

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-521167

(P2019-521167A)

(43) 公表日 令和1年7月25日(2019.7.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/10	4 C O 5 0
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 5 5
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	4 C O 6 3
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
<b>C07D 491/107 (2006.01)</b>	C O 7 D 491/107	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-502675 (P2019-502675)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成29年7月18日 (2017. 7. 18)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成31年2月18日 (2019. 2. 18)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86) 国際出願番号	PCT/CN2017/093385	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 国際公開番号	W02018/014829	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 国際公開日	平成30年1月25日 (2018. 1. 25)	(74) 代理人	100131990 弁理士 大野 玲恵
(31) 優先権主張番号	62/364, 620	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成28年7月20日 (2016. 7. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

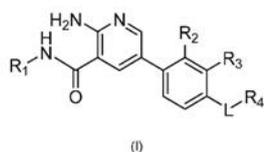
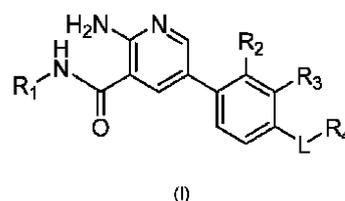
最終頁に続く

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

## (57) 【要約】

本発明は、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態 (I) の式 (I) の化合物と、前記化合物を含んでなる医薬組成物と、異所性骨化および進行性骨化性線維異形成症の治療のための前記化合物の使用とに関する。

## 【化1】

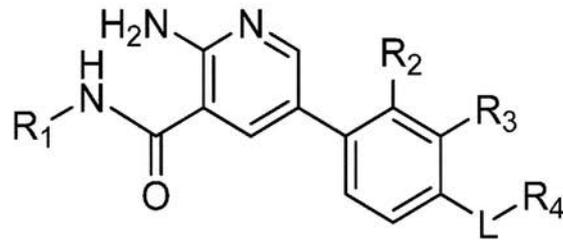


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I)、

## 【化 1】



(I)

10

(式中、

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

n は、1、2、3 であり；

R<sub>1</sub> は、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された架橋 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルから選択され；

20

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>4</sub> は、R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された、任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる N 含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

R<sub>7</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、シアノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、 $(CH_2)_m-R_8$  から独立して選択され；

30

m は、0、1、2 または 3 であり；

R<sub>8</sub> は、オキソ、SO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された N、O または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる 4、5、または 6 員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

ハロで任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから選択される)

の化合物。

## 【請求項 2】

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の請求項 1 に記載の式 (I) の化合物であって、

40

式中、R<sub>4</sub> が、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換され、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、任意選択的に、N、O、または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる N 含有 5 員複素環式非芳香族環、または R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換され、炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、任意選択的に、N、O、または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる N 含有 6 員複素環式非芳香族単環または二環から選択され、

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、それらが付着する N 原子と一緒に、

R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された、N、O または S から選択される 1

50

つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる5員環；

R<sub>7</sub>で任意選択的に1回または2回以上置換された、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる6員環；

R<sub>7</sub>で任意選択的に1回または2回以上置換された、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を任意選択的に含んでなる7員環を形成する、化合物。

【請求項3】

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、水素であり；

Lが、結合であり；

R<sub>4</sub>が、任意選択的に、N、O、またはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N含有6員複素環式非芳香族二環であり、前記環が、R<sub>7</sub>で任意選択的に1回または2回以上置換され、前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着され；

R<sub>7</sub>が、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>8</sub>であり；

mが、0、1、2または3であり；

R<sub>8</sub>が、オキソ、SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、八員C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる6員環飽和または不飽和非芳香族複素環である、

遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の請求項1または2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R<sub>1</sub>が、ヒドロキシルで1回置換されたシクロヘキシルである、請求項1~3のいずれか一項に記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物。

【請求項5】

R<sub>1</sub>が、ヒドロキシルで置換されたビスシクロ[2.2.2]オクタニルである、請求項1~3のいずれか一項に記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物。

【請求項6】

R<sub>1</sub>が、ヒドロキシメチルで置換されたビスシクロ[1.1.1]ペンタニルである、請求項1~3のいずれか一項に記載の遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)の化合物。

【請求項7】

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-イソプロピル-3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

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

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

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

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビスシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-(3-(2-メトキシエチル)-3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

10

20

30

40

50

- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ; 10
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ; 20
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ; 30
- 2 - アミノ - N - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イルメチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ; 40
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 2 - メチルピロ 50

- リジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( ブチ - 2 - イン - 1 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( オキサ - 3 - イルメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) エチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロボキシ ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - モルホリノフェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - シアノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - モルホリノプロボキシ ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ( プロブ - 2 - イン - 1 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) - 2 - クロロフェニル ) - 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オ

- クタン - 1 - イル)ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( オキサタン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) カルバモイル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) ニコチンアミド ; および

10

20

30

40

50

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

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

【請求項 8】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 - アミノ - N - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0

10

20

30

40

50

- ]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4r) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 3 - イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (2-メトキシエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1R, 3S, 4R) - 3-フルオロ - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1s, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 5 - (4 - (2-アザスピロ [3.3]ヘプタン - 2-イルメチル)フェニル) - 2-アミノ-N-( (1r, 4r) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシ - 4-メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル) - N - ( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル) - N - ( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (3 - (ヒドロキシメチル)ビシクロ [1.1.1]ペンタン - 1-イル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ - 5 - (2-フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1-イル)フェニル) - N - ( (1r, 4r) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド  
 2-アミノ-N-( (3 - (ヒドロキシメチル)ビシクロ [1.1.1]ペンタン - 1-イル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (R) - 2-メチルピロリジン - 1-イル)メチル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシ - 4-メチルシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (1r, 4S) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ( (1S, 5R) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-1-イル)フェニル)ニコチンアミド;  
 2-アミノ-N-( (4-ヒドロキシビシクロ [2.2.2]オクタン - 1-イル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビ

- シクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル )  
 - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ( 4 - ヒドロ  
 キシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イ  
 ル) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0  
 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( ブチ - 2 - イン - 1 - イル ) - 3 - ア  
 ザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4  
 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド ; 10  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 S , 5 R ) - 3 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]  
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 R , 5 S ) - 3 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - イル )  
 - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 -  
 ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 .  
 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 R , 5 S ) - 3 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) エチル ) - 3 - アザビ  
 シクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ; 20  
 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 -  
 ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビ  
 シクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2  
 H - チオピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フ  
 エニル) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル )  
 メチル) フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシ  
 ル) ニコチンアミド ; 30  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 R , 5 S ) - 3 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1  
 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - アザビシ  
 クロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒド  
 ロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 -  
 アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 R ) -  
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド ; 40  
 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - シアノエチル ) - 3 - アザビシク  
 ロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロ  
 キシシクロヘキシル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 S , 5 R ) - 3 - ( プロブ - 2 - イン - 1 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]  
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - ( 4 - ( ( 1  
 R , 5 S ) - 3 - ( プロブ - 2 - イン - 1 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]  
 ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;  
 5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル 50

)エチル)-2-クロロフェニル)-2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-アミノ-5-(2, 3-ジフルオロ-4-(R)-2-メチルピロリジン-1-

10

20

30

40

50

イル)メチル)フェニル)-N-( (1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 【請求項 9】

遊離形態の、フマル酸塩形態の、またはリン酸塩形態の、特に遊離形態修飾  $H_A$  または A としての、アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド。

#### 【請求項 10】

フマル酸塩形態の、またはリン酸塩形態の、特にフマル酸塩修飾  $H_A$  としての、アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ( (1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量と、1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を対象に投与するステップを含んでなる、対象において A L K - 2 受容体活性を阻害する方法。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を前記対象に投与するステップを含んでなる、異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患を治療する方法。

10

## 【請求項 1 4】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 1 5】

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患の治療で使用するための請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 1 6】

異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

アクチビン A 受容体 I 型 ( A C V R 1 ) として、またはセリンスレオニンタンパク質キナーゼ受容体 R 1 ( S K R 1 ) としても知られている A L K - 2 は、ヒトにおいては A C V R 1 遺伝子によってコードされるタンパク質キナーゼである。

## 【0 0 0 2】

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

30

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

骨形成タンパク質 ( B M P ) は、トランスフォーミング成長因子 ( T G F ) スーパーファミリーのメンバーである多機能性成長因子である。B M P シグナル伝達は、心臓、神経および軟骨の発達ならびに出生後の骨形成において役割を果たす。B M P は、異所性に軟骨内骨形成を誘導し、骨格および関節の形態形成に重要な役割を果たす ( U r i s t , S c i e n c e 1 1 0 : 8 9 3 - 8 9 9 ( 1 9 6 5 ) ; O l s e n e t a l , A n n u . R e v . C e l l D e v . B i o l . 1 6 : 1 9 1 - 2 2 0 ( 2 0 0 0 ) ; K r o n e n b e r g , N a t u r e 4 2 3 : 3 3 2 - 3 3 6 ( 2 0 0 3 ) ; T h o m a s e t a l , N a t . G e n e t . 1 2 : 3 1 5 - 3 1 7 ( 1 9 9 6 ) ; T h o m a s e t a l , N a t . G e n e t . 1 7 : 5 8 - 6 4 ( 1 9 9 7 ) ; P o l i n k o w s k y e t a l , N a t . G e n e t . 1 7 : 1 8 - 1 9 ( 1 9 9 7 ) ; S t o r m e t a l . , N a t u r e 3 6 8 : 6 3 9 - 6 4 3 ( 1 9 9 4 ) ; および W o z n e y , P r o g . G r o w t h F a c t o r R e s . 1 : 2 6 7 - 2 8 0 ( 1 9 8 9 ) ) 。

40

## 【0 0 0 4】

B M P シグナル伝達は、ノギンなどの細胞外アンタゴニストを通じてなど、多くのレベルで制御される ( M a s s a g u e , N a t . R e v . M o l . C e l l . B i o l . 1

50

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

#### 【0005】

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

10

#### 【0006】

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、母趾の先天性奇形によって、そして予測可能な解剖学的パターンの進行性異所性軟骨内骨化によって特徴付けられる、稀な身体障害性の遺伝障害である。BMP4の異所性発現が、FOP患者で見いだされている (Gannon et al., Hum. Pathol. 28: 339 - 343 (1997) および Xu et al., Clin. Genet. 58: 291 - 298 (2000))。FOPを有する患者は、ALK-2に活性化変異を有することが示されている (Shore et al., Nat. Genet., 38 (5): 525 - 7 (2006))。

20

#### 【0007】

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

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

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

30

#### 【0009】

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

#### 【0010】

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

#### 【0011】

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

40

#### 【0012】

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

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0013】

優れた薬剤候補である、新しいALK-2阻害剤を開発する継続的必要性がある。このような候補は、とりわけ、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) または非遺伝性の異所性

50

骨化 (HO) の治療における用途を見いだすであろう。

【0014】

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

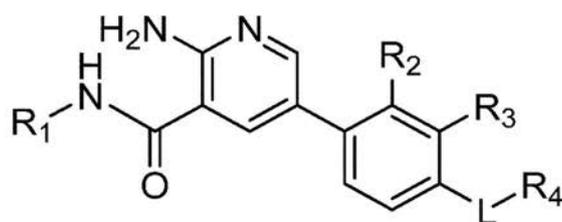
【0015】

本発明の様々な実施形態は、本明細書に記載される。

【0016】

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

【化1】



(I)

の化合物が提供される。

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

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

【図面の簡単な説明】

【0021】

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

【図2】アデノウイルス/CTXを用いたFOP誘発フレアアップの8週間後に、マウス

の右後肢に形成された異所性骨の $\mu$ CT定量化を示し、HO形成に対する6週間の化合物A処置の効果を示す。平均 $\pm$ SEM。\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  ビヒクル処理との対比；T検定

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

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

【図5】化合物Aの結晶性遊離形態修飾 $H_A$ の熱重量分析ダイアグラムを示す。

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

【図7】化合物Aの結晶性遊離形態修飾AのX線粉末回折パターンを示す。

【図8】化合物Aの結晶性遊離形態修飾Aの示差走査ダイアグラムを示す。

【図9】化合物Aの結晶性遊離形態修飾Aの熱重量分析ダイアグラムを示す。

10

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

【図11】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾 $H_A$ のX線粉末回折パターンを示す。

【図12】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾 $H_A$ の示差走査ダイアグラムを示す。

【図13】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾 $H_A$ の熱重量分析ダイアグラムを示す。

【図14】化合物Aの結晶性フマル酸塩修飾 $H_A$ のフーリエ変換赤外線ダイアグラムを示す。

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

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

20

【図17】化合物Aの結晶性リン酸塩のX線粉末回折パターンを示す。

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

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

【発明を実施するための形態】

【0022】

特に、本発明は、遊離形態または許容可能な塩形態の式(I)、

【化2】



(I)

30

(式中、

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

40

nは、1、2、3であり；

$R_1$ は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換された架橋 $C_5 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され；

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

$R_4$ は、 $R_7$ で任意選択的に1回または2回以上置換された、任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

50

R<sub>7</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、シアノC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>8</sub> から独立して選択され；

m は、0、1、2 または 3 であり；

R<sub>8</sub> は、オキソ、SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された N、O または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる 4、5、または 6 員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

ハロで任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから選択される)

の化合物に関する。

#### 【0023】

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

#### 【0024】

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

#### 【0025】

本明細書の用法では、「ヒドロキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル」という用語は、式、-R<sub>a</sub>-OH の遊離基を指し、式中、R<sub>a</sub> は、上で定義されるような C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルである。

