 THF내 3M 메틸 마그네슘 브로마이드(4.13 mL, 12.4 mmol)을 -78℃에서 아르곤 분위기하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달시키고, 4시간 동안 교반한 다음, 온도 제어하에 2 mL의 MeOH로 천천히 희석시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 미정제 생성물을 순상 크로마토그래피(방법 2a)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (UPLC-MS) t_R 0.22분; ESI-MS 142 $[M+H]^+$는 이온화 조건 하에서 BOC 기의 손실을 나타낸다.

[0898] 실시예 84: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(모르폴린-4-카보닐)페닐)니코틴아미드

[0899] 

[0900] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 3-(모르폴린-4-카보닐)페닐보론 산을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 8H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.28 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS) t_R 1.52분; APCI-MS 409 $[M+H]^+$.

[0901] 실시예 85: 2-아미노-5-(3-클로로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드

[0902] 

[0903] (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a) 대신에 (R)-2-(2-클로로-4-((3-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 85a)를 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 46)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.79분; ESI-MS 457/459 $[M+H]^+$.

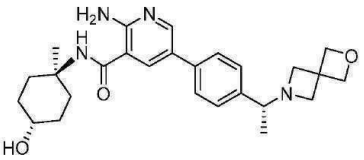
[0904] 중간체 85a: (R)-2-(3-클로로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

[0905] 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b) 대신에 2-클로로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 85b)를 사용한 것 외에는, (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 365/367 $[M+H]^+$.

[0906] 중간체 85b: 2-클로로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0907] (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산 대신에 (3-클로로-4-포르밀페닐)보론 산을 사용한 것 외에는, 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 591 $[2M+H]^+$.

[0908] 실시예 86: 5-(4-((R)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)페닐)-2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드

[0909] 

[0910] 질소 대기하에 실온에서, 디옥산(3 mL)내 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 86a, 100 mg, 0.152 mmol)의 용액에 (R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 86b, 100 mg, 0.152 mmol), $PdCl_2$(dppf)(5.57 mg, 7.62 μmol) 및 2N 수성 NaOH(0.152 mL, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 물로 희석시켰다. EtOAc로 2회 추출한 후, 합한 유기 층을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 및 염수로 각각 세정하였다. $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시킨 후, 미정제 생성물을 순상 크로마토그래피(방법 2b)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 0.52분; ESI-MS 451 $[M+H]^+$.

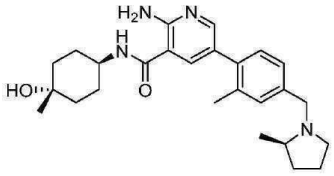
[0911] 중간체 86a: 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)니코틴아미드.

[0912] *트랜스*-4-아미노사이클로헥산올 대신에 *트랜스*-4-아미노-4-메틸사이클로헥산올을 사용하는 것 외에는, 2-아미노-5-브로모-N-((1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실)니코틴아미드(중간체 3c)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.70분; ESI-MS 328/330 $[M+H]^+$.

[0913] 중간체 86b: (R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄

[0914] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8b) 대신에 (R)-6-(1-(4-브로모페닐)에틸)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄(중간체 3b)을 사용한 것 외에는, 1-(3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-이소프로필피페라진(중간체 8a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.70분; ESI-MS 330 $[M+H]^+$.

[0915] 실시예 87: 2-아미노-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-5-(2-메틸-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)니코틴아미드



[0916]

[0917] (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a) 대신에 (R)-6-메틸-2-(2-메틸-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 87a)을 사용한 것 외에는, 2-아미노-5-(3-플루오로-4-(((R)-2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-N-((1r,4R)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)니코틴아미드(실시예 46)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (UPLC-MS) t_R 0.65분; ESI-MS 437 $[M+H]^+$.

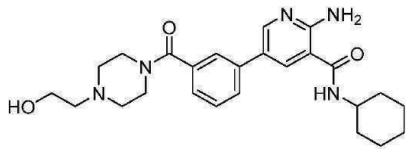
[0918] 중간체 87a: (R)-6-메틸-2-(2-메틸-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

[0919] 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b) 대신에 3-메틸-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 87b)를 사용한 것 외에는, (R)-2-(3-플루오로-4-((2-메틸피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(중간체 46a)과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 345 $[M+H]^+$.

[0920] 중간체 87b: 3-메틸-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드

[0921] (3-플루오로-4-포르밀페닐)보론 산 대신에 (4-포르밀-2-메틸페닐)보론 산을 사용한 것 외에는, 2-플루오로-4-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)벤즈알데하이드(중간체 46b)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS 568 $[2M+H_2O+H]^+$.

[0922] 실시예 88: 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(3-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)니코틴아미드



[0923]

[0924] 1-(3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘 대신에 3-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐보론 산을 사용한 것 외에는, 2-아미노-N-사이클로헥실-5-(4-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)페닐)니코틴아미드(실시예 43)와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 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 1.31분; APCI-MS 452 $[M+H]^+$.

[0925] 실시예 89 실시예 34의 화합물의 염, 무정형 형태 및 결정 다형체 및 부정규 다형체:

[0926] A) **유리 형태 변형 H_A**: 800 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태를 3 리터의 아세톤에 용해시켰다. 생성된 용액을 50℃에서 교반하고, 물 2 L를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반한 다음, 물 4 L를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 2시간에 걸쳐 22℃로 냉각시켰다. 고체를 흡인 여과에 의해 분리하고, 1:2 아세톤:물 1 ℓ로 2회 세정하고, 진공없이 45℃에서 24시간 건조시켰다. 약 660 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태 변형 H_A를 백색 고체로서 수득하였다. 유리 형태 변형 H_A는 일수화물이다.

[0927] 도 3은 유리 형태 변형 H_A에 대한 XRPD 다이어그램을 나타낸다.

[0928] 다음 표 A에서 해당 피크와 2Θ 값("각도")은 상대 강도와 함께 자세히 제공된다(모든 2Θ 값은 +/- 0.2이다):

[0929] 표 A:

각도	상대강도
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%

[0930]

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%

[0931]

[0932] 도 4는 유리 형태 변형 H_A의 개방 팬 시차 주사 열량계(DSC) 다이어그램을 도시한다. DSC 다이어그램의 제1 흡열 피크는 유리 형태 변형 H_A의 탈수에 대응한다. 제2 흡열 피크는 탈수로 인한 무수 형태의 용융에 대응한다.

[0933] 도 5는 유리 형태 변형 H_A의 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 도시한다. TGA 결과는 유리 형태 변형 H_A가 약 3.5 중량%의 물을 함유하고 있으며, 이는 물 분자 약 1개에 해당함을 보여준다.

[0934] 도 6은 유리 형태 변형 H_A의 FT-IR 다이어그램이다. 발견된 피크는 다음과 같다:

[0935] 웨이브 번호(cm^{-1}): 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 = 강함, m = 중간, w = 약함)

[0936] B) **유리 형태 변형 A**: 0.5 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태 변형 H_A를 3.5 mL의 아세톤에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하고, 22℃로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 40℃에서 12시간 건조시켰다. 유리 형태 변형 A 약 0.4 g이 백색 고체로서 수득되었다.

[0937] 도 7은 유리 변형 형태 A의 XRPD 다이어그램을 도시한다.

[0938] 하기 표 B는 상대 강도(모든 2Θ 값은 +/- 0.2임)와 함께 해당 피크와 그의 2Θ 값("각도")을 상세히 정의한다.

[0939] 표 B:

	상대강도
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%

[0940]

[0941] 도 8은 유리 형태 변형 A의 개방 팬 시차 주사 열량계(DSC) 다이어그램을 나타낸다.

[0942] 도 9는 유리 형태 변형 A의 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 도시한다. TGA 결과는 유리 형태 변형 A가 무수물임을 시사한다.

[0943] 도 10은 유리 형태 변형 A의 FT-IR 다이어그램이다. 발견된 피크는 다음과 같다:

[0944] 웨이브 번호(cm^{-1}): 3480(w), 3436(w), 3401(w), 3301(m), 2944(w), 2864(w), 2805(w), 1644(s), 1615(m), 1583(w), 1520(s), 1459(m), 1247(m), 1098(m), 883(m), 801(m)(s = 강함, m = 중간, w = 약함)

[0945] C) **유리 형태 무수물:** 100 mg 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태 변형 H_A를 25℃에서 6시간 동안 N_2 분위기에 노출시켰다. 생성된 고체는 N_2의 보호하에 XRPD에 의해 특징화되었다. 고체는 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드의 유리 형태 무수물이다.