#### 【0026】

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

#### 【0027】

本明細書の用法では、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ」という用語は、式、-OR<sub>a</sub> の遊離基を指し、式中、R<sub>a</sub> は、上で一般的に定義されるような C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル遊離基である。C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシが挙げられるが、これに限定されるものではない。

#### 【0028】

本明細書の用法では、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル」という用語は、式、-R<sub>b</sub>-O-R<sub>a</sub> の遊離基を指し、式中、R<sub>a</sub> は上で定義されるような C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル遊離基であり、R<sub>b</sub> は上で定義されるような C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル遊離基である。酸素原子が、どちらかのアルキル遊離基の任意の炭素原子に結合してもよい。C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルの例としては、例えば、メトキシメチル、メトキシ-エチル、エトキシエチルが挙げられる。

#### 【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」は、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

#### 【0030】

本明細書の用法では、「ハロゲンC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル」または「ハロC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル」という用語は、は、上で定義されるような 1 つまたは複数のハロ遊離基によって置換された、上で定義されるような C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル遊離基を指す。ハロゲンC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ア

10

20

30

40

50

ルキルの例としては、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピルおよび1 - ブロモメチル - 2 - ブロモエチルが挙げられる。

**【0031】**

本明細書の用法では、「八口  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ  $C_1 \sim C_3$  アルキル」という用語は、式、 $-R_b - O - R_a$  の遊離基を指し、式中、 $R_a$  は上で定義されるような  $C_1 \sim C_3$  アルキル遊離基であり、 $R_b$  は上で定義されるような八口  $C_1 \sim C_3$  アルキル遊離基である。

**【0032】**

本明細書の用法では、 $R_4$  に関する「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有ヘテロ環式非芳香族環」という用語は、O、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する4、5、6、または7員単環である飽和または不飽和非芳香族環または環系を指し、少なくとも1つのヘテロ原子は、Nであり、O、SおよびNから選択される1、2、3、4または5個のヘテロ原子を含有する6、7、8、9、10、11、または12員環の二環系であり、少なくとも1つのヘテロ原子は、Nであり、またはO、SおよびNから選択される1、2、3、4、5、6または7個のヘテロ原子を含有する10、11、12、13、14または15員環の三環系であり、少なくとも1つのヘテロ原子はNであり、NおよびSはまた、任意選択的に、様々な酸化状態に酸化され得る。N含有ヘテロ環式非芳香族環は、ヘテロ原子または炭素原子を介して付着され得る。N含有ヘテロ環式非芳香族環は、融合または架橋環ならびにスピロ環を含み得る。好ましい実施形態では、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有複素環式非芳香族環」は、N含有5員飽和単環、N含有6員飽和単環または二環、N含有7員飽和スピロ環である。N含有ヘテロ環式非芳香族環の例としては、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、チオモルホリン、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサが挙げられる。

10

20

**【0033】**

本明細書の用法では、 $R_4$  に関して「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有5員複素環式非芳香族環」という用語は、例として、ピロリジン、2, 3 - ジヒドロピロール、オキサゾリジン、イミダゾリジンを含む。好ましい実施形態では、それはピロリジンを指す。環は、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される。

30

**【0034】**

本明細書の用法では、 $R_4$  に関して「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなるN含有6員複素環式非芳香族単環または二環」という用語は、例として、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサを含む。好ましい実施形態では、それは3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサを指す。環は、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される。

40

**【0035】**

本明細書の用法では、 $R_5$  および  $R_6$  がそれらが付着するN原子と一緒に環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなる5員環」という用語は、例として、ピロリジン、2, 3 - ジヒドロピロール、オキサゾリジン、イミダゾリジンを含む。好ましい実施形態では、それはピロリジンを指す。

**【0036】**

本明細書の用法では、 $R_5$  および  $R_6$  がそれらが付着するN原子と一緒に環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、OまたはSから選択される1つの追加的なヘテロ原子を含んでなる6員環」という用語は、例として、ピペリジニル、モルホリニ

50

ル、ピペラジニルを含む。

【0037】

本明細書の用法では、 $R_5$  および  $R_6$  がそれらが付着する N 原子と一緒に環を形成する実施形態に関して、「任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つの追加的なヘテロ原子を含んでなる 7 員スピロ環」という用語は、例として、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタンを含む。

【0038】

本明細書の用法では、「架橋  $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルキル」という用語は、少なくとも 1 つの架橋を含んでなる飽和二環系または三環系を指す。架橋  $C_5 \sim C_{10}$  シクロアルキルの例としては、例えば、ビスクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン、ビスクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン、ビスクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、トリシクロ - [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3</sup> . 7 ] デカンが挙げられる。

10

【0039】

本明細書の用法では、「 $C_2 \sim C_4$  アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの三重結合を含有し、2 ~ 4 個の炭素原子を有して、単結合によって分子の残りの部分に付着される、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖基を指す。 $C_2 \sim C_4$  アルキニルの例としては、例えば、エチニル、プロブ - 1 - イニル、ブチ - 1 - イニルが挙げられる。

【0040】

本明細書の用法では、「シアノ  $C_1 \sim C_3$  アルキル」という用語は、式、 $-R_a - CN$  の遊離基を指し、式中、 $R_a$  は、上で定義されるような  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

20

【0041】

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

【0042】

本明細書の用法では、「ALK - 2」という用語は、ACVRLK2 としても知られているアクチビン A 受容体、I 型 (ACVRI) ; SKR1 ; ACVR1A ; アクチビン受容体 I 型 ; アクチビン受容体様キナーゼ 2 ; セリン / スレオニン - タンパク質キナーゼ受容体 R1 ; TGF - B スーパーファミリー受容体 I 型 ; ACTRI ; TSRI ; アクチビン A 受容体、II 型 - 様キナーゼ 2 ; アクチビン受容体型 - 1 ; ヒドロキシアルキル - タンパク質キナーゼ ; ACTR - I ; TSR - I を指す。

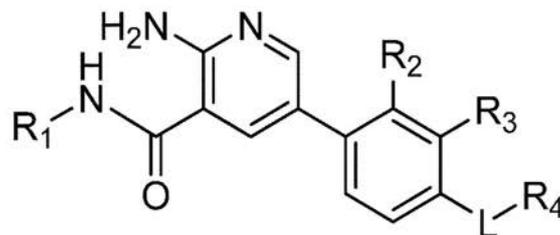
30

【0043】

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

【0044】

実施形態 1 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 ( I ) 、  
【化 3】



(I)

40

(式中、

50

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

n は、1、2、3 であり；

R<sub>1</sub> は、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル；ヒドロキシル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された架橋 C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルから選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>4</sub> は、R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された、任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる N 含有ヘテロ環式非芳香族環であり；

10

R<sub>7</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル、シアノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、 $(CH_2)_m - R_8$  から独立して選択され；

m は、0、1、2 または 3 であり；

R<sub>8</sub> は、オキソ、SO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された N、O または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる 4、5、または 6 員環飽和または不飽和非芳香族複素環、または

20

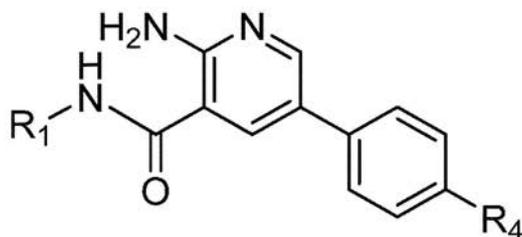
ハロで任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから選択される)

の化合物。

【0045】

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

【化 4】



(Ia)

30

の化合物。

【0046】

実施形態 3 . R<sub>4</sub> が、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> であり、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、それらが付着する N 原子と一緒に、任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された 5 員環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

40

【0047】

実施形態 4 . R<sub>4</sub> が、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> であり、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、それらが付着する N 原子と一緒に、任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、R<sub>7</sub> で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された 6 員環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

50

## 【 0 0 4 8 】

実施形態 5 .  $R_4$  が、 $NR_5R_6$  であり、 $R_5$  および  $R_6$  が、それらが付着する N 原子と一緒に、任意選択的に、N、O または S から選択される 1 つの追加的なヘテロ原子を含んでなり、 $R_7$  で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換された 7 員スピロ環を形成する、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

## 【 0 0 4 9 】

実施形態 6 .  $R_4$  が、任意選択的に、N、O、または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N 含有 5 員複素環式非芳香族環であり、前記環が、 $R_7$  で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換され；前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

10

## 【 0 0 5 0 】

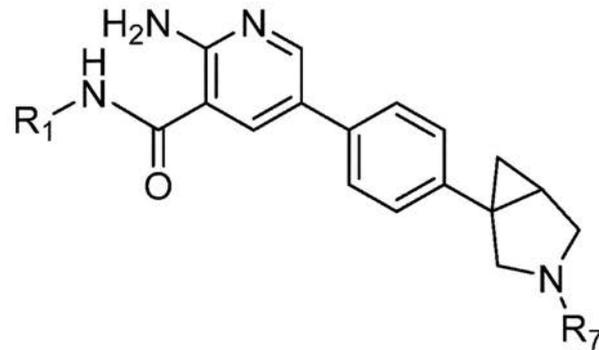
実施形態 7 .  $R_4$  が、任意選択的に、N、O、または S から選択される 1 つまたは複数の追加的なヘテロ原子を含んでなる、N 含有 6 員複素環式非芳香族単環または二環であり、前記環が、 $R_7$  で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換され；前記環が、環炭素原子を介して分子の残りの部分に付着される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

## 【 0 0 5 1 】

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

20

## 【 化 5 】



30

(II)

( 式中、

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

40

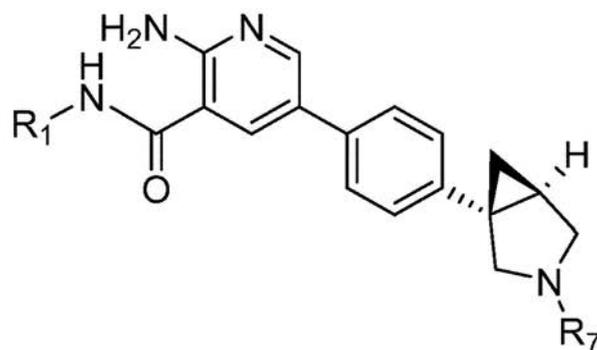
$m$  は、0、1、2 または 3 である )

の化合物。

## 【 0 0 5 2 】

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

【化6】



(IIa)

10

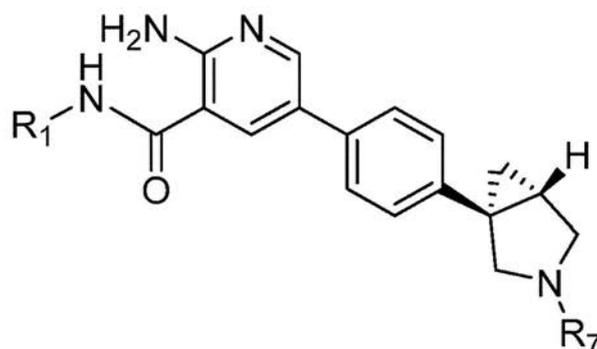
の化合物。

【0053】

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

【化7】

20



(IIb)

30

の化合物。

【0054】

実施形態11．R<sub>7</sub>が(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>8</sub>であり；

R<sub>8</sub>が、オキソ、SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に1回または2回以上置換されたN、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含んでなる6員複素環であり；

40

mが、0、1、2または3である、

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

【0055】

実施形態12．R<sub>8</sub>が非置換テトラヒドロピランであり、mが0である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態11に記載の化合物。

【0056】

実施形態13．R<sub>8</sub>が非置換モルホリンであり、mが2または3である、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態11に記載の化合物。

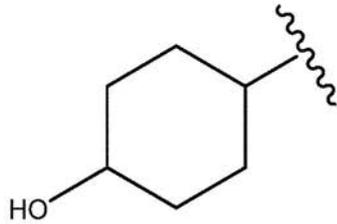
【0057】

50

実施形態 14 .  $R_1$  が、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立して選択される置換基で任意選択的に 1 回または 2 回以上置換されたシクロヘキシルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

【0058】

実施形態 15 .  $R_1$  が、  
【化 8】

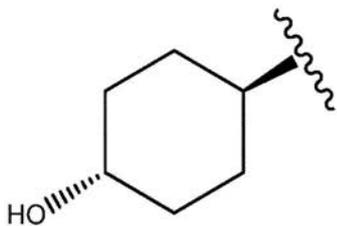


10

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

【0059】

実施形態 16 .  $R_1$  が、  
【化 9】



20

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

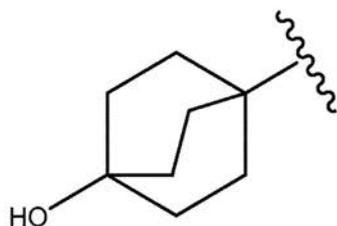
30

【0060】

実施形態 17 .  $R_1$  がヒドロキシルで 1 回置換されたビスシクロ[2.2.2]オクタニルである、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

【0061】

実施形態 18 .  $R_1$  が、  
【化 10】



40

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

【0062】

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

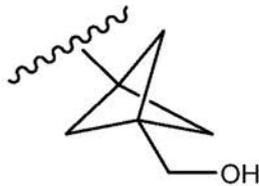
50

実施形態に記載の化合物。

【0063】

実施形態20・R<sub>1</sub>が、

【化11】



10

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

【0064】

実施形態21・2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

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

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

20

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

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

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

30

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

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

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

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

40

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

2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

2-アミノ-N-(3-(ヒドロキシメチル)シクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-(4-(3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド；

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

50

3 - トリフルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド ;

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)フェニル)ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

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

2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - モルホリノプロボキシ)フェニル)ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 【 0 0 6 5 】

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 s , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イルメチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

1 R, 5 S) - 3 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) カルバモイル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 s , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ( ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ;
- 2 - アミノ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メ

チル)フェニル) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル )ニコチンアミド ;

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

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

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

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

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

から選択される、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 2 1 に記載の化合物。

#### 【 0 0 6 6 】

実施形態 2 3 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物の治療的有効量と、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物。

#### 【 0 0 6 7 】

実施形態 2 4 . 遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物の治療的有効量と、1つまたは複数の治療効果のある薬剤とを含んでなる組み合わせ。

#### 【 0 0 6 8 】

実施形態 2 5 . 薬剤として使用するための遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物。

#### 【 0 0 6 9 】

実施形態 2 6 . 異所性骨化または進行性骨化性線維異形成症から選択される障害または疾患の治療で使用するための遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の実施形態の 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物。

#### 【 0 0 7 0 】

実施形態 2 7 . 特に、( i ) 以下の表 A に示される 2 値の最初の 2 つ、最初の 3 つ、最初の 4 つ、最初の 5 つ、最初の 6 つ、最初の 8 つ、特に最初の 1 0 個のまたは特に全ての反射 X R P D における 2 値を有し ; または ( i i ) 図 4 に示されるような D S C ダイアグラムを示し ; または ( i i i ) 図 5 に示されるような T G A ダイアグラムを有し ; または ( i v ) 図 6 に示されるような F T - I R ダイアグラムを有し ; または上記の ( i ) ~ ( i v ) の 2 つまたは 3 つ、または特に全てを有し ; または特に、図 3 に示されるような X R P D ダイアグラムを有する、特に遊離形態修飾 H<sub>A</sub> の、遊離形態の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル )フェニル)ニコチンアミド。

#### 【 0 0 7 1 】

実施形態 2 8 . 特に、( i ) 以下の表 B に示される 2 値の最初の 2 つ、最初の 3 つ、最初の 4 つ、最初の 5 つ、最初の 6 つ、最初の 8 つ、特に最初の 1 0 個のまたは特に全ての反射 X R P D における 2 値を有し ; または ( i i ) 図 8 に示されるような D S C ダイ

10

20

30

40

50

アグラムを示し；または ( i i i ) 図 9 に示されるような T G A ダイアグラムを有し；または ( i v ) 図 10 に示されるような F T - I R ダイアグラムを有し；または上記の ( i ) ~ ( i v ) の 2 つまたは 3 つ、または特に全てを有し；または特に、図 7 に示されるような X R P D ダイアグラムを有する、特に修飾 A 形態の遊離形態の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

【 0 0 7 2 】

実施形態 29 . 特に図 18 に示される X R P D ダイアグラムを有する、遊離形態無水物としての、2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

10

【 0 0 7 3 】

実施形態 30 . 特に図 19 に示される X R P D ダイアグラムを有する、遊離形態三水和物としての、2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

【 0 0 7 4 】

実施形態 31 . 特に、( i ) 以下の表 C に示される 2 値の最初の 2 つ、最初の 3 つ、最初の 4 つ、最初の 5 つ、最初の 6 つ、最初の 8 つ、特に最初の 10 個のまたは特に全ての反射 X R P D における 2 値を有し；または ( i i ) 図 12 に示されるような D S C ダイアグラムを示し；または ( i i i ) 図 13 に示されるような T G A ダイアグラムを有し；または ( i v ) 図 14 に示されるような F T - I R ダイアグラムを有し；または ( v ) 図 15 に示されるような 25 における D V S ダイアグラムを有し；または ( v i ) 図 16 に示されるような 40 における D V S ダイアグラムを有し；または上記の ( i ) ~ ( i v ) の 2 つまたは 3 つまたは 4 つまたは 5 つ、または特に全てを有し；または特に、図 11 に示されるような X R P D ダイアグラムを有する、特にフマル酸塩修飾 H<sub>A</sub> の形態の、特に 1 : 1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸塩形態の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

20

30

【 0 0 7 5 】

実施形態 32 . 特に、1 K / 分の加熱速度、1 K の振幅温度で、60 秒間にわたり調節 D S C によって分析した場合、約 143 のガラス転移を示す、特に 1 : 1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸塩非晶質形態変種 1 の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

【 0 0 7 6 】

実施形態 33 . 特に、10 K / 分の加熱速度で D S C によって分析した場合、約 78 のガラス転移を示す、特に 1 : 1 の化合物 A 対フマル酸モル比を有する、フマル酸非晶質形態変種 2 の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド。

40

【 0 0 7 7 】

実施形態 34 . 特に、( i ) 以下の表 D に示される 2 値の最初の 2 つ、最初の 3 つ、最初の 4 つ、最初の 5 つ、最初の 6 つ、最初の 8 つ、特に最初の 10 個のまたは特に全ての反射 X R P D における 2 値を有し；または特に、図 17 に示されるような X R P D ダイアグラムを有する、特に 1 : 1 . 5 の化合物 A 対リン酸モル比を有する、リン酸塩形態の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5

50

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

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

本開示において2 値 (または以下の表「角度」中の) が与えられている場合、これは、各値 ± 0 . 2、すなわち特にその値それ自体を意味する。

10

【0081】

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

【0082】

出発材料および手順の選択に応じて、化合物は、純粋な光学異性体の形態で、または不斉炭素原子の数に応じて、ラセミ体およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態をはじめとする、全てのこのような可能な異性体を含むことが意図される。光学活性な (R) 異性体および (S) 異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を用いて調製されてもよく、または従来技術を用いて分離されてもよい。化合物が二重結合を含む場合、置換基はE配置またはZ配置であってもよい。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基はシス配置またはトランス配置を有してもよい。全ての互変異性体もまた含まれることが、意図される。

20

【0083】

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

30

【0084】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸によって形成され得る。

【0085】

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

【0086】

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

40

【0087】

別の態様では、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩/硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩/塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタン酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、

50

ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/水素リン酸塩/二水素リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレートトリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはキシナホ酸塩形態の式(Ⅰ)の化合物を提供する。

#### 【0088】

本明細書で提供されるあらゆる式は、化合物の未標識形態ならびに同位体標識形態もまた表すことが意図される。同位体標識された化合物は、1つまたは複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で提供される式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ などの水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素、および塩素同位体が挙げられる。本発明は、本明細書で定義される様々な同位体標識された化合物、例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体、または $^2\text{H}$ および $^{13}\text{C}$ などの非放射性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識された化合物は、薬物または基質組織分布アッセイをはじめとする、代謝研究( $^{14}\text{C}$ による)、反応動態研究(例えば $^2\text{H}$ または $^3\text{H}$ による)、陽電子放射断層撮影法(PET)または単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)などの検出または画像化技術において、または患者の放射性治療において有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ 標識化合物は、PETまたはSPECT研究に特に望ましいこともある。同位体標識された式(Ⅰ)の化合物は、以前に使用された標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、当業者に知られている従来の技術によって、または添付の実施例に記載されているものと類似の方法によって、一般に調製され得る。

10

20

#### 【0089】

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

30

40

#### 【0090】

本発明による薬学的に許容可能な溶媒和化合物は、例えば、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $d_6$ -アセトン、 $d_6$ -DMSOなどのその中で結晶化溶媒が同位体置換されていてもよいものが挙げられる。

#### 【0091】

水素結合のための供与体および/または受容体として作用できる基を含有する、本発明の化合物、すなわち式(Ⅰ)の化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成することができてもよい。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって、式(Ⅰ)の化合物から調製されてもよい。このような手順は、式(Ⅰ)の化合物を溶液中で、粉碎し、加熱し

50

、共昇華し、共融解し、または結晶化条件下で共結晶形成剤と接触させ、それによって形成された共結晶を分離するステップを含む。適切な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されるものが挙げられる。したがって本発明は、式(I)の化合物を含んでなる共結晶をさらに提供する。

【0092】

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

10

【0093】

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

20

【0094】

本明細書の用法では、「対象」という用語はヒトを指す。

【0095】

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

30

【0096】

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

40

【0097】

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

50

## 【0098】

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

## 【0099】

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

10

## 【0100】

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

20

## 【0101】

したがって、本明細書の用法では、本発明の化合物は、例えば実質的に純粋な幾何異性体（シスまたはトランス）、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体またはそれらの混合物としての、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体またはそれらの混合物のうちの1つの形態であり得る。

## 【0102】

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

## 【0103】

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

30

## 【0104】

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

40

## 【0105】

50

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

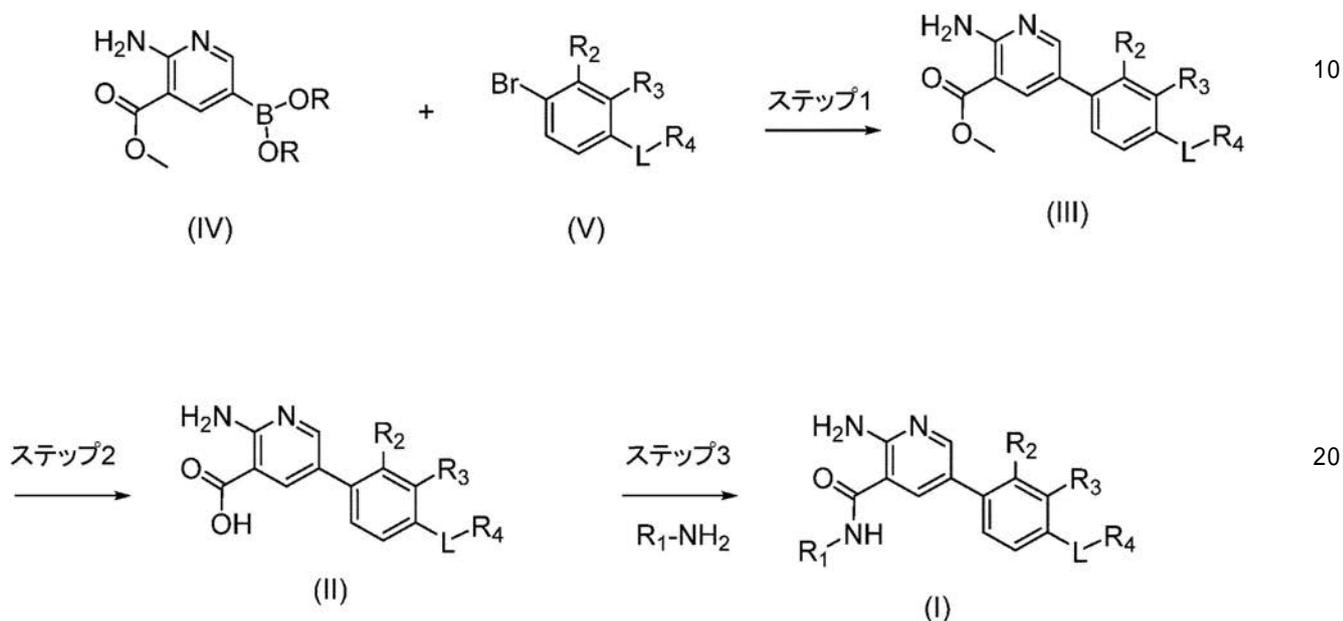
【0106】

典型的には、式(I)の化合物は、下記のスキームに従って調製され得る。

【0107】

スキーム1

【化12】



ステップ1：式(III)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(IV)（式中、 $B(OR)_2$ 部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、Rは水素またはピナコールである）の化合物と、式(V)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物とを、例えばジオキサンまたは2-メチル-2-ブタノールなどの適切な溶媒、例えば炭酸カリウムなどの塩基、好ましくは例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって調製され得る。式IV、V、III、およびIIの化合物は、遊離形態またはその塩形態で使用されてもよい。

【0108】

ステップ2：式(II)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(III)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物を、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適切な塩基によって、例えばテトラヒドロフランまたはメタノールのようなアルコールなどの適切な溶媒の存在下で、処理することによって調製され得る。HClなどの酸の添加は、例えば塩酸塩などの式IIの化合物の対応する塩をもたらす。

【0109】

ステップ3：式(I)（式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(II)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物と、例えばトランス-4-アミノシクロヘキサノールなどの式、 $R_1-NH_2$ （式中、 $R_1$ は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）を有する適切なアミン、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

- ヘキサフルオロリン酸などの適切なアミドカップリング試薬、例えばN-メチルホルホルリンまたはトリエチルアミンなどの塩基とを、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒の存在下で、カップリングさせることによって調製され得る。

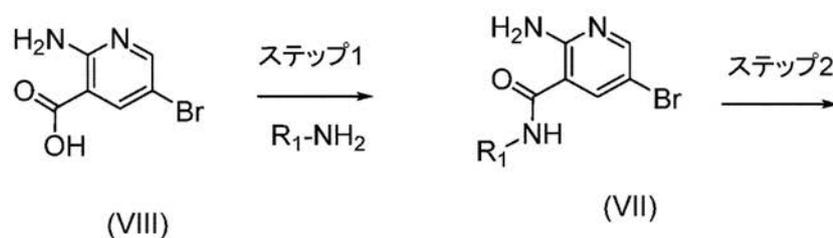
【0110】

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

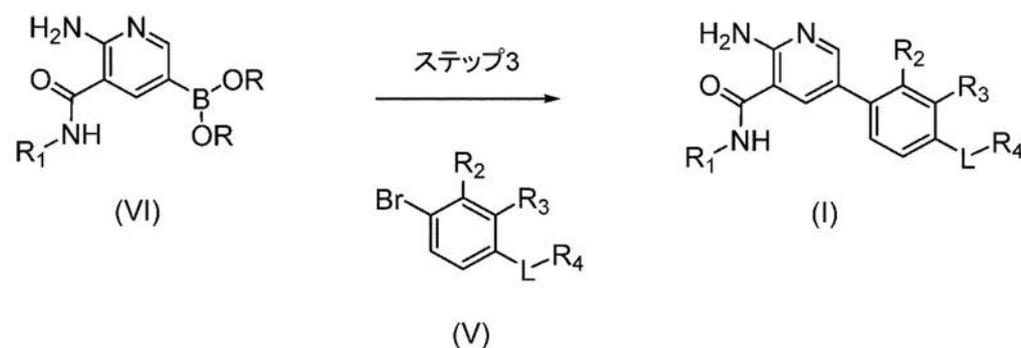
【0111】

スキーム2

【化13】



10



20

ステップ1：式(VII)（式中、 $R_1$ は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(VIII)の化合物を、例えばトランス-4-アミノシクロヘキサノールなどの式、 $R_1\text{-NH}_2$ の適切なアミン、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロリン酸などの適切なアミドカップリング試薬、および例えばN-メチルホルホルリンなどの塩基によって、例えばN,N-ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒の存在下で処理することによって得られ得る。