[0946] 도 18은 상기 무수물 형태의 XRPD 다이어그램을 도시한다.

[0947] D) **유리 형태 삼수화물**: 100 mg 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태 변형 H_A를 80% 상대 습도에 25℃에서 밤새 노출시켰다. 고체는 25℃에서 80%의 상대 습도 하에서 XRPD로 특징화되었다. 고체는
2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드의 유리 형태 삼수화물이다.

[0948] 도 19는 상기 삼수화물 형태의 XRPD 다이어그램을 도시한다.

[0949] E) **푸마레이트 염 변형 H_A**: 3.03 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태로 30 mL의 아세톤:물(80:20, v/v)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하고 맑은 용액을 얻었다. 상기 용

액에 15 mL의 아세톤:물(80:20, v/v) 중의 708.4 mg의 푸마르산 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 서서히 25℃로 냉각시키고, 12시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인 여과로 분리하고, 아세톤 10 mL로 1회 세정한 후 주위 환경 (약 25℃, 50% RH)에 밤새 노출시켰다. 3.3 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 푸마레이트 염 변형 H_A를 백색 고체로서 수득하였다. 푸마레이트 염 변형 H_A는 이수화물이다.

[0950] 도 11은 푸마레이트 염 변형 H_A의 XRPD 다이어그램을 도시한다.

[0951] 하기 표 C는 상대 강도(모든 2Θ 값은 +/- 0.2임)와 함께 해당 피크와 그의 2Θ 값("각도")을 상세히 정의한다.

[0952] 표 C:

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

[0953]

[0954] 도 12는 푸마레이트 염 변형 H_A의 DSC 다이어그램을 도시한다. 150℃ 전의 넓은 흡열 피크는 푸마레이트 염 변형 H_A에의 탈수 반응에 해당한다.

[0955] 도 13은 푸마레이트 염 변형 H_A에 대한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 도시한다. TGA 결과는 푸마레이트 염 변형 H_A가 약 2의 물 분자에 상응하는 약 5.9 중량%의 물을 함유함을 보여준다.

[0956] 도 14는 푸마레이트 염 변형 H_A의 FT-IR 다이어그램이다. 발견된 피크는 다음과 같다:

[0957] 웨이브 번호(cm^{-1}): 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 = 강함, m = 중간, w = 약함)

[0958] 도 15는 25℃에서의 푸마레이트 염 변형 H_A의 DVS 다이어그램을 도시한다. 이로부터 푸마레이트 염 변형 H_A는 25℃에서 적어도 0% 내지 90% RH에서 물리적으로 안정함을 유추할 수 있다.

[0959] 도 16은 40℃에서의 푸마레이트 염 변형 H_A의 DVS 다이어그램을 도시한다. 이로부터 푸마레이트 염 변형 H_A는 40℃에서 적어도 10% 내지 90% RH에서 물리적으로 안정함을 유추할 수 있다.

[0960] 푸마레이트 염 변형 H_A는 유리 형태의 다형체보다 넓은 습도 범위에서 안정하다는 것을 주목해야한다(데이터 미

도시).

[0961] F) **푸마레이트 염 무정형 형태(변이체 1)**: 500 mg의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 푸마레이트 염 변형 H_A를 에탄올 10 mL에 25℃에서 첨가하여 맑은 용액을 형성한다. 그런 다음, 3 mL의 헵탄을 용액에 첨가했다. 백색 고체가 침전되었다. 고체를 흡인 여과에 의해 분리하고, 진공하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드의 푸마레이트 염 무정형 형태 380 mg을 백색 고체로서 수득하였다. 부정형 형태는 가열 속도 2K/분, 진폭 온도 1K, 기간 60초에서 변조된 DSC로 분석했을 때 약 143℃에서 유리 전이를 나타낸다.

[0962] G) **푸마레이트 염 무정형 형태(변이체 2)**: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)-니코틴아미드 푸마레이트 염 변형 H_A를 DSC에 의해 10K/분으로 150℃로 가열한 후, 20K/분에서 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 물질은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 푸마레이트 염 무정형 형태의 백색 고체이며, 10K/분의 가열 속도로 DSC로 분석했을 때 약 78℃에서 유리 전이를 나타낸다.

[0963] H) **인산염**: 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 유리 형태 3.01 g에 30 mL의 아세톤:물(75:25, v/v)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 맑은 용액을 수득하였다. 상기 용액에 10 mL의 아세톤:물(95:5, v/v) 중의 695.2 mg의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 25℃로 서서히 냉각시키고, 24시간 동안 교반하였다. 현탁액에 1.5 mL의 물을 첨가한다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 25℃로 서서히 냉각시켰다. 고체를 흡인 여과로 분리하고, 아세톤:물(90:10, v/v) 10 mL로 1회 세정하고, 주위 환경 (약 25℃, 50% RH)에 밤새 노출시켰다. 2.7 g의 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드 포스페이트 염을 백색 고체로서 수득하였다.

[0964] 도 17은 인산염의 XRPD 다이어그램을 도시한다.

[0965] 하기 표 D는 상대 강도와 함께 해당 피크와 그의 2Θ 값("각도")을 상세히 정의한다(모든 2Θ 값은 +/- 0.2임).

[0966] 표 D:

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

[0967]

[0968] I) 상기 푸마레이트 염 변형 H_A(F)은 일부 수성 완충액에서 유리 형태 변형 H_A보다 우수한 용해도를 나타낸다

파라미터	자유 형태 변형 H_A		푸마레이트 염 변형 H_A	
용해도 (at 25°C, 24 h 평형 , 표적 농도 = 2 mg/mL)				
매질/측정된 pH	용해도 (mg/mL)	pH	용해도 (mg/mL)	pH
pH 1.0 1N HCl/1.1	>2	1.03	>2	1.00
pH 2.0 HCl 완충액 2.1	>2	2.20	>2	2.09
pH 4.7 아세테이트 완충액/4.8	>2	4.87	>2	4.68
pH 6.8 포스페이트 완충액/6.8	0.34	6.61	1.08	6.50
pH 9.0보레이트 완충액/8.6	<LOQ	8.45	0.03	8.05
물/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

[0969]

[0970] (LOQ = 정량 한계

[0971] FaSSIF = 금식 상태 모의된 장 액

[0972] FeSSIF = 급식 상태 모의된 장 액

[0973] SGF = 모의 위액

[0974] FeSSIF

부형제	100mL 당 양
나트륨 타우로콜레이트 [mg]	538.7
물 [mg]	3500
유지질 E PCS [mg]	155
글리세릴 모노올레이트 Rylo MG 19 PHARMA [mg]	178.3
Na 올레이트 [mg]	24.4

[0975]

[0976] FaSSIF

부형제	100mL 당 양
나트륨 타우로콜레이트 [mg]	161.4
물 [mg]	1000
유지질 E PCS [mg]	15.5
FaSSIF 완충액	최종 용적에 도달할 때까지 첨가

[0977]

[0978] FaSSIF 완충액 제조

부형제	100mL 당 양
NaCl [g]	0.401
말레산 [g]	0.222

[0979]

[0980] SGF

부형제	양/1L당 용적
NaCl	2 g
Triton X-100	1 g
HCl 0.1M	100 ml

[0981]

[0982] J) **화합물 A의 락테이트 염, 타르타르산 염 및 말산 염**은 상기 제공된 것과 유사한 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0983] K) 상기 언급된 화합물 A의 많은 염 및 염 형태로부터 **다양한 용매화물**을 수득할 수 있다(상세한 설명은 생략).

[0984] 이전 실시예에서 언급된 경우, XRPD, TGA, DSC, FT-IR 및 DVS 데이터는 하기 방법을 사용하여 수득된 것이다.

[0985] a) TGA 방법

[0986] Instrument TA Discovery(미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재의 TA Discovery)

[0987] 온도 범위 30 내지 300℃

[0988] 스캔 속도 10℃/분

[0989] 질소 유속 20 mL/분

[0990] 샘플 질량 약 2~10 mg

[0991] **b) DSC 방법**

[0992] Instrument TA Discovery

[0993] 온도 범위 30 내지 250 또는 300℃

[0994] 스캔 속도 10℃/분

[0995] 질소 유속 50 mL/분

[0996] 샘플 질량 약 2 mg

[0997] c) **XRPD 방법**: 모든 XRPD 다이어그램은 반사 모드에서 수득된 것이다.