30

【0112】

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

40

【0113】

ステップ3：式(I)（式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、およびLは、本明細書で定義される通りである）の化合物は、式(VI)（式中、 $R_1$ は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、 $B(OR)_2$ 部分は、ボロン酸誘導体を形成する）（例えば、Rは水素またはピナコールである）の化合物と、式(V)（式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、

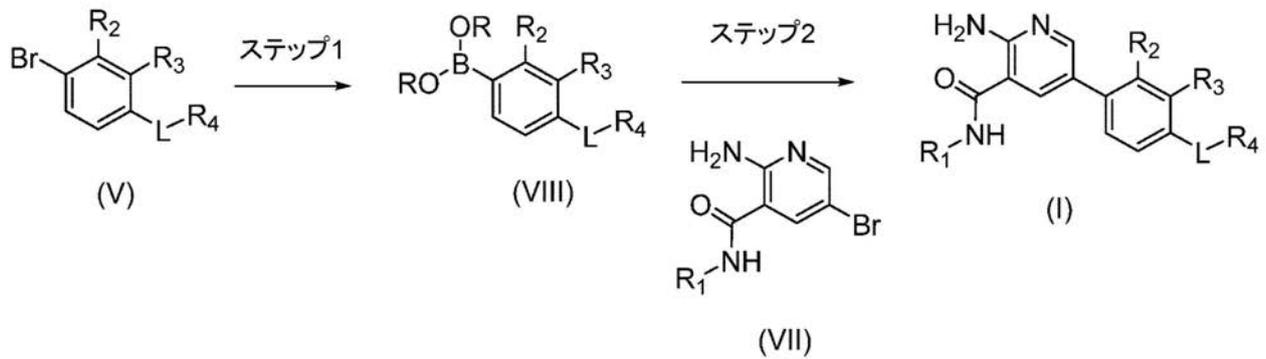
50

R<sub>4</sub>、およびLは、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである)の化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、水酸化ナトリウムなどの塩基、および好ましくは例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

【0114】

スキーム3

【化14】



10

20

ステップ1：式(VIII) (式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L、R<sub>4</sub>は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、B(OR)<sub>2</sub>部分は、ボロン酸誘導体を形成する) (例えば、Rは水素またはピナコールである)の化合物は、式(V) (式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L、R<sub>4</sub>は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである)の化合物と、例えばビス(ピナコラト)ニホウ素などのホウ素化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、酢酸カリウムなどの塩、および好ましくは例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、または代案としては、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒、およびn-ブチルリチウムまたはイソプロピルマグネシウム塩化物またはその双方とトリメチルボロン酸などのホウ素化合物との混合物などの強塩基中でカップリングさせることによって得られ得る。

30

【0115】

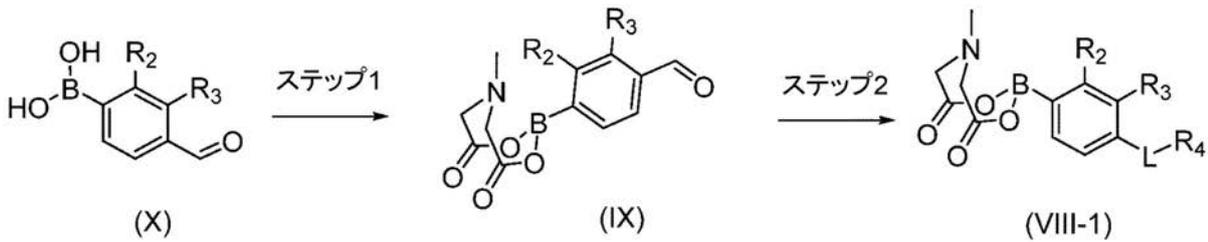
ステップ2：式(I) (式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、およびLは、本明細書で定義される通りである)の化合物は、式(VIII) (R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L、R<sub>4</sub>は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りであり、B(OR)<sub>2</sub>部分は、ボロン酸誘導体を形成する) (例えば、Rは水素またはピナコールである)の化合物と、式(VII) (式中、R<sub>1</sub>は、式(I)の化合物に関して本明細書で定義される通りである)の化合物とを、例えばジオキサンなどの適切な溶媒、炭酸カリウムなどの塩基、および好ましくは例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせること

40

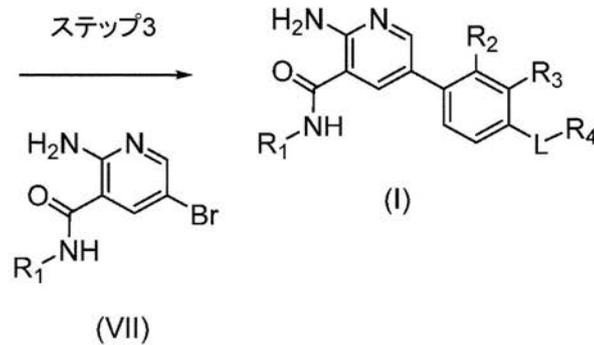
【0116】

スキーム4

【化 1 5】



10



20

ステップ 1：式 (IX) (式中、 $R_2$  および  $R_3$  は、式 (I) の化合物に関して本明細書で定義される通りである) の化合物は、式 (X) (式中、 $R_2$  および  $R_3$  は、式 (I) の化合物に関して本明細書で定義される通りである) の化合物を、N-メチルイミノ二酢酸によって、例えば DMF などの適切な溶媒の存在下で、処理することによって得られ得る。

【0117】

ステップ 2：式 (VIII-1) (式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、および L は、本明細書で定義される通りである) の化合物は、式 (IX) ( $R_2$  および  $R_3$  が、式 (I) の化合物に関して本明細書で定義される通りである) の化合物を、適切なアミンによって、例えば トリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの適切な還元剤によって、および酢酸などの酸によって、例えば THF などの適切な溶媒の存在下で処理することによって得られ得る。

30

【0118】

ステップ 3：式 (I) (式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、および L は、本明細書で定義される通りである) の化合物は、式 (VIII-1) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、L、 $R_4$  は、式 (I) の化合物に関して本明細書で定義される通りである) の化合物と、式 (VII) (式中、 $R_1$  は、式 (I) の化合物に関して本明細書で定義される通りである) の化合物と、例えば ジオキサンなどの適切な溶媒、リン酸カリウムなどの塩基、および好ましくは例えば (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ピフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル] パラジウム (II) 塩化物などのパラジウムベースの触媒である適切な触媒の存在下で、カップリングさせることによって得られ得る。

40

【0119】

さらなる態様では、本発明は、

- a) 本明細書で定義されるような式 (II) の化合物と、本明細書で定義されるような式、 $R_1-NH_2$  の化合物とをカップリングさせ、式 (I) の化合物を得るステップと；
- b) そのようにして得られた遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式 (I) の化合物を収集するステップと

50

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

【 0 1 2 0 】

さらなる態様では、本発明は、

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

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

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

10

【 0 1 2 1 】

さらなる態様では、本発明は、

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

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

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

20

【 0 1 2 2 】

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

【 0 1 2 3 】

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

【 0 1 2 4 】

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

30

【 0 1 2 5 】

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

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

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

錠剤ではまた、

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

40

50

d) 例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性混合物などの崩壊剤；および

e) 吸収剤、着色剤、香料、および甘味料。

【0126】

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

【0127】

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

10

20

【0128】

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

30

【0129】

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

【0130】

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

【0131】

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

40

【0132】

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

【0133】

別の実施形態では、本発明は、遊離形態のまたは薬学的に許容可能な塩形態の式(I)

50

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

【 0 1 3 4 】

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

10

【 0 1 3 5 】

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

【 0 1 3 6 】

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

20

【 0 1 3 7 】

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

30

【 0 1 3 8 】

以下の実施例は、本発明を例証することを意図し、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。温度は、摂氏で与えられる。特に言及されない場合、全ての蒸発は、典型的には約 1 5 m m H g ~ 1 0 0 m m H g ( = 2 0 ~ 1 3 3 ミリバール ) である、減圧下で実施される。最終生成物、中間体、および出発材料の構造は、例えば、微量分析などの標準的な分析法、および例えば、M S、I R、N M R などの分光特性によって確認される。用いられる略語は、当技術分野で慣用されているものである。

【 0 1 3 9 】

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

40

【 実施例 】

【 0 1 4 0 】

略語

化学シフト

A c O H 酢酸

a q r r a q . 水性

A P C I - M S 大気圧化学イオン化質量分光分析

50

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

NH<sub>4</sub>OH 水酸化アンモニウム  
 NH<sub>4</sub>OAc 酢酸アンモニウム  
 NMR 核磁気共鳴  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf)またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub> [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)  
 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)  
 prepHPLC 分取高速液体クロマトグラフィー  
 ppm 百万分率  
 RTまたはr.t. 室温(23±3)  
 sat. 飽和  
 SFC 超臨界流体クロマトグラフィー  
 SPE 固相抽出  
 TEA トリエチルアミン  
 TFA トリフルオロ酢酸  
 THF テトラヒドロフラン  
 TGA 熱重量分析  
 t<sub>R</sub> 滞留時間

10

UPLC-MS 超高速液体クロマトグラフィー質量分光分析  
 XPhos Pd(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]塩化パラジウム(II)

20

XRPD X線粉末回折

【0141】

分析法

<sup>1</sup>H-NMR

測定は、Bruker Ultrashield(商標)400(400MHz)、Bruker Ultrashield(商標)600(600MHz)、400MHz DRX Bruker Cryo Probe(400MHz)または500MHz DRX Bruker Cryo Probe(500MHz)分光計上で、内標準としてトリメチルシランを使用してまたは使用せずに実施した。化学シフト(値)はテトラメチルシランから低磁場でppmで報告され、スペクトル分割パターンは一重項(s)、二重項(d)、三重項(t)、四重項(q)、多重項、未分割またはより重複する信号(m)、広域シグナル(bs)である。溶媒は括弧内に示される。

30

【0142】

UPLC-MS

カラム: Waters Acquity HSS T3、C18、1.8μm、2.1×50mm、60のオープン。流速: 1.0mL/分。勾配: 5%~98%Bで1.40分間、次に98%Bで0.40分間、98%~5%Bで0.10分間、5%Bで0.10分間; A=水+0.05%ギ酸+3.75mM NH<sub>4</sub>OAc、B=アセトニトリル+0.04%ギ酸。検出: UV/VIS(DAD)、ESI(±)。質量分光計範囲: 100~1200Da。

40

【0143】

実施例46、56、74、81、85、および87の場合:

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

【0144】

UPLC-HRMS:

50

Waters Acquity SDS、C18、1.7 μm、2.1 × 50 mm、50 のオープン。勾配：5% ~ 98% Bで7.50分間、次に98% Bで0.40分間、98% ~ 5% Bで0.15分間；A = 水 + 5 mM NH<sub>4</sub>OH、B = アセトニトリル + 5 mM NH<sub>4</sub>OH。検出：UV/VIS (DAD)、ESI (±)。質量分光計範囲：100 ~ 1200 Da。

## 【0145】

HPLC-MS

カラム：Waters Symmetry C8、3.5 μm、2.1 × 50 mm、50 のオープン；流速：1.0 mL/分。勾配：10% ~ 95% Bで2分間、次に95% Bで1分間、95% ~ 10% Bで0.5分間、10% Bで0.50分間；A = 水 + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA。検出：UV/VIS (DAD)、APCI (+)。質量分光計範囲：100 ~ 1200 Da。

10

## 【0146】

旋光度測定

旋光度は、589 nmで動作する偏光計Perkin Elmer PE241シリーズNo. 5325を用いて、溶媒としてクロロホルムを使用して測定した。

## 【0147】

精製法

prep HPLC

Gilson GX-281、ポンプ331/332。

20

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

移動相：水 (0.1% TFAを含有する) およびアセトニトリル (方法1a)

または：

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

移動相：水 (5 mM NH<sub>4</sub>OHを含有する) およびアセトニトリル (方法1b)

## 【0148】

順相フラッシュクロマトグラフィー

Teledyne ISCO CombiFlash：

カラム：Redisep Rf Silica Flash

30

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

。

Biotage Flash-Master II：

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

移動相：DCMおよびMeOH (7.3 mM NH<sub>4</sub>OHを含有する) (方法2c)。

## 【0149】

逆相フラッシュクロマトグラフィー：

Teledyne ISCO CombiFlash：

カラムRedisep Rf Gold C18 High Performance、15.5 g、50 gまたは240 gプレバックカラム、20 ~ 40 μm、100 A