[0998] **(i) XRPD 방법 1(도 3, 11, 17)**

[0999] Instrument Bruker D8 Advance(독일 브루흐잘 소재의 Bruker)

[1000] 검출기 LYNXEYE(1D 모드), 개방 각도: 1.996°

[1001] 방사선 CuKα(0.15406 nm)

[1002] 단색화기 니켈 필터

[1003] X-선 발생기 전력 40 kV, 40 mA

[1004] 스텝 크기, 분해능 0.041도

[1005] 스캔 범위 2° 내지 45°(2Θ 값)

[1006] 스캔 시간 36분

[1007] 슬릿 1차: 고정된 발광 샘플 크기 5 mm, 보조 슬릿: 5 mm, 축 방향 솔러(axial soller): 2.5°

[1008] **(ii) XRPD 방법 2(도 7)**

[1009] Instrument Bruker D8 Advance

[1010] 검출기 LYNXEYE(1D 모드), 개방 각도: 1.996°

[1011] 방사선 CuKα(0.15406 nm)

[1012] 단색화기 니켈 필터

[1013] X-선 발생기 전력 40 kV, 40 mA

[1014] 스텝 크기, 분해능 0.041도

[1015] 스캔 범위 2° 내지 45°(2Θ 값)

[1016] 스캔 시간 330초

[1017] 슬릿 1 차: 고정된 발광 샘플 크기 5 mm, 보조 슬릿: 5 mm, 축 방향 솔러: 2.5°

[1018] **XRPD 방법 3(도 18, 19)**

[1019] Cryo-RH 챔버가 있는 Instrument Bruker D8 Advance XRPD(독일 브루흐잘 소재의 Bruker)

[1020] 검출기 VANTEC-1(1D 검출기)

[1021] 방사선 CuKα(0.15406 nm)

[1022] 단색화기 니켈 필터

[1023] X-선 발생기 전력 40 kV, 40 mA

[1024] 스텝 크기, 해상도 0.0165°

[1025] 스캔 범위 2° 내지 45°(2Θ 값)

[1026] 스캔 시간 17분

[1027] 슬릿 발산 슬릿: V12, 미분산 슬릿: 10.0 mm, 검출기 슬릿: 17.43 mm,

[1028] 주 솔러 슬릿: 2.5° , 보조 솔러 슬릿: 2.5°

[1029] d) DVS

[1030] Instrument Advantage(영국 런던 소재의 Surface Measurement Systems)

[1031] 샘플 질량 약 10 mg

[1032] 온도 25℃

[1033] dm/dt 0.002%/분

[1034] e) FT-IR

[1035] 감쇠 전반사(Attenuated Total Reflectance, ATR)가 구비된 Thermo Fisher Nicolet 6700(미국 매사추세츠주 월섬 소재의 Thermo Fisher Scientific)

[1036] **생화학적 분석(실시예 90 및 91)**

[1037] 모든 생화학적 분석을 위해, 인간 재조합 단백질은 바큘로 바이러스 감염된 곤충 세포에서 발현되고 정제되었다. 작제물은 야생형 ALK2(aa172-499), ALK2 FOP 돌연변이체(aa172-499 R206H), ALK3(aa198-525), ALK5(aa162-503) 및 ALK6(aa168-495)의 GS-도메인 및 키나아제 도메인을 포함한다.

[1038] **실시예 90: 생화학적 자가인산화 분석을 사용한 시험관내 효소 억제(발광-기반 ADPGlo 키나아제 활성 분석)-"ADPGlo 분석"**

[1039] 야생형 ALK2(aa172-499) 및 ALK3(aa198-525)에 대해 ADP-Glo™ 키나아제 분석(Promega, V9101)를 사용하여 자가인산화를 측정하는 키나아제 선택성 패널을 설치하였다.

[1040] 384-웰, 저용량의 미세적정기 분석 플레이트에서 6 ul의 최종 반응 부피에서 분석을 수행하였다. 투여량-반응 곡선은 DMSO에 희석된 화합물의 존재 또는 부재하에 32℃에서 60분 동안 50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 0.02% BSA, 1 mM DTT, 10 μm Na_3VO_4, 10 mM β-글리세롤포스페이트, 1 mM $MgCl_2$, 12 mM $MnCl_2$ 및 15 ㎛ ATP에서 각각의 키나아제 10 nM을 배양함으로써 생성되었다. 생성된 ADP의 양은 키나아제 활성의 척도이고, 제조사의 지시에 따라 ADP-Glo™ 키나아제 분석(Promega)을 사용하여 정량화된다. 3 μL의 ADP-Glo™ 시약을 첨가하고, 32℃에서 60분 동안 배양하여 ADP를 ATP로 전환시킨다. ATP는 6 ul 루시퍼라제 분석 시약(키나아제 검출 완충액 + 키나아제 검출 기질(Promega))을 첨가하고 32℃에서 60분 동안 추가로 배양함으로써 생물발광 신호로 이후 변환된다. 발광 측정을 위해 PHERAstar™ 멀티라벨 판독기를 0.1초의 측정 간격 시간으로 사용하였다(230 nm 내지 750 nm 파장 범위에서 발광 측정을 위한 광 모듈). 발광 신호는 키나아제 활성과 양의 상관 관계가 있다.

[1041] 구체적인 활성은 하기 표에 개시되어 있다.

[1042]

실시예	ALK2 ADPGlo IC_{50} [μmol l^{-1}]	ALK3 ADPGlo IC_{50} [μmol l^{-1}]
1	0.005	0.310
2	0.012	1.767
3	0.012	1.050
4	0.005	0.830

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

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

[1043]

65	0.082	2.400
66	0.015	1.200
67	0.022	1.900
68	0.034	8.000
69	0.041	3.100
70	0.020	2.850
71	0.022	2.900
72	0.046	9.900
73	0.075	1.900
74	0.064	13.200
75	0.011	1.800
76	0.034	3.200

77	0.028	3.300
78	0.037	8.300
79	0.086	6.500
80	0.058	1.800
81	0.150	15.100
82	0.082	9.500
83	0.100	15.100
84	2.400	21.900
85	0.190	15.100
86	0.110	8.200
87	0.880	15.100
88	0.990	22.800

[1044]

[1045] **실시예 91: 생화학적 펩타이드 인산화 분석을 이용한 시험관내 효소 억제-"캘리퍼(Caliper) 분석"**

[1046] 야생형 ALK2(aa172-499), ALK2 FOP 돌연변이체(aa172-499 R206H), ALK1(aa166-493), ALK5(aa162-503) 및

ALK6(aa168-495)에 대한 기질 펩타이드 인산화를 측정하는 키나아제 선택성 패널을 셋업하였다. 설명된 분석에 사용된 기술은 전기장에서 기질 및 생성물의 분리 및 정량화를 기반으로 한다. 키나아제 반응의 과정에서, 펩타이드 기질은 키나아제에 의해 인산화된다. 인산염 잔기의 이동은 또한 2개의 부가적인 음전하의 도입을 야기하고, 비인산화된 펩타이드와 비교하여 인산-펩타이드의 순 전하의 변화를 야기한다. 전하의 이러한 차이로 인하여 인산화된 펩타이드 및 비 인산화된 펩타이드는 전기장에서 다른 속도로 이동한다.

[1047] 적용된 방법에서는 12개의 시료("12-시퍼 칩(sipper chip)", 미국 마운틴뷰 소재의 Caliper Technologies Corp.)를 동시에 분석할 수 있는 복잡한 모세관 시스템을 포함하는 칩 내부에서 이 분리가 발생한다. 모세관 시스템에서 펩타이드의 검출 및 정량화를 허용하기 위해, 펩타이드는 형광 라벨(플루오레세인)을 지니고 있다. 이 라벨을 사용하면, 펩타이드를 기구 레이저 및 검출 시스템(LC3000, Caliper Life Sciences)을 통해 형광 강도로 정량화할 수 있다.