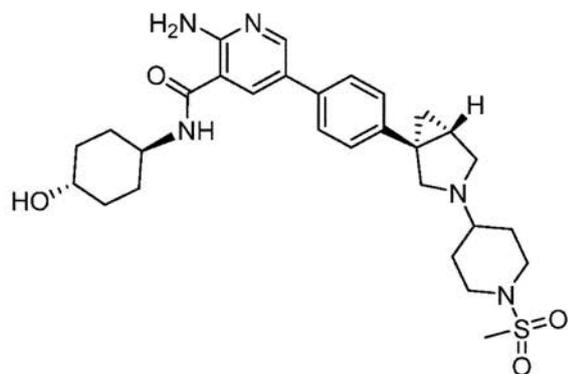
40

移動相：水およびアセトニトリル (7.3 mM NH<sub>4</sub>OHを含有する) (方法3a) または水 (0.1% TFAを含有する) およびアセトニトリル (方法3b)。

## 【0150】

実施例1：2 - アミノ - N - ((1R, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

## 【化 16】



10

DCM (4 mL) 中の 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド TFA 塩 ( 中間体 1 a 、 80 mg 、 0 . 158 mmol ) の溶液に、 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - オン ( 30 . 8 mg 、 0 . 174 mmol ) および AcOH ( 0 . 018 mL 、 0 . 316 mmol ) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 45 で 30 分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム ( 84 mg 、 0 . 395 mmol ) を室温で添加し、反応混合物を 45 で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー ( 方法 2 b ) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 39 ( d , 1 H ) , 8 . 31 ( d , 1 H ) , 8 . 11 ( d , 1 H ) , 7 . 59 ( d , 2 H ) , 7 . 24 ( d , 2 H ) , 7 . 12 ( s , 2 H ) , 4 . 58 ( d , 1 H ) , 3 . 80 - 3 . 63 ( m , 1 H ) , 3 . 45 - 3 . 36 ( m , 4 H ) , 3 . 15 ( dd , 1 H ) , 2 . 89 - 2 . 83 ( m , 5 H ) , 2 . 65 ( dd , 1 H ) , 2 . 35 - 2 . 29 ( m , 1 H ) , 1 . 98 - 1 . 81 ( m , 7 H ) , 1 . 57 - 1 . 18 ( m , 8 H ) , 0 . 83 - 0 . 70 ( m , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 49 分間 ; ESI - MS 554 [ M + H ]<sup>+</sup> .

20

30

## 【 0151】

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

ジオキサン ( 10 mL ) 中の ( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b 、 940 mg 、 1 . 55 mmol ) の溶液に、ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 ( 1 . 55 mL 、 6 . 20 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を 65 で 5 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。時折、標題化合物を prepHPLC ( 方法 1 a ) によってさらに精製し、溶媒の蒸発後に TFA 塩を得た。 ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 45 分間 ; ESI - MS 393 [ M + H ]<sup>+</sup> .

40

## 【 0152】

中間体 1 b : ( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

DMF ( 10 mL ) 中の 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c 、 630 mg 、 1 . 59 mmol ) の溶液に、トランス - 4 -

50

アミノシクロヘキサノール (290 mg、1.91 mmol)、HATU (909 mg、2.39 mmol) および N-メチルモルホリン (0.53 mL、4.78 mmol) を室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を prepHPLC (方法1a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 1.00 分間; ESI-MS 493 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0153】

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

10

## 【0154】

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

20

ラセミ tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (中間体 1e、13.5 g、33.0 mmol) をキラル分取 SFC (Waters SFC 200、Waters SFC 200、CHIRALPAK AD-H 5 μm 30 \* 250 mm、移動相 CO<sub>2</sub> / i-PrOH 70 : 30、流量 120 g / 分; 278 nm での UV 検出) によって分離した。減圧下での濃縮後、表題化合物を灰白色固体として得た。キラル分析用 SFC (CHIRALPAK AD-3 3 μm 2 \* 100 mm、移動相 CO<sub>2</sub> / MeOH + 0.1% DEA 60 : 40、流量 1 mL / 分; 274 nm での UV 検出): t<sub>R</sub> 2.30 分間、ee = 98.6%、[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +90°。

30

## 【0155】

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

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

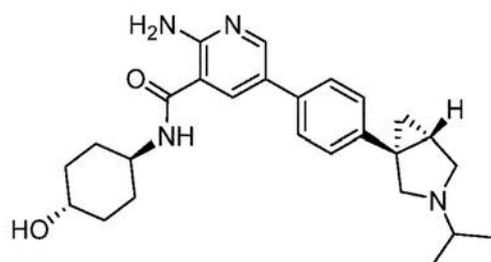
40

## 【0156】

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

50

- 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド  
【化 17】



10

DMF (3 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 T F A 塩 ( 中間体 2 a 、 1 1 7 m g 、 0 . 2 5 9 m m o l ) の溶液に、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 ( 3 9 . 3 m g 、 0 . 2 5 9 m m o l ) 、 H A T U ( 1 4 8 m g 、 0 . 3 8 9 m m o l ) 、 および N - メチルモルホリン ( 0 . 0 8 5 m L 、 0 . 7 7 8 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に Na H C O <sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c と混合した。相分離後、水性層を E t O A c で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を p r e p H P L C ( 方法 1 a ) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 3 8 ( d , 1 H ) , 8 . 3 1 ( d , 1 H ) , 8 . 1 1 ( d , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 2 H ) , 7 . 2 3 ( d , 2 H ) , 7 . 1 2 ( s , 2 H ) , 4 . 5 8 ( d , 1 H ) , 3 . 8 2 - 3 . 6 6 ( m , 1 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 3 4 ( m , 3 H ) , 3 . 0 7 ( d , 1 H ) , 2 . 6 4 - 2 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 7 7 ( m , 5 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 1 9 ( m , 5 H ) , 1 . 0 4 ( d d , 6 H ) , 0 . 7 5 ( d d , 1 H ) . ( U P L C - M S ) t <sub>R</sub> 0 . 5 0 分間 ; E S I - M S 4 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

20

## 【0157】

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

30

T H F ( 1 0 m L ) 中のメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩 ( 中間体 2 b 、 6 6 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l ) の溶液に、L i O H ( 1 . 2 2 m L 、 2 . 4 4 m m o l ) の 2 M 水性溶液を室温で添加した。反応混合物を 6 5 °C で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗生成物を p r e p H P L C ( 方法 1 a ) によって精製し、表題化合物を T F A 塩として得た。( U P L C - M S ) t <sub>R</sub> 0 . 3 7 分間 ; E S I - M S 3 3 8 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0158】

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

40

アセトニトリル ( 7 m L ) 中のメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ニコチン酸塩 ( 国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 7 9 3 8 号パンフレットの記載と同様に調製した ) ( 4 6 2 m g 、 1 . 6 6 3 m m o l ) の溶液に、( 1 R , 5 S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン ( 中間体 2 c 、 4 6 6 m g 、 1 . 6 6 m m o l ) 、 2 M 水性 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 6 6 m L 、 3 . 3 3 m m o l ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - D C M 付加物 ( 6 7 . 9 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を密封し、マイクロ波反応器中で 1 2 0 °C で 1 0 分間照射し、次に冷却し、セライト上で濾過し、Na H C O <sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、E t O A c と混合した。相分離後、水性層を E t O A c で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、

50

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

【0159】

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

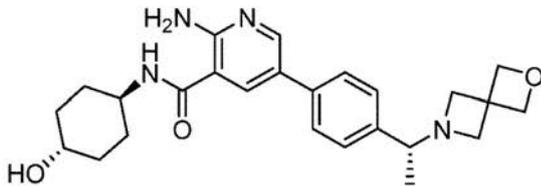
アセトニトリル(10mL)中の(1R,5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(国際公開第2007/022935号パンフレットの記載と同様に調製した)(525mg、2.21mmol)の溶液に、2-ヨードプロパン(0.420mL、2.65mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(609mg、4.41mmol)を室温で窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を65℃で3時間攪拌し、次にEtOAcで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液と混合した。相分離後、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO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

10

【0160】

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

【化18】



20

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

30

40

【0161】

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

50

ジオキササン(25 mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体3c、1.00g、2.67 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラト)ニホウ素(0.815g、3.21 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.098g、0.134 mmol)、およびKOAc(0.525g、5.35 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80 で18時間攪拌し、冷却してセライトパッドを通して濾過させ、減圧下で濃縮して、粗製の茶色がかった固体として表題化合物を得て(ピナコレートエステルは反応条件下で加水分解した)、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.32分間; ESI-MS 280 [M+H]<sup>+</sup>.

【0162】

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

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

【0163】

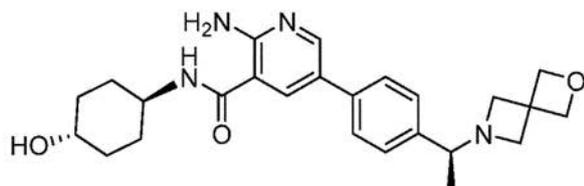
中間体3c: 2-アミノ-5-ブロモ-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド。

DMF(30 mL)中の2-アミノ-5-ブロモニコチン酸(2.00g、9.22 mmol)の溶液に、トランス-4-アミノシクロヘキサノール(1.68g、11.1 mmol)、HATU(7.01g、18.4 mmol)およびN-メチルモルホリン(4.05 mL、36.9 mmol)を室温で添加した。2時間の攪拌後、反応混合物をEtOAc、およびNaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液で希釈した。水性相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減(reduced)圧下で濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー(方法2a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.62分間; ESI-MS 314/316 [M+H]<sup>+</sup>.

【0164】

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

【化19】



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

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.33 (bs, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.54 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.66 (m, 3H), 3.55 - 3.81 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 4H), 1.14 - 1.41 (m, 5H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.45分間; ESI-MS 437 [M+H]<sup>+</sup>.

【0165】

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

10

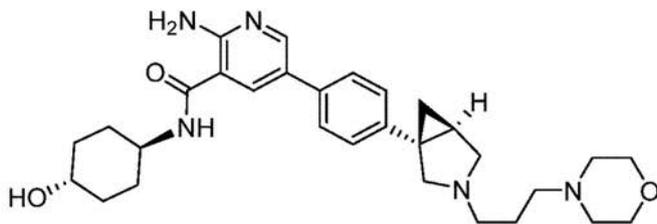
表題化合物は、(R)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミンの代わりに(S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミンを使用したこと以外は、(R)-6-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.55分間; ESI-MS 282/284 [M+H]<sup>+</sup>.

【0166】

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

20

【化20】



アセトニトリル(3mL)中の5-(4-((1S, 5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミドTFA塩(中間体5a、70mg、0.138mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(47.7mg、0.345mmol)および4-(3-プロモプロピル)モルホリン(47.9mg、0.166mmol)を室温で添加した。反応混合物を65℃で2時間攪拌した。次に反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液で希釈し、EtOAcと混合した。相分離後、水性層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をprepHPLC(方法1a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.40分間; ESI-MS 520 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【0167】

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

ジオキサン(10mL)中の(1S, 5R)-tert-ブチル1-(4-(6-アミ

50

ノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 5 b 、 1 . 1 8 g 、 1 . 9 5 m m o l ) の溶液に、ジオキサン中の H C l の 4 M 溶液 ( 1 . 9 5 m L 、 7 . 7 8 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 6 5 で 5 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。時折、生成物を p r e p H P L C ( 方法 1 a ) によってさらに精製し、溶媒の蒸発後に表題化合物を T F A 塩として得た。 ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 . 4 5 分間 ; E S I - M S 3 9 3 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 1 6 8 】

中間体 5 b : ( 1 S , 5 R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 5 c ) を使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。 ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 1 . 0 0 分間 ; E S I - M S 4 9 3 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 1 6 9 】

中間体 5 c : 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸

表題化合物は、( 1 R , 5 S ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 d ) の代わりに ( 1 S , 5 R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 5 d ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) と類似様式で調製した。 ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 . 9 2 分間 ; E S I - M S 3 9 6 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 1 7 0 】

中間体 5 d : ( 1 S , 5 R ) - t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩

ラセミ t e r t - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 e 、 1 3 . 5 g 、 3 3 . 0 m m o l ) をキラル分取 S F C ( C H I R A L P A K A D - H 5 μ m 3 0 \* 2 5 0 m m 、 移動相 C O<sub>2</sub> / i - P r O H 7 0 : 3 0 、 流量 1 2 0 g / 分 ; 2 7 8 n m での U V 検出 ) によって分離した。減圧下での濃縮後、表題化合物を灰白色固体として得た。キラル分析用 H P L C ( C H I R A L P A K A D - 3 3 μ m 2 \* 1 0 0 m m 、 移動相 C O<sub>2</sub> / M e O H + 0 . 1 % D E A 6 0 : 4 0 、 流量 1 m L / 分 ; 2 7 4 n m での U V 検出 ) : t<sub>R</sub> 2 . 9 0 分間、e e = 9 8 . 7 %、[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 8 7 °。

【 0 1 7 1 】

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

10

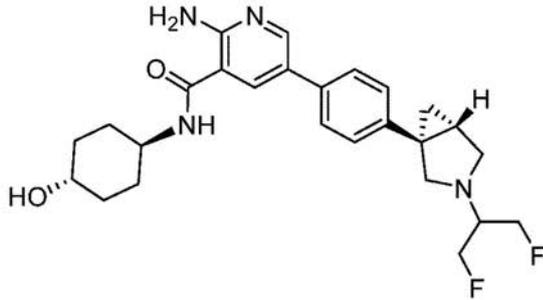
20

30

40

50

## 【化 2 1】



10

アセトニトリル (3 mL) 中の 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド TFA 塩 (中間体 1a、70 mg、0.138 mmol) の溶液に、 $K_2CO_3$  (38.2 mg、0.276 mmol) および 1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6a) (37.8 mg、0.166 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に  $NaHCO_3$  の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を prepHPLC (方法 1a) によって精製し、表題化合物を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.41 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 1.87 (t, 5H), 1.34 (m, 6H), 0.82 (s, 1H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.68 分間; ESI-MS 471 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0172】