[1048] 384-웰, 저용량의 미세적정기 분석 플레이트에서 9 ul의 최종 반응 부피에서 분석을 수행하였다. DMSO에 희석된 화합물의 존재 또는 부재하에 30℃에서 60분 동안 60℃에서, 50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 0.02% BSA, 1 mM DTT, 10 μm Na_3VO_4, 10 mM β-글리세롤포스페이트, 1 mM $MgCl_2$, 12 mM $MnCl_2$(ALK1 및 ALK6 7 mM) 및 15 μm ATP 중 형광 표지된 기질 펩타이드 5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-아미드(DMSO 중 10 mM 스톡 용액) 2 μm와 함께 각 키나아제 10 nM을 배양하여 투여량-반응 곡선이 생성되었다.

[1049] 15 ul STOP 완충액(100 mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% Caliper 코팅 시약, 10 mM EDTA 및 0.015% Brij35)을 첨가함으로써 키나아제 반응을 종료시켰다.

[1050] 종료된 키나아제 반응을 갖는 플레이트를 판독을 위해 Caliper LC3000 워크스테이션(미국 마운틴뷰 소재의 Caliper Technologies Corp.)으로 옮겼다. 인산화된 펩타이드의 상대적 양 r은 기질 피크의 높이, s 및 생성물 피크, p를 이용하여 계산하였다: r = p/(p+s).

[1051] 구체적인 활성은 하기 표에 개시되어 있다.

[1052]

실시예	ALK2 EPK (IC_{50} [μmol.l^{-1}])	ALK2 FOP EPK (IC_{50} [μmol.l^{-1}])	ALK1 EPK (IC_{50} [μmol.l^{-1}])	ALK5 EPK (IC_{50} [μmol.l^{-1}])	ALK6 EPK (IC_{50} [μmol.l^{-1}])
1	0.009	0.008	0.075	0.560	0.740
2	0.011	0.011	0.093	2.167	2.500
3	0.011	0.015	0.136	2.133	1.733
4	0.013	0.007	0.175	2.450	1.850
5	0.010	0.011	0.081	2.200	2.500
6	0.015	0.028	0.220	10.000	5.200
7	0.012	0.008	0.195	5.450	2.400
8	0.012	0.022	0.220	4.000	5.000
9	0.011	0.014	0.127	3.133	3.133
10	0.011	0.013	0.089	2.600	2.500
11	0.012	0.012	0.150	2.400	3.900
12	0.012	0.021	0.160	1.900	2.400
13	0.013	0.016	0.140	3.100	3.000
14	0.016	0.030	0.710	10.000	10.000
15	0.020	0.029	0.370	3.767	2.233

[1053]

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

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

[1054]

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

[1055]

[1056] **실시예 92: BMP 신호전달 리포터 유전자 분석**

[1057] 루시퍼라제 리포터 유전자에 융합된 Id1 프로모터의 BMP 반응 요소(BRE)로 구성된 리포터 플라스미드로 안정적으로 형질감염된 인간 간의 간세포 암 세포주(HuH7)가 렌티바이러스 형질도입을 통해 생성되었다.

[1058] 세포를 37℃, 5% CO_2에서 DMEM(*GIBCO # 41965* 고 글루코스 플러스 L-글루타민), 10% FCS(Amimed # 2-01F10-I), 1% Pen/Strp(Amimed # 4-01F00) 및 5 ug/ml 블라스티시딘(Blasticidin)(InvivoGen # ant-bl-1)에 유지시켰다. 분석은 멸균 뚜껑을 갖춘 384-웰 평평한 바닥 폴리스티렌 미세적정기 플레이트(세포 배양 처리됨)에서 수행하였다. 분석하기 16시간 전에 블라스티시딘- 및 FCS-미함유 배지에서 배지 교환을 통해 세포를 굶어 죽였다. 분석 전에, 트립신/EDTA를 사용하여 세포를 스톡 플라스크로부터 분리하고, 계수하였다. 블라스티시딘과 FCS가 없는 동일한 배지에서 세포 현탁액을 제조하였다. DMSO(최종 DMSO 농도 0.5%)내 각각의 화합물의 연속 희석물을 이미 함유한 플레이트의 각 웰에 40 $\mu\ell$의 총 부피 중 2 x 10^4 세포를 첨가하였다. 세포와 화합물을 37℃, 5% CO_2에서 1시간 동안 배양한 후 최종 농도 100 ng/ml의 5 ul/웰 재조합 BMP6(R&D System # 507-BP/CF)로 자극한다. 분석 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 5시간 동안 더 배양한 후 루시퍼라제 수준을 측정한다.

[1059] Steady-Glo® 루시퍼라제 분석 시스템(Promega # E2520)을 사용하여, 발현된 루시퍼라제의 양을 정량한다. Steady-Glo® 시약 5 ul을 각 웰에 첨가하고, PHERAstar™ 멀티라벨 판독기에서 1초/웰 동안 발광을 측정하기 전에 플레이트를 격렬하게 흔들어 시료를 혼합하였다(230 nm 내지 750 nm 파장 범위의 발광 측정용 광학 모듈).

[1060] 본 발명의 화합물의 보다 구체적인 활성은 하기 표에 기재되어 있다.

[1061]

실시예	MSD BMP RGA IC_{50} [μmol 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

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

[1062]

[1063] **실시예 93: 소아성 FOP(진행성 골화성 섬유이형성증) 마우스 모델에서의 생체내 효능**

[1064] 마우스에서 BMP 타입 I 수용체 Alk2 R206H 돌연변이를 일으키는 FOP의 유비퀴터스 이형접합체 발현은 주산기 치사율을 초래한다(Chakkalakal 등, 2012).

[1065] FOP를 위한 전-임상 마우스 모델로서 청소년 유기체에서 *Alk2(R206H)*의 출생 후의 역할을 연구하기 위해, 돌연변이 대립유전자 발현 Cre-재조합효소 의존성이 되도록 하는, 돌연변이 엑손의 상류에 삽입된 플록스트(floxed) 정지 카셋트를 가진 유도성 *Alk2(R206H)* 돌연변이 마우스(Prof. D. GoldhameR, UConn, ASBMR abstract, 2013)가 요구된다. 그들은 *Rosa26-CreERt2* 마우스와 교차하여 시간적 및 공간적으로 정의된, *Alk2(R206H)*의 이형접합체 발현을 허용했다.

[1066] 여기에 유비퀴터스 유도성 *Alk2(R206H)* 이형접합 마우스가 타목시펜(tam)-유도성 CreER-loxP 기술과 함께 사용되었다. 1주령 수컷 및 암컷 *Alk2(R206H)*; *Rosa26-CreERt2* 마우스에 타목시펜을 투여한 후에 *Alk2(R206H)* 발현이 성공적으로 유도된다.

[1067] FOP 플레어-업(flare-up)은 카디오톡신(CTX)의 국소 근육내(im.) 주사 및 이에 수반되는 아데노바이러스의 근육내(im.) 주사에 의한 심부 근육 손상을 통해 유발되어, *Alk2(R206H)* 의존성 국소 FOP 플레어-업을 생성시킨다. CTX는 원형질막에서 Ca/Mg-ATPase의 억제와 근소포체로부터의 칼슘 방출 유도를 통해 골격근 손상을 유도한다.

[1068] 실험 시작 시에, 및 그후 매일 1주령의 암수 *Alk2(R206H)*, *Rosa26-CreERt2*의 체중을 측정하였다. 모든 새끼는 10일 동안 1주령부터 시작하여, 타목시펜 20 mg/kg(타목시펜-미함유 염기(Sigma T5648, 10% 무수 에탄올에 용해됨, 90% 해바라기 유(Sigma S5007) 8 mg/ml)로 매일 1회 피하(sc.) 처리하였다.

[1069] 타목시펜 주사 3 일째, 모든 새끼들은 오른쪽 뒷다리의 비복근 근육에 100 ul 아데노바이러스 + 카디오톡신(CTX)을 단일 근육 주사하여 국소 근육 손상을 입었으며, 이 때 상기 오른쪽 뒷다리의 혈관으로 주사되지 않고, 바늘이 뼈에 접촉하지 않도록 주의한다. 이를 위해, 아데노바이러스(Ad-GFP-2A-iCre, cat. no. 1772, Vector Biolabs; 적정기: 1 x 10^{10} PFU(플라크-형성 단위)/mL) 90 ㎕를 10 ㎕의 100 ㎛ 카디오톡신 원액(카디오톡신, cat. no. L8102, 라톡산 또는 카디오톡신, cat. No. C9759, Sigma, 멸균 생리 식염수를 사용하여 준비됨)과 혼합하였다. 동물들을 저용량 이소플루란 흡입으로 마취시키고, 오른쪽 뒷다리를 면도하고 피부를 근육내 주사 전에 베타셉틱(betaseptic)으로 소독하고, 인슐린 주사기를 사용하여 천천히 조심스럽게 실시하였다.

[1070] *Alk2(R206H)* 이형접합 마우스의 치료적 b.i.d. 구강 치료는 6주동안 2, 5, 10 및 25 mg/kg의 화합물 A(실시예

34의 화합물 = 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.1]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아미드) 또는 상응하는 비히클로 근육 손상 3일 후에 시작되었다. 모든 마우스에서 Ad/CTX 적용 후 2주부터 전신 및 뒷다리 방사선촬영(Faxitron 장치) 및 *생체내* 미세-전산화 단층촬영(μCT) 이미징으로 2 주마다 이소성 골화를 평가했다.

[1071] 해부학적으로, HO의 전체 범위를 결정하기 위해 *생체외* 마이크로-CT 영상화를 위해 오른쪽 뒷다리를 수집했다. 근육이 부착된 오른쪽 뒷다리 전체를 가능한 한 빨리 해부하고, 4℃에서 70% 에탄올로 옮겼다. 24시간 후 샘플을 Scanco Medical제 μCT40 장치(복셀 크기: 16 μm, 적분 시간: 250 ms, 중간 해상도, 55 E(kVp), 145 μA, 모드: 콘 빔 연속 회전, 임계 값 275, 가우스-필터: Sigma 0.7, Support 1)를 사용하여 고해상도 μCT 이미징을 위한 새로운 70% 에탄올로 옮겼다. 뒷다리의 이소골의 총 뼈 체적(mm^3)을 측정하였다. 결과는 도 1에 도시되어 있다. 이 도면은 화합물 A(실시예 34의 화합물)가 *생체외에서* 오른쪽 뒷다리 뼈의 체적을 억제한다는 것을 보여준다.

[1072] 과정 개시 후 이소성 골화 진행에 대한 화합물 A(실시예 34의 화합물)의 효과를 조사하기 위해, *Alk2(R206H)* 이형접합 마우스에 100 ㎕의 아데노바이러스 + 카디오톡신(CTX)을 유사하게 주사하였지만, 2.5주 동안 이소성 뼈를 발생시켰다. 2 주 후에 HO 형성이 확인되면, HO 존재, 유전적 배경 및 성별에 따라 새끼들을 무작위 추출하였다. 처리는 비히클 또는 10 mg/kg b.i.d의 화합물 A로 손상 후 2.5 주에 시작되었으며, 6주간 지속하였다. 모든 마우스에서 Ad/CTX 적용 후 2주부터 전신 및 뒷다리 방사선촬영(Faxitron 장치) 및 *생체내* 미세-전산화 단층촬영(μCT) 이미징으로 2주마다 이소성 골화를 평가했다.

[1073] 해부시에, HO의 전체 범위를 결정하기 위해 *생체외* 마이크로-CT 영상화를 위해 오른쪽 뒷다리를 수집했다. 근육이 부착된 오른쪽 뒷다리 전체를 가능한 한 빨리 해부하고, 4℃에서 70% 에탄올로 옮겼다. 24시간 후 샘플을 Scanco Medical제 μCT40 장치(복셀 크기: 16 μm, 적분 시간: 250 ms, 중간 해상도, 55 E(kVp), 145 μA, 모드: 콘 빔 연속 회전, 임계 값 275, 가우스-필터: Sigma 0.7, Support 1)를 사용하여 고해상도 μCT 이미징을 위한 새로운 70% 에탄올로 옮겼다. 뒷다리의 이소골의 총 뼈 체적(mm^3)을 측정하였다. 결과는 도 2에 도시되어 있다. 이 결과는 화합물 A(실시예 34의 화합물)가 *생체외에서* 오른쪽 뒷다리 뼈의 체적 진행을 억제한다는 것을 보여준다.

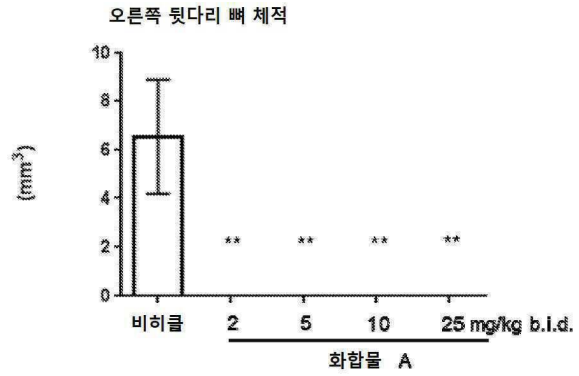
[1074] 도 1 및 2에 도시된 결과는 근육 손상 후 조기에 투여될 때 본 발명의 화합물(화합물 A)이 이소성 골화를 억제하고, 이소성 골화가 이미 시작된 후 투여될때 ALK2(R206H) 마우스 새끼에서 이소성 골화가 더 진행되는 것을 방지함을 보여준다.

[1075] **실시예 94: 래트에서의 아킬레스 중간점 건절개-유도된 이소성 골화**

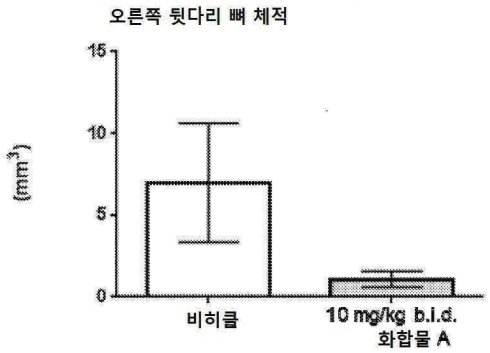
[1076] 본 발명의 화합물이 연조직의 외상-유도 이소성 골화(HO)를 예방할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 일방적인 아킬레스 중간점 절개술의 래트 모델에서의 치료 효능이 사용될 수 있다(Rooney 등, Matrix 12: 274-281, 1992). 이 목적을 위해, 8주령 암컷 Wistar 래트(체중 190 내지 265 g)의 왼쪽 아킬레스 건을 이소플루란 흡입 마취하에 무균 메스(블레이드 번호 11)를 사용하여 완전히 절제하고 수반되는 진통 치료로서 0.03 mg/kg 부프레노르핀을 48시간 동안 10 내지 12시간마다 피하 주사하였다. 수술 당일부터 10주간 본 발명의 화합물(10 mg/kg qd) 또는 비히클(나트륨 카복시메틸셀룰로스:물:Tween 80, 0.5:99:0.5)로 예방적 구강 치료를 제공한다(그룹 당 n=11 내지 12마리의 래트). 래트를 수술 후 3 내지 4일간 개별적으로 수용한 후, 25℃에서 12:12시간의 명암 주기로 케이지 당 두 마리의 동물 그룹으로 수용하고, 음식과 물을 자유롭게 제공하면서 15.8 MJ/kg의 에너지 함량과 함께 18.2%의 단백질과 3.0%의 지방을 함유한 표준 설치류 식이(3890, Provimi Kliba SA)를 먹였다. 건절개술 후 4주 및 10주에 수술된 말단 다리의 방사선 사진촬영(Faxitron LX-60 시스템)을 통해 치료 효능을 종단적으로 평가한다. 수술 후 6 및 9주후에 이소플루란 흡입 수면(vivaCT40 장비, Scanco Medical AG; 17.5 μm의 해상도)하에 마이크로-전산화 단층촬영(마이크로-CT)에 의해 *생체내에서* 이소성 뼈 체적을 정량화한다.