中間体 6a : 1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート DCM (8 mL) 中の 1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オール (300 mg、3.12 mmol) の溶液に、DMAP (26.7 mg、0.219 mmol) および TEA (0.522 mL、3.75 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.630 mL、3.75 mmol) を添加した。0 で 60 分間、および室温で 3 時間の攪拌後に、反応混合物を DCM で希釈した。有機層をクエン酸の水性溶液で 2 回、および  $NaHCO_3$  の飽和水性溶液で 2 回水洗し、 $MgSO_4$  上で乾燥させて、500 ミリパールで濃縮した。標記化合物を粗製油として得て、これをさらに精製せずに使用した。

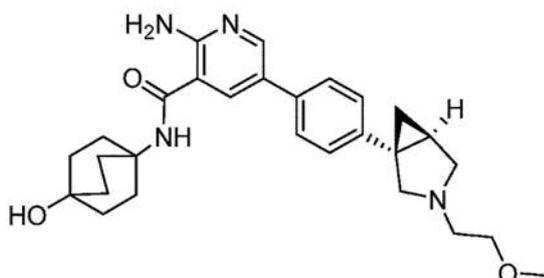
30

## 【0173】

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

40

## 【化 2 2】



50

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 7 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 4 - アミノビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - オール塩酸塩を使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prep HPLC ( 方法 1 a ) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー ( 方法 3 a ) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 34 ( d , 1 H ) , 7 . 98 ( d , 1 H ) , 7 . 79 ( s , 1 H ) , 7 . 57 ( d , 2 H ) , 7 . 21 ( d , 2 H ) , 6 . 92 ( s , 2 H ) , 4 . 32 ( s , 1 H ) , 3 . 45 ( t , 2 H ) , 3 . 41 - 3 . 29 ( m , 2 H ) , 3 . 27 ( s , 3 H ) , 3 . 08 ( d , 1 H ) , 2 . 68 - 2 . 51 ( m , 3 H ) , 2 . 07 - 2 . 03 ( m , 6 H ) , 1 . 83 - 1 . 79 ( m , 1 H ) , 1 . 65 - 1 . 61 ( m , 6 H ) , 1 . 33 ( t , 1 H ) , 0 . 77 ( bs , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 52 分間 ; ESI - MS 477 [ M + H ]<sup>+</sup> .

10

20

【 0174 】

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

表題化合物は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 d ) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩 ( 中間体 7 b ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 2 c ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 32 分間 ; ESI - MS 354 [ M + H ]<sup>+</sup> .

30

40

【 0175 】

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

アセトニトリル ( 6 mL ) 中のメチル 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 ( 中間体 7 c 、 210 mg 、 0 . 607 mmol ) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 168 mg 、 0 . 729 mmol ) および 1 - プロモ - 2 - メトキシエタン ( 0 . 068 mL 、 0 . 729 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を 65 °C で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 62 分間 ; ESI - MS 368 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0176 】

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

ジオキサン ( 7 mL ) 中の ( 1 S , 5 R ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 5 d 、 500 mg 、 1 . 22 mmol ) の溶液に、ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 ( 1 . 22 mL 、 4 . 88 mmol ) を室温

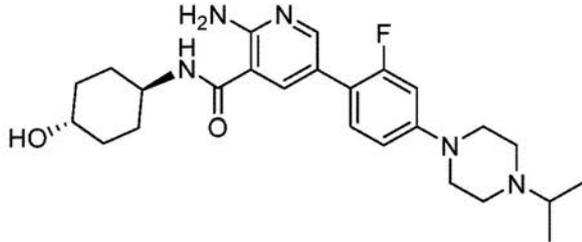
50

で添加した。反応混合物を60℃で3時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して表題化合物を塩酸塩として得た。(UPLC-MS)  $t_R$  0.58分間;ESI-MS 310[M+H]<sup>+</sup>.

【0177】

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

【化23】



10

ジオキサソラン(4mL)中の2-アミノ-5-プロモ-N-((1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体3c、230mg、0.731mmol)の溶液に、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8a、463mg、0.731mmol)、2N水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.73mL、1.46mmol)、およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM付加物(29.9mg、0.037mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80℃で60分間攪拌し、次にEtOAcおよび水性NaHCO<sub>3</sub>で希釈した。相分離後、水性層をEtOAcで抽出した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液および鹼水でそれぞれ洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をprepHPLC(方法1a)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24-8.16(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.39(t, 1H), 7.06(s, 2H), 6.86(d, 2H), 4.54(d, 1H), 3.69(m, 1H), 3.41-3.33(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.66(q, 3H), 1.82(m, 4H), 1.42-0.88(m, 10H).(UPLC-MS)  $t_R$  0.48分間;ESI-MS 456[M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【0178】

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

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

40

【0179】

中間体8b:1-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン  
アセトニトリル(7mL)中の1-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)ピペラジン(中間体8c、215mg、0.797mmol)の溶液に、2-ヨードプロパン(0.095mL、0.956mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(220mg、1.593mmol)を室温で添加した。反応混合物を65℃で4時間攪拌し、次にEtOAcおよび水性N

50

a HCO<sub>3</sub> で希釈した。相分離後、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油として得て、それをさらに精製することなく使用した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.66 分間; ESI-MS 302 [M+H]<sup>+</sup>。

【0180】

中間体 8c: 1-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)ピペラジン

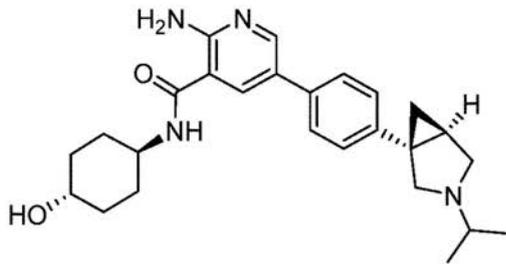
ジオキサン(8 mL)中の tert-ブチル 4-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸塩(300 mg、0.835 mmol)の溶液に、ジオキサン中の 4N HCl(0.84 mL、3.34 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次に EtOAc および水性 NaHCO<sub>3</sub> で希釈した。相分離後、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub>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

10

【0181】

実施例 9: 2-アミノ-N-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S, 5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化 24】



20

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 TFA 塩(中間体 2a)の代わりに 2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 TFA 塩(中間体 9a)を使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例 2)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.50 分間; ESI-MS 435 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0182】

中間体 9a: 2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 TFA 塩

表題化合物は、メチル 2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体 2b)の代わりにメチル 2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体 9b)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロ

50

ピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 T F A 塩 ( 中間体 2 a ) と類似様式で調製した。 ( U P L C - M S )  $t_R$  0 . 3 7 分間 ; E S I - M S 3 3 8 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 1 8 3 】

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

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

10

【 0 1 8 4 】

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

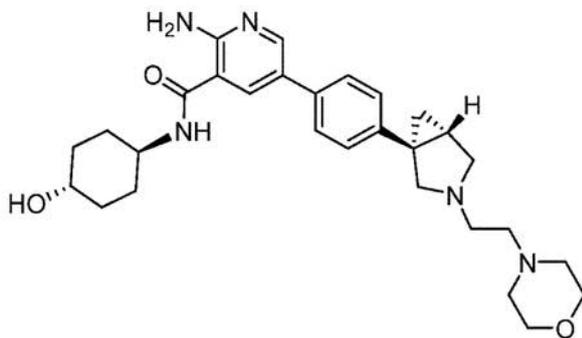
表題化合物は、 ( 1 R , 5 S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサンの代わりに ( 1 S , 5 R ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン ( 国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 2 9 3 5 号パンフレットの記載と同様に調製した ) を使用したこと以外は、 ( 1 R , 5 S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン ( 中間体 2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

20

【 0 1 8 5 】

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

【 化 2 5 】



30

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

40

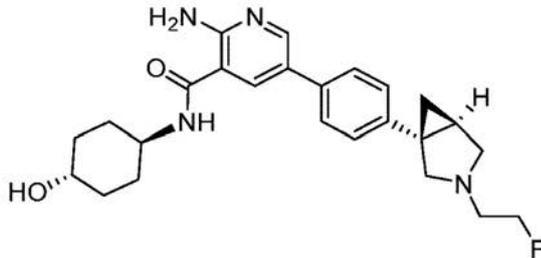
50

), 0.77 (d, 1H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.49 分間; ESI-MS 506 [M+H]<sup>+</sup>.

【0186】

実施例 11: 2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-(2-フルオロエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 26】



10

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに1-プロモ-2-フルオロエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例 5)と類似様式で調製し、反応混合物は60 で5時間攪拌した。1H

20

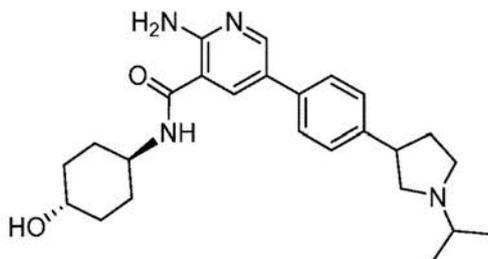
NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.83-2.78 (m, 3H), 1.85 (t, 5H), 1.47-1.16 (m, 6H), 0.78 (s, 1H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.47 分間; ESI-MS 439 [M+H]<sup>+</sup>.

【0187】

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

30

【化 27】



40

表題化合物は、1-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体 8a)の代わりに1-イソプロピル-3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン(中間体 12a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例 8)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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),

50

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)  $t_R$  0.48分間; ESI-MS 423 [M+H]<sup>+</sup>.

【0188】

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

表題化合物は、1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体 8 b)の代わりに3-(4-ブromoフェニル)-1-イソプロピルピロリジン(中間体 12 b)を使用したこと以外は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体 8 a)と類似様式で調製した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.79分間; ESI-MS 316 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0189】

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

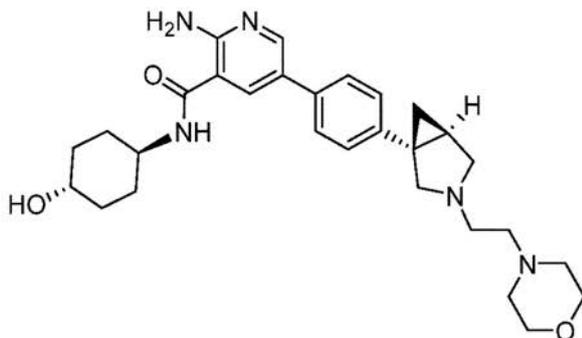
表題化合物は、1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピペラジン(中間体 8 c)の代わりに3-(4-ブromoフェニル)ピロリジン塩酸塩を使用したこと以外は、1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体 8 b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.62分間; ESI-MS 269 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0190】

実施例 13: 2-アミノ-N-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S, 5R)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化28】



30

表題化合物は、4-(3-ブromoプロピル)モルホリンの代わりに4-(2-ブromoエチル)モルホリンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例 5)と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)  $t_R$  0.49分間; ESI-MS 506 [M+H]<sup>+</sup>.

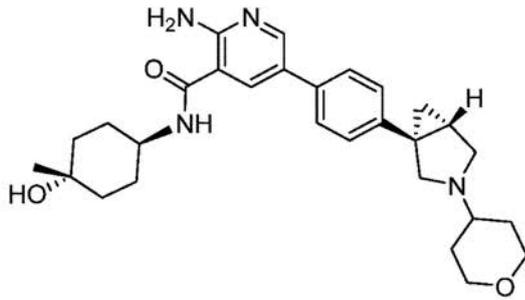
40

【0191】

実施例 14: 2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-(4-((1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

50

) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド  
【化 2 9】



10

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

20

30

【 0 1 9 2】

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

無水 T H F ( 1 6 m L ) 中のメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩 ( 中間体 1 4 b 、 1 . 3 0 g 、 2 . 9 7 m m o l ) の溶液に、L i O H の 2 M 水性溶液 ( 4 . 4 6 m L 、 8 . 9 2 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 6 5 で 1 4 0 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー ( 方法 3 b ) によって精製した。純粋な画分を濃縮し、凍結乾燥させて、表題化合物を灰白色の T F A 塩として得た。( U P L C - M S ) t R 0 . 4 0 分間 ; E S I - M S 3 8 0 [ M + H ] + .

40

【 0 1 9 3】

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

D C M ( 1 6 m L ) 中のメチル 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 ( 中間体 1 4 c 、 1 . 1 8 g 、 3 . 2 8 m m o l ) の溶液に、ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 ( 3 H ) - オン ( 0 . 3 3 m L 、 3 . 6 0 m m o l ) および A c O H ( 0 . 3 8 m L 、 6 . 5 5 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 4 5 で 3 0 分間攪拌した。トリアセトキシホウ水

50

素化ナトリウム (1.74 g、8.19 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 45 で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.67 分間; ESI-MS 394 [M+H]<sup>+</sup>.