도면

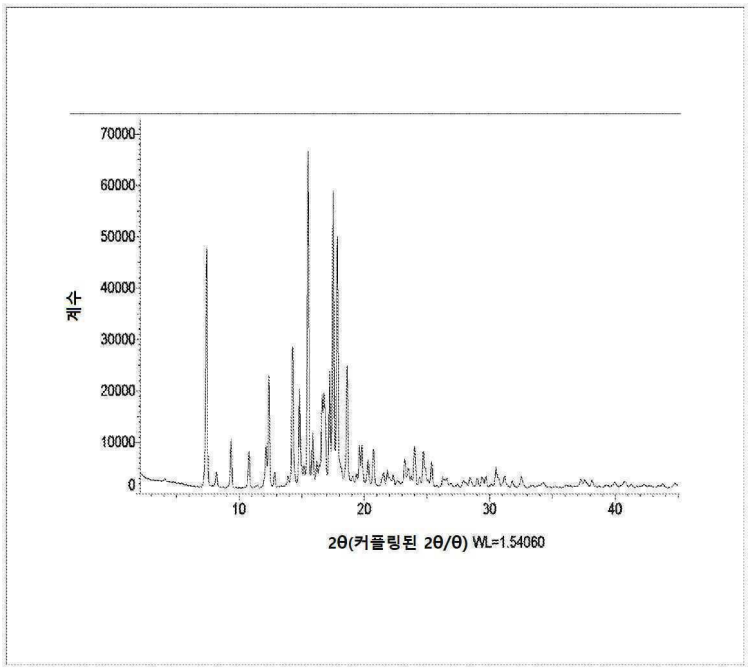
도면1



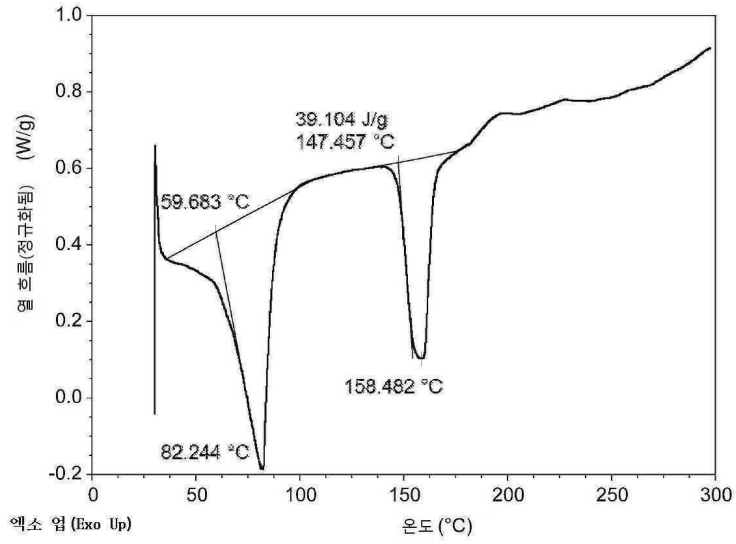
도면2



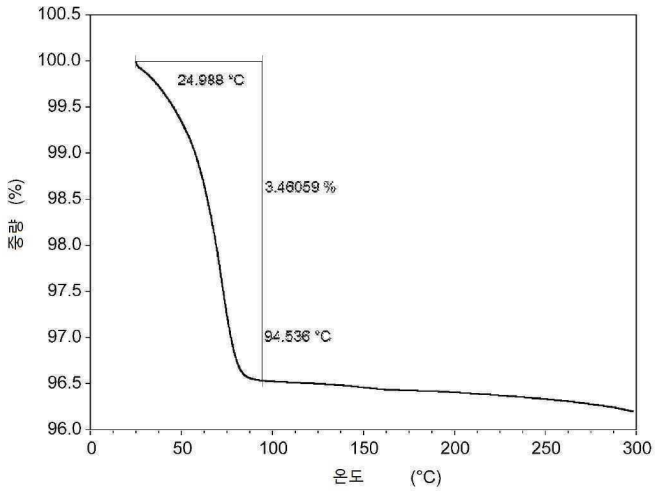
도면3



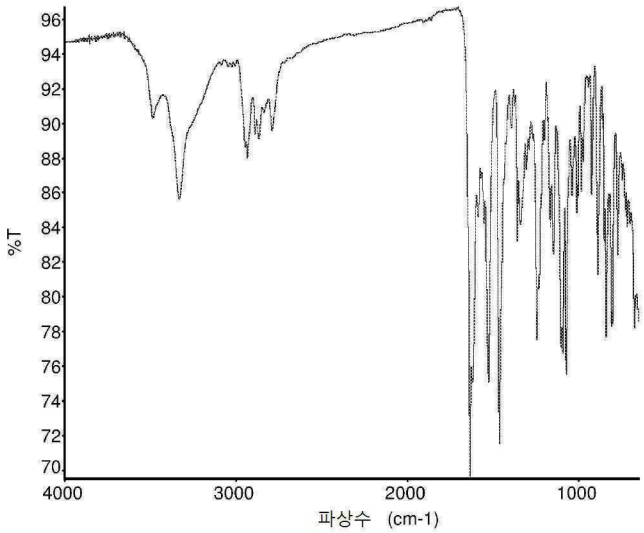
도면4


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
50
100
150
200
250
300
열 흐름(정규화됨) (W/g)
엑소 업 (Exo Up)
온도 (°C)
39.104 J/g
147.457 °C
59.683 °C
158.482 °C
82.244 °C

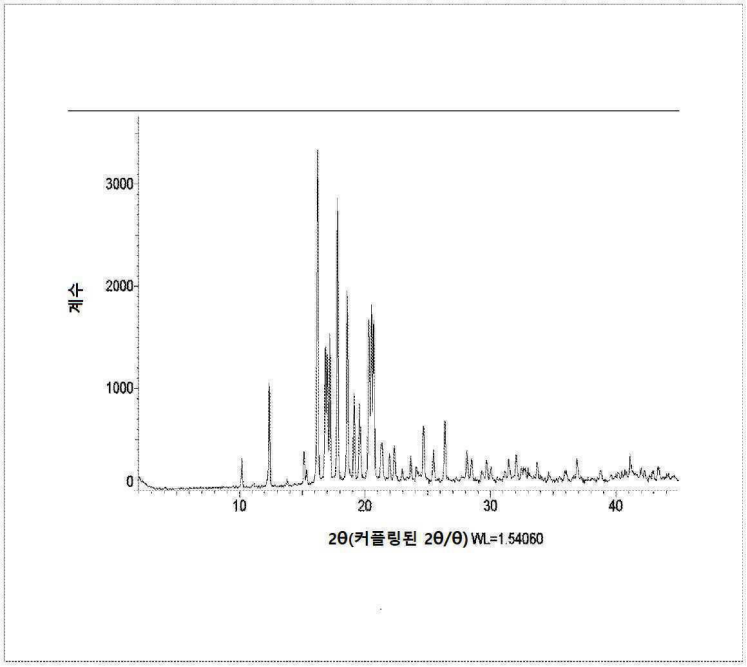
도면5


100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
96.0
0
50
100
150
200
250
300
중량 (%)
온도 (°C)
24.988 °C
3.46059 %
94.536 °C

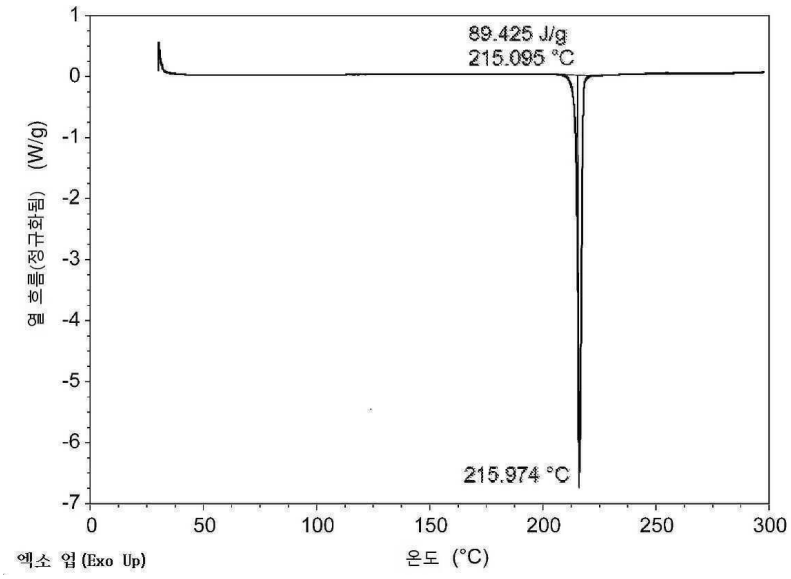
도면6


96
94
92
90
88
86
84
82
80
78
76
74
72
70
4000
3000
2000
1000
%T
파상수 (cm-1)