【0194】

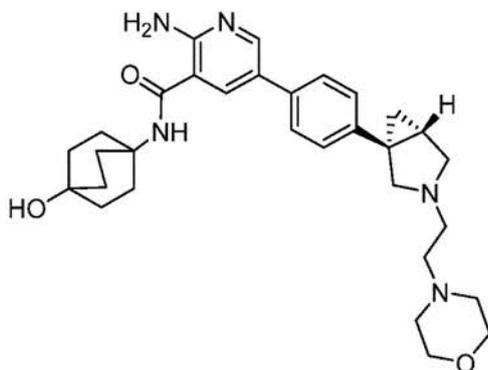
中間体 14c: メチル 5-(4-((1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-塩酸アミノニコチン酸塩

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

【0195】

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

【化 30】



表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 1c) の代わりに 2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸 (中間体 15a) を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに 4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩を使用したこと以外は、(1R, 5S)-tert-ブチル-1-(4-(6-アミノ-5-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (中間体 1b) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prepHPLC (方法 1a) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー (方法 3a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-M

S)  $t_R$  0.53分間; ESI-MS 532 [M+H]<sup>+</sup>.

【0196】

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

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

10

【0197】

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

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

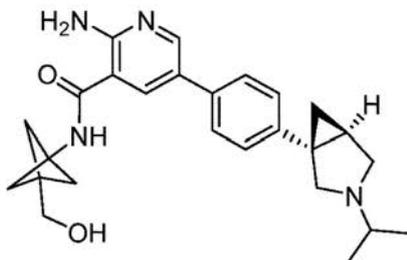
20

【0198】

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

30

【化31】



40

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸TFA塩(中間体2a)の代わりに2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体9a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりに(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール(中間体16a)を使用したこと以外は、2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R, 5S)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例2)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8

50

. 18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.54分間; ESI-MS 433 [M+H]<sup>+</sup>.

【0199】

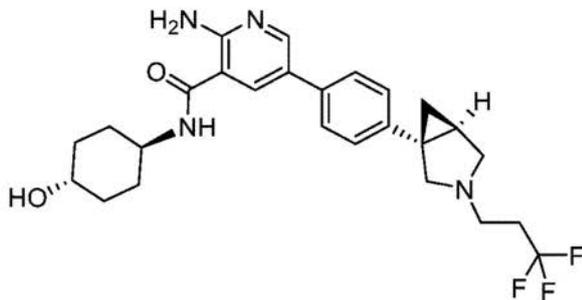
中間体 16a: (3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール THF (7 mL) 中のメチル 3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸塩 HCl 塩 (218 mg、1.23 mmol) の溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (140 mg、3.68 mmol) を小分けして 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、0 で THF と水の混合物でクエンチし、次に、セライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色油として得て、それをさらに精製せずに使用した。FIA-MS 114 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0200】

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

【化32】



20

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

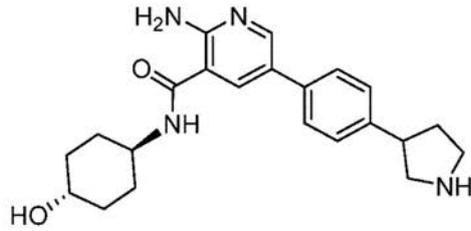
30

40

【0201】

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

## 【化 3 3】



ジオキサソラン (3 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-(6-アミノ-5-((1*r*, 4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩 (中間体 18a、120 mg、0.140 mmol) の溶液に、ジオキサソラン中の 4*N* HCl (0.210 mL、0.839 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加し、得られた混合物を 4 時間攪拌した。減圧濃縮後、粗生成物を逆相クロマトグラフィー (方法 3a) によって精製した。純粋な画分を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液と EtOAc との間で分配した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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*<sub>R</sub> 0.42 分間; ESI-MS 381 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0202】

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

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

## 【0203】

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

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

## 【0204】

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

DCM (7 mL) 中の 3-(4-プロモフェニル)ピロリジン (200 mg、0.885 mmol) の溶液に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.308 mL、1.327 mmol)

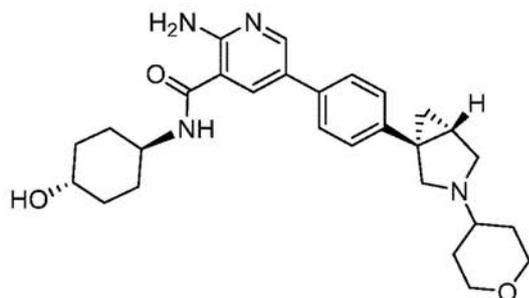
o 1) および TEA (0.247 mL, 1.769 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、DCM と混合した。相分離後に、水性層を DCM で再度抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油として得て、それをさらに精製することなく使用した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 1.33 分間; ESI-MS 270 [M+H]<sup>+</sup>.

【0205】

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

【化34】

10



20

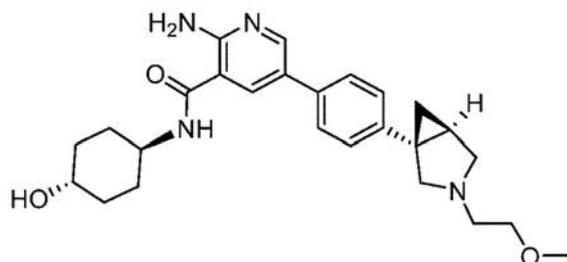
表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したこと以外は2-アミノ-N-( (1r, 4R) -4-ヒドロキシシクロヘキシル) -5-(4-( (1R, 5S) -3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル) -3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例1)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 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<sub>R</sub> 0.48 分間; ESI-MS 477 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0206】

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

【化35】



40

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに1-プロモ-2-メトキシエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-( (1R, 5S) -3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル) -3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル) -N-( (1r, 4R) -4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

50

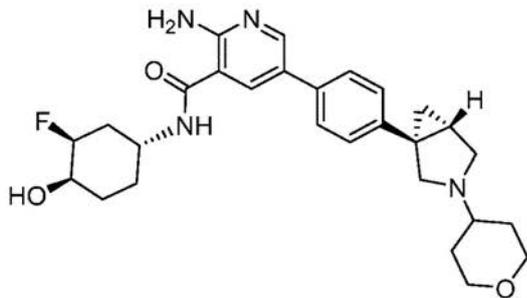
ンアミド（実施例 5）と類似様式で調製し、反応混合物は 60 で 4 時間攪拌した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 1.87 (m, 6H), 1.40 - 1.27 (m, 6H), 0.76 (s, 1H)。 (UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.49 分間; ESI-MS 451 [M+H]<sup>+</sup>。

【0207】

実施例 21: 2-アミノ-N-((1R, 3S, 4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

10

【化36】



20

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸（中間体 1c）の代わりに2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸（中間体 14a）を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりに(1R, 2S, 4R)-4-アミノ-2-フルオロシクロヘキサノール塩酸塩（中間体 21a）を使用したこと以外は、(1R, 5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩（中間体 1b）と類似様式で調製した。粗生成物を prepHPLC（方法 1a）によって精製し、表題化合物を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 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<sub>R</sub> 0.48 分間; ESI-MS 495 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0208】

中間体 21a: (1R, 2S, 4R)-4-アミノ-2-フルオロシクロヘキサノール塩酸塩

EtOH（20 mL）中のベンジル((1R, 3S, 4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート（中間体 21b、376 mg、1.41 mmol）の溶液に、木炭（10%）上のパラジウム（80 mg、0.075 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。反応容器を窒素で 3 回パージし、次に水素で 2 回パージした。室温で 17 時間の攪拌後、反応混合物をセライトパッドに通過させ、濾過ケーキを EtOH で洗浄して、無色の溶液を得た。塩酸（EtOH 中の 1.25 M、14 mL、17.5 mmol

50

)を緩慢に添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。減圧下における濃縮は、表題化合物を灰白色吸湿性固体としてもたらした。F I A E S I - M S 134 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0209】

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

MeOH(15 mL)中のベンジル((1R, 3S) - 3 - フルオロ - 4 - オキシシクロヘキシル)カルバメート(中間体21c、768 mg、2.90 mmol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(274 mg、7.24 mmol)を小分けして0 で添加した。0 で30分間の攪拌後に、反応混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和水性溶液で希釈し、室温になるまで放置した。溶媒を減圧下で除去し、DCMおよび水を添加した。相分離後、水性層をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、白色固体を得た。粗生成物を順相クロマトグラフィー(方法2b)によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.76分間; ESI-MS 268 [ M + H ] <sup>+</sup> . 示される絶対配置をX線結晶学によって確認した。

10

【0210】

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

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

20

【0211】

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

バイアルにベンジル(1R, 3R, 6S) - 7 - オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - イルカルバメート(中間体21e、1.50 g、6.07 mmol)を装填し、TEA三フッ化水素酸塩(4.94 mL、30.3 mmol)を添加した。バイアルを密封し、100 で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物を、攪拌される水中の(400 mL) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.87 g、42.5 mmol)溶液に緩慢に注ぎ入れ、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を水および鹹水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物を順相クロマトグラフィー(方法2b)で精製し、位置異性体の混合物を得て、それを分取キラルHPLC(カラム: Chiral Pak AD、20 μm、50 × 5 cm; 流量: 90 mL / 分; 検出波長: 220 nm; 移動相: t = 5 2分まで90:10のn-ヘプタン: EtOH、t = 69分まで85:15、次に80:20)によって分離した。表題化合物を無色の油として単離し、UPLC-MSによって特性決定した(SQ13、カラム: Acquity HSS T3 1.8 μm、2.1 × 50 mm、60 ; 溶出剤A: 水 + 0.05%ギ酸 + 3.75 mM NH<sub>4</sub>OAc; 溶出剤B: アセトニトリル + 0.04%ギ酸; 勾配: 5~98%Bで1.4分間; 流速1.0 mL / 分; t<sub>R</sub> 0.81分間; ESI-MS 268 [ M + H ] <sup>+</sup> )。

30

40

【0212】

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

syn - ベンジル(7 - オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - イル)カルバメ

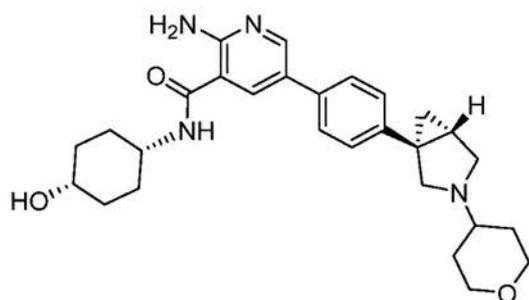
50

ート (Gomez - Sanchez et al, Tetrahedron 2005, 61 (5), 1207 - 1219) によって記載されるように調製した) を、分取キラル HPLC (カラム: Chiral Pak AY、10  $\mu$ m、25 x 5 cm; 流量: 30 mL / 分; 検出波長: 214 nm; 移動相: 80 : 20 の n - ヘプタン : イソプロパノール) によって分離した。表題化合物を無色の油として単離し、キラル HPLC (Chiral Pak AY - H、5  $\mu$ m、15 x 0.46 cm; 流速: 1 mL / 分; 検出波長: 214 nm; 移動相: 70 : 30 のヘキサン : イソプロパノール;  $t_R$  2.24 分; 99.2 % ee) によって特性決定した。(UPLC - MS)  $t_R$  0.90 分間; ESI - MS 248 [M + H]<sup>+</sup>。

【0213】

実施例 22 : 2 - アミノ - N - ((1s, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 37】



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

【0214】

実施例 23 : 5 - (4 - (2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イルメチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド

## 【化 3 8】



表題化合物は、1 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - イソプロピルピペラジン ( 中間体 8 a ) の代わりに、2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン ( 中間体 2 3 a ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 実施例 8 ) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 4 0 ( d , 1 H ) , 8 . 3 0 ( d , 1 H ) , 8 . 1 4 ( d , 1 H ) , 7 . 6 1 ( d , 2 H ) , 7 . 3 3 ( d , 2 H ) , 7 . 1 4 ( s , 2 H ) , 4 . 5 8 ( d , 1 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 6 6 ( m , 1 H ) , 3 . 5 5 ( s , 2 H ) , 3 . 4 1 ( d t , 1 H ) , 3 . 1 4 ( s , 3 H ) , 2 . 0 7 ( t , 4 H ) , 1 . 9 4 - 1 . 7 2 ( m , 6 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 2 0 ( m , 5 H ) ( U P L C - M S ) t <sub>R</sub> 0 . 5 1 分間 ; E S I - M S 4 2 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 2 1 5 】

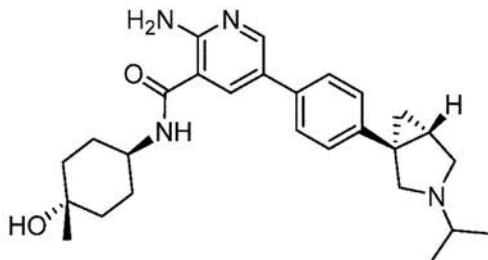
中間体 2 3 a : 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンジル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン

アセトニトリル ( 8 m L ) 中の 2 - ( 4 - ( プロモメチル ) フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 3 0 0 m g , 1 . 0 1 m m o l ) の溶液に、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン ( 1 4 8 m g , 1 . 1 1 m m o l ) および炭酸セシウム ( 4 2 8 m g , 1 . 3 1 m m o l ) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 6 0 分間攪拌し、次に N a H C O <sub>3</sub> の飽和水性溶液および E t O A c で希釈した。相分離後、水性層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を鹼水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した ( U P L C - M S ) t <sub>R</sub> 0 . 8 2 分間 ; E S I - M S 3 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 2 1 6 】

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

## 【化 3 9】



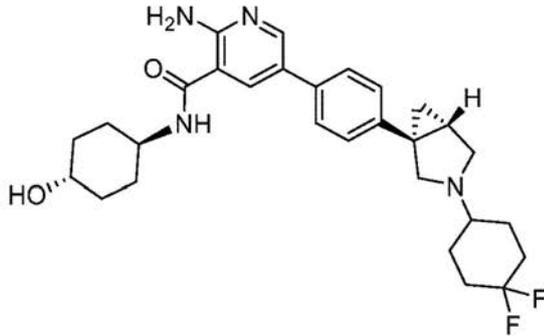
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりにトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチ