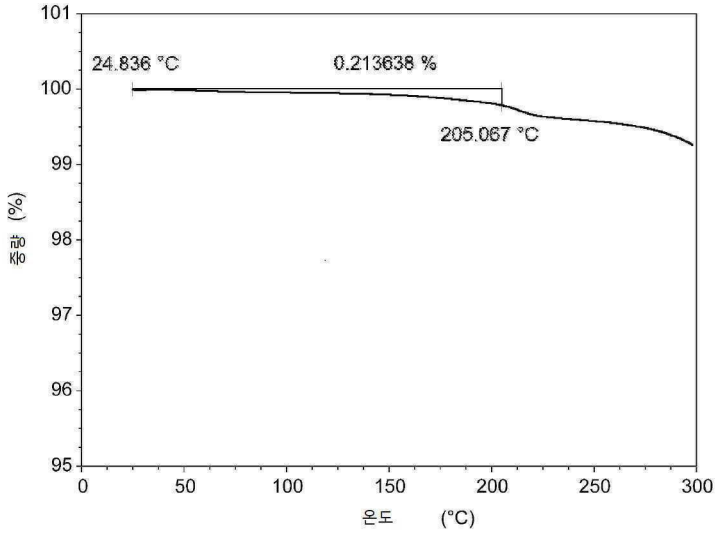
도면7


3000
2000
1000
0
계수
10
20
30
40
2θ(커플링된 2θ/θ) WL=1.54060

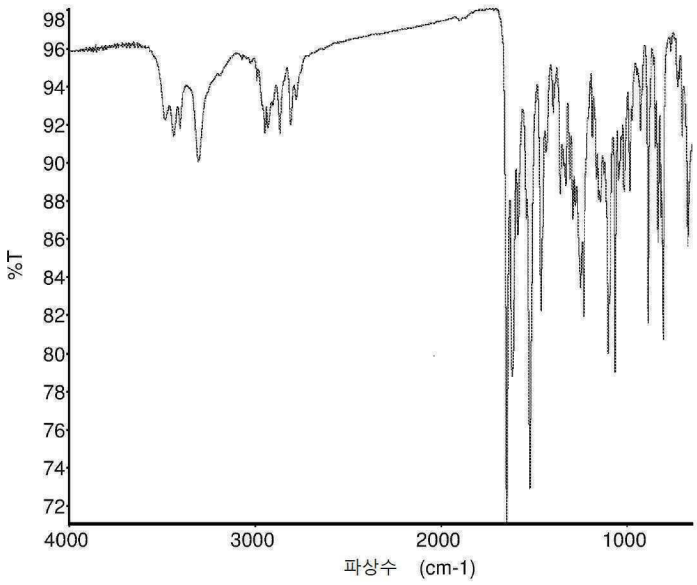
도면8


89.425 J/g
215.095 °C
215.974 °C
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
엘 흐름(정규화됨) (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
엑소 업 (Exo Up)

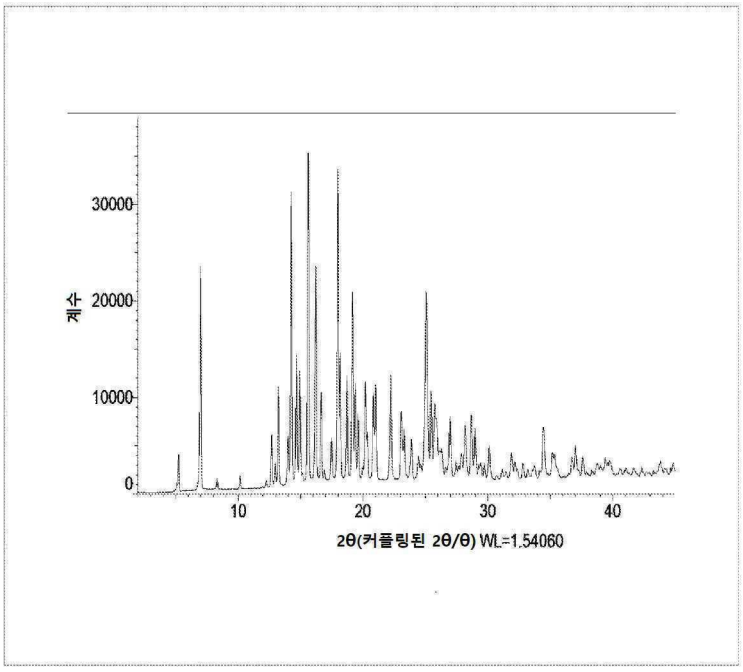
도면9



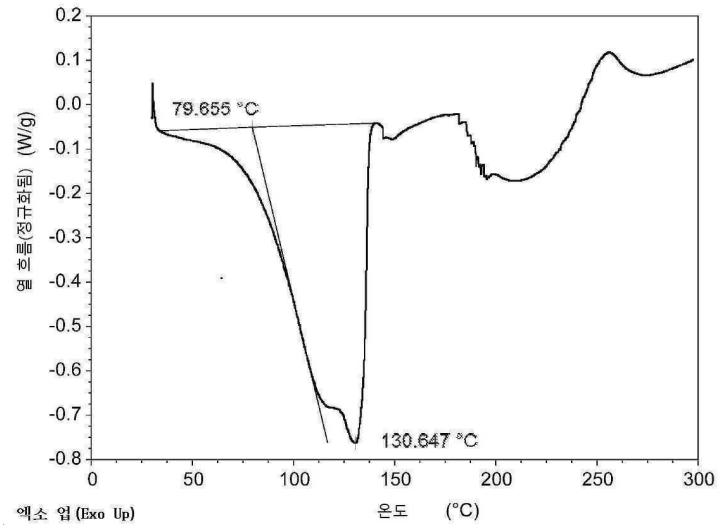
도면10



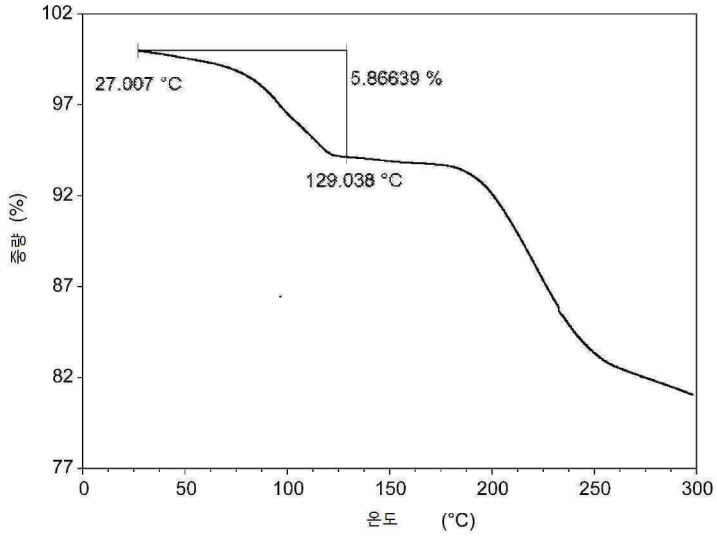
도면11


30000
20000
10000
0
계수
10
20
30
40
2θ(커플링된 2θ/θ) WL=1.54060

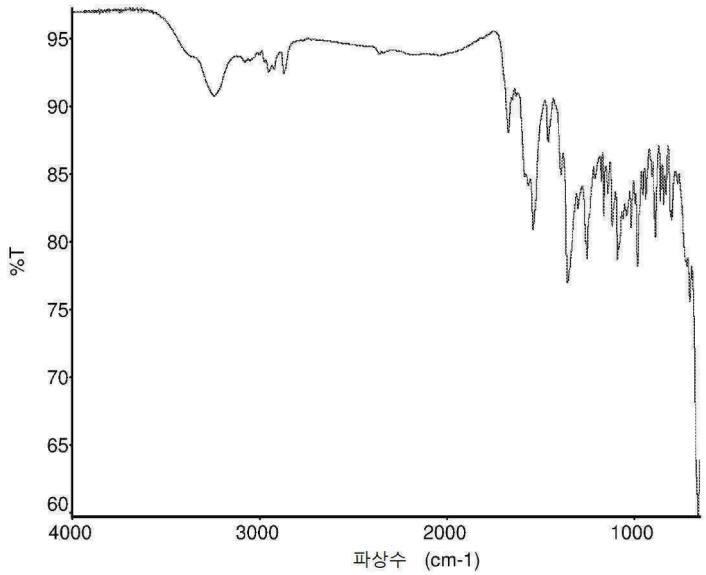
도면12


0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
-0.7
-0.8
열 흐름(정규화됨) (W/g)
79.655 °C
130.647 °C
0
50
100
150
200
250
300
엑소 업 (Exo Up)
온도 (°C)

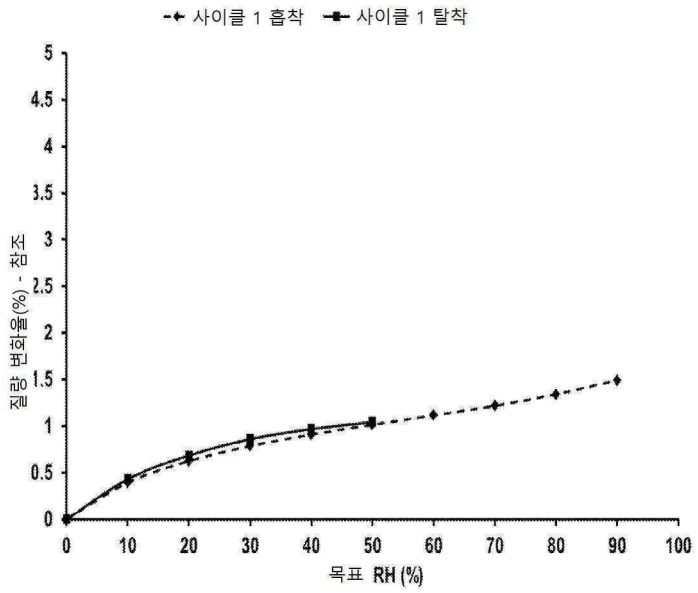
도면13


102
97
92
87
82
77
0
50
100
150
200
250
300
27.007 °C
5.86639 %
129.038 °C
중량 (%)
온도 (°C)

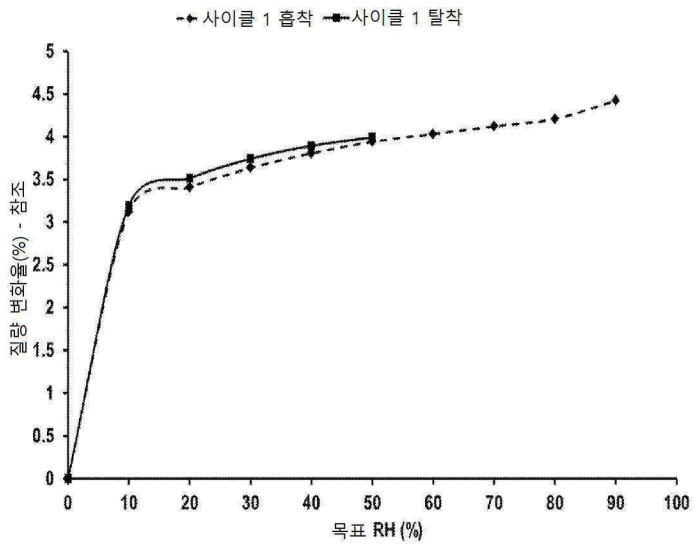
도면14


95
90
85
80
75
70
65
60
4000
3000
2000
1000
%T
파상수 (cm-1)

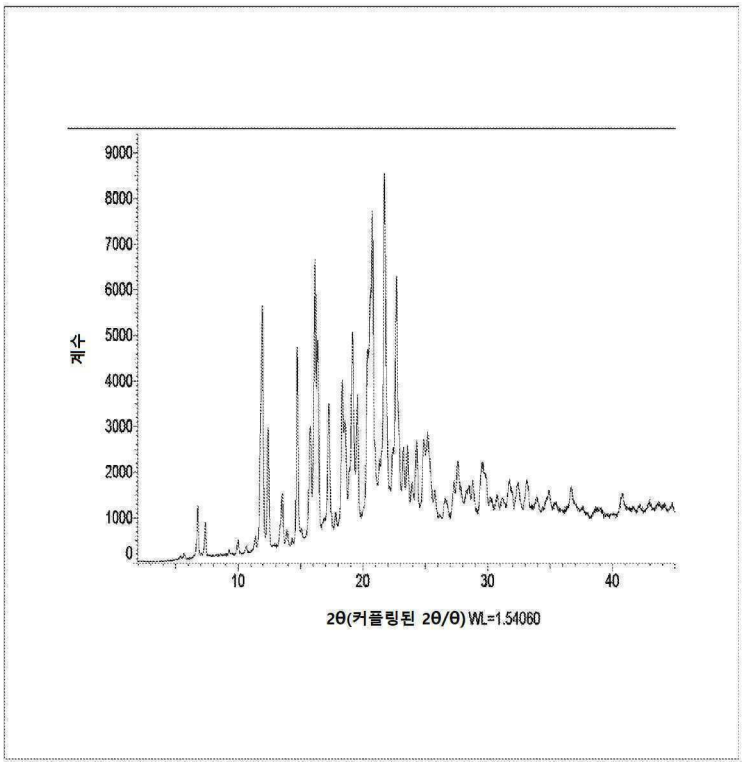
도면15


사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
질량 변화율(%) - 참조
목표 RH (%)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

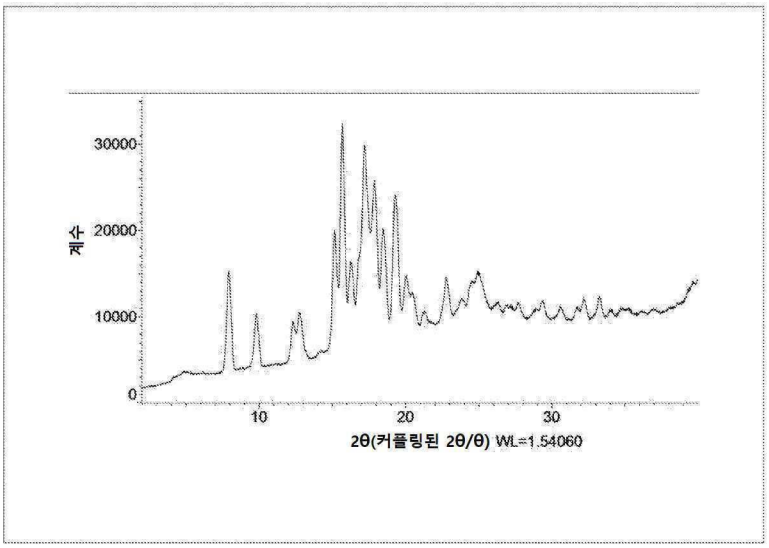
도면16


사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
질량 변화율(%) - 참조
목표 RH (%)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

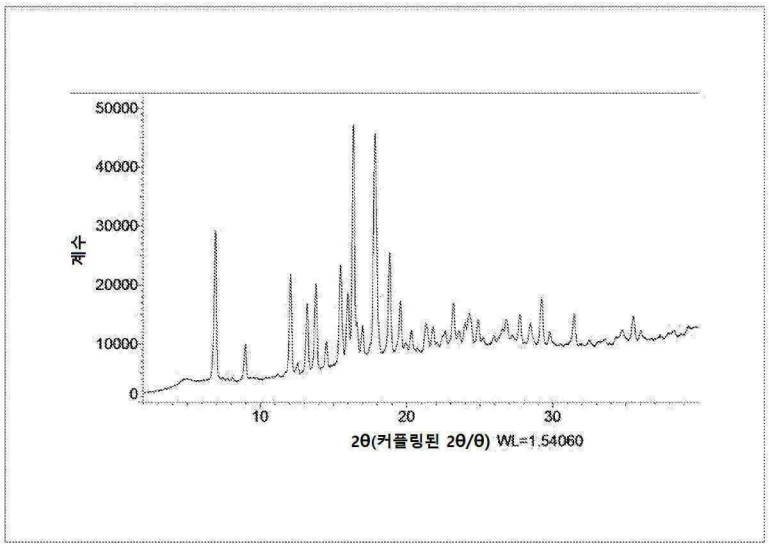
도면17


9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
계수
10
20
30
40
2θ(커플링된 2θ/θ) WL=1.54060

도면18


30000
20000
10000
0
계수
10
20
30
2θ(커플링된 2θ/θ) WL=1.54060

도면19


50000
40000
30000
20000
10000
0
계수
10
20
30
2θ(커플링된 2θ/θ) WL=1.54060