ンアミド（実施例 2）と類似様式で調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H)。 (UPLC-MS)  $t_R$  0.53 分間; ESI-MS 449 [M+H]<sup>+</sup>。

【0217】

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

【化 40】



10

20

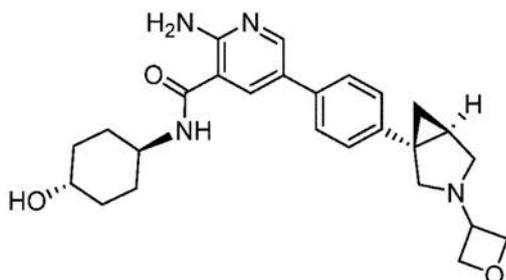
表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりに4,4-ジフルオロシクロロヘキサノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロロヘキシル)-5-(4-((1R, 5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド（実施例 1）と類似様式で調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46 - 1.16 (m, 5H), 0.78 (s, 1H)。 (UPLC-MS)  $t_R$  0.56 分間; ESI-MS 511 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0218】

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

【化 41】



40

50

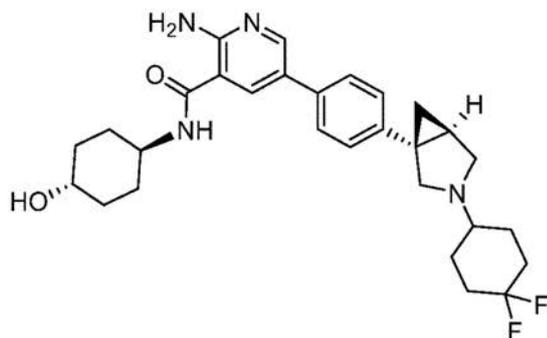
DCM (4 mL) 中の 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド TFA 塩 ( 中間体 5 a 、 70 mg 、 0 . 138 mmol ) の溶液に、オキセタン - 3 - オン ( 12 . 0 mg 、 0 . 166 mmol ) および AcOH ( 0 . 012 mL 、 0 . 207 mmol ) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 45 °C で 30 分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム ( 58 . 6 mg 、 0 . 276 mmol ) を室温で添加し、反応混合物を 45 °C で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水性溶液で希釈し、EtOAc と混合した。相分離後、水性層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を最初に prepHPLC ( 方法 1 a ) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー ( 方法 3 a ) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。 ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 48 分間 ; ESI - MS 449 [ M + H ]<sup>+</sup> .

10

【 0 2 1 9 】

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

【 化 4 2 】



20

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

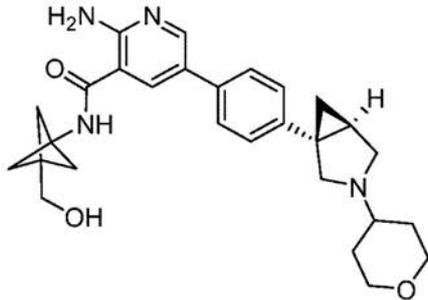
30

40

【 0 2 2 0 】

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

## 【化 4 3】



10

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 2 8 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに ( 3 - アミノビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) メタノール ( 中間体 1 6 a ) を使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prep HPLC ( 方法 1 a ) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー ( 方法 3 a ) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d 6 ) 9 . 3 5 ( bs , 1 H ) , 9 . 0 6 ( s , 1 H ) , 8 . 4 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 9 ( s , 1 H ) , 7 . 6 8 ( d , 2 H ) , 7 . 3 7 ( d , 2 H ) , 7 . 2 6 ( bs , 2 H ) , 4 . 5 7 ( t , 1 H ) , 4 . 1 2 ( d , 1 H ) , 3 . 9 7 ( bs , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 5 6 ( m , 2 H ) , 3 . 5 1 ( d , 2 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 2 0 ( m , 6 H ) , 2 . 2 9 - 2 . 2 3 ( m , 1 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 1 . 9 9 ( bs , 1 H ) , 1 . 9 7 ( s , 6 H ) , 1 . 6 7 - 1 . 6 1 ( m , 1 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 1 4 ( bs , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 5 0 分間 ; ESI - MS 4 7 5 [ M + H ]<sup>+</sup> .

20

30

## 【 0 2 2 1 】

中間体 2 8 a : 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸

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

40

## 【 0 2 2 2 】

中間体 2 8 b : メチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩

表題化合物は、メチル 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 ( 中間体 1 4 c ) の代わ

50

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

【 0 2 2 3 】

実施例 2 9 : 2 - アミノ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド

【 化 4 4 】



表題化合物は、3 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 8 a ) の代わりに tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 ( 中間体 2 9 a ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 1 8 ) と類似様式で調製した。1 H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 2 9 - 8 . 1 6 ( m , 2 H ) , 7 . 9 5 ( d , 1 H ) , 7 . 3 8 ( t , 1 H ) , 7 . 0 6 ( s , 2 H ) , 6 . 8 8 - 6 . 7 5 ( m , 2 H ) , 4 . 5 4 ( d , 1 H ) , 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 3 2 ( m , 2 H ) , 3 . 1 7 ( d d , 4 H ) , 2 . 9 2 ( d t , 4 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 7 3 ( m , 4 H ) , 1 . 4 3 - 1 . 1 5 ( m , 4 H ) . ( U P L C - M S )  $t_R$  0 . 4 2 分間 ; E S I - M S 4 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 2 2 4 】

中間体 2 9 a : tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

表題化合物は、1 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - イソプロピルピペラジン ( 中間体 8 a ) の代わりに tert - ブチル 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 ( 中間体 2 9 b ) を使用したこと以外は、1 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 - イソプロピルピペラジン ( 実施例 8 ) と類似様式で調製した。反応混合物を 8 0 で 6 0 分間攪拌し、順相クロマトグラフィー ( 方法 2 b ) によって精製し、表題化合物を茶色がかった固体として得た。 ( U P L C - M S )  $t_R$  0 . 9 6 分間 ; E S I - M S 5 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 2 2 5 】

中間体 2 9 b : tert - ブチル 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

表題化合物は、1 - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル ) ピペラジン ( 中間体 8 b )

10

20

30

40

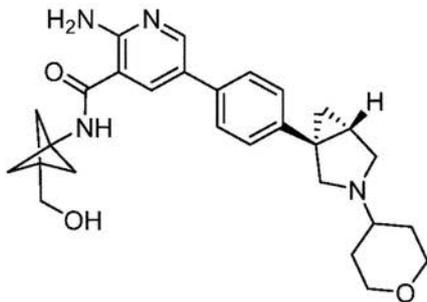
50

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

【0226】

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

【化45】



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

【0227】

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

【化46】



10

20

30

40

50

表題化合物は、1 - (3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル) - 4 - イソプロピルピペラジン (中間体 8 a) の代わりに (R) - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ボロン酸 (中間体 3 1 a) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド (実施例 8) と類似様式で調製した。精製を順相クロマトグラフィー (方法 2 b) によって実施し、表題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.44 分間; ESI - MS 409 [M + H]<sup>+</sup>.

10

## 【0228】

中間体 3 1 a : (R) - (4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ボロン酸

アセトニトリル (4 mL) 中の (4 - (プロモメチル)フェニル)ボロン酸 (125 mg、0.582 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161 mg、1.164 mmol) および (R) - 2 - メチルピロリジン (54.5 mg、0.640 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を 60 分間攪拌し、次にセライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を灰白色固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。(UPLC - MS) t<sub>R</sub> 0.33 分間; ESI - MS 220 [M + H]<sup>+</sup>.

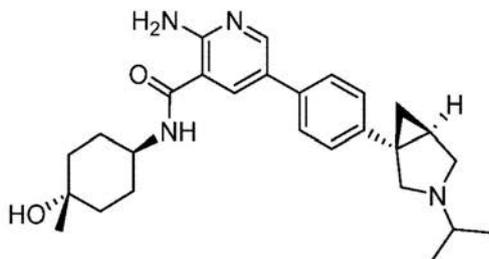
20

## 【0229】

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

## 【化 4 7】

30



表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸 TFA 塩 (中間体 2 a) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸 TFA 塩 (中間体 9 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりにトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチンアミド (実施例 2) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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.

40

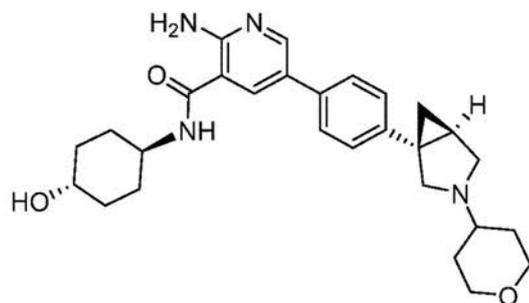
50

4.1 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.50分間; ESI-MS 449 [M+H]<sup>+</sup>.

【0230】

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

【化48】



10

表題化合物は、オキセタン-3-オンの代わりにジヒドロ-2*H*-ピラン-4(3*H*)-オンを使用したこと以外は、2-アミノ-*N*-(1*r*, 4*S*)-4-ヒドロキシシクロロヘキシル)-5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例26)と類似様式で調製した。1*H* NMR(400 MHz, DMSO-*d*6) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.99 - 1.65 (m, 8H), 1.51 - 1.16 (m, 8H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.47分間; ESI-MS 477 [M+H]<sup>+</sup>.

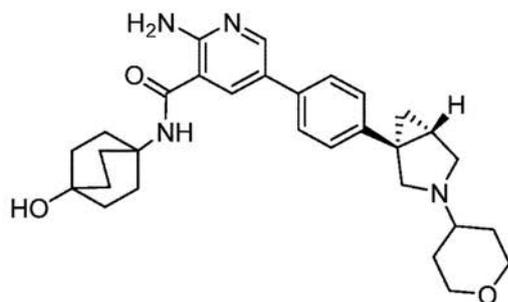
20

【0231】

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

30

【化49】



40

無水DMF(60 mL)中の2-アミノ-5-(4-(1*R*, 5*S*)-3-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸TFA塩(中間体14a、4.10 g、8.14 mmol)および4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩(2.17 g、12.2 mmol)の溶液に、*N*-メチルモルホリン(2.24 mL、20.4 mmol)およびHATU(4.64 g、12.2 mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混

50

合物を2時間攪拌し、次にNaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（方法3b）によって精製した。純粋な画分を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>溶液で処理し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、表題化合物を灰白色固体として得た。示される絶対配置は、ALK-2キナーゼドメインとの複合体中の表題化合物のX線結晶学によって確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sub>R</sub> 0.54分間; ESI-MS 503 [M+H]<sup>+</sup>. キラルHPLC (Chiral Pak Id、5 μm、流速: 1 mL/分; 検出波長: 270 nm; 移動相: 60:40のヘプタン: イソプロパノール (+0.1% ジエチルアミン)); t<sub>R</sub> 18.7分; 92.3% ee.

10

## 【0232】

代替実施例34A: DMF (3500 mL)中の2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩酸塩 (1 kg、1.683 mol)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-オール塩酸塩 (343.9 g、1.935 mol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N (681.2 g、6.732 mol)およびHATU (767.9 g、2.019 mol)を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をIT = 45 に加熱し、5% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O溶液 (5200 g)を添加した。約30分間攪拌、別の5% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O溶液 (1800 g)を添加した。混合物をIT = 45 で2時間加熱した。混合物をIT = 22 に冷却した。濾過し、湿潤ケーキをH<sub>2</sub>O (1500 mL × 3)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下45 で、24時間乾燥した。粗生成物をアセトン (3000 mL)に溶解し、次に濾過して一部の未溶解固形物を除去した。濾液をIT = 50 に加熱した。H<sub>2</sub>O (2000 mL)を添加した。白色沈殿物が形成されるまで、混合物をIT = 50 で30分間攪拌した。H<sub>2</sub>O (4000 mL)を緩慢に添加した。混合物をIT = 50 で2時間攪拌した。混合物をIT = 22 で2時間冷却し、濾過して、湿潤ケーキをアセトン:H<sub>2</sub>O = 1:2 (v/v、1000 mL × 2)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下45 で24時間乾燥し、合計760gの白色固体を得た (収率89%、99.4% ee)。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 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).

40

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 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, 3

50

3.72, 31.92, 31.77, 30.59, 29.61, 24.14, 17.20  
 MS (ESI-TOF): 503.3018 [M+H]<sup>+</sup>.

【0233】

出発材料(塩酸塩)は以下のようにして得た:

メチル2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸二塩酸塩(10g、19.5mmol、1.0当量)をMeOH(31.7g)に懸濁した。次にH<sub>2</sub>O(10g)中のNaOH(2.9g、72.2mmol、3.7当量)溶液を添加した。反応混合物を45±5 に加熱し、3時間以上攪拌して懸濁液を得た。アセトン(200g)を含有する別のフラスコに、i-PrOH中の5~6N HCl(14.8g、97.6mmol、5当量)を添加した。溶液を47±3 に加熱した。次に上記のMeOH懸濁液を混合物に滴下して添加し、47±3 で3時間攪拌した。混合物を23±3 に冷却し、3時間攪拌した。濾過後、湿潤ケーキをアセトン(40g)で洗浄した。湿潤ケーキを真空下55 で、8時間乾燥した。2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸塩酸塩(12.3g、99.3% HPLC純度、62.1%アッセイ収率)を灰白色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.53 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.72-8.42 (m, 2H), 7.64 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 3.85-4.04 (m, 3H), 3.40-3.73 (m, 4H), 3.15-3.33 (m, 2H), 2.18 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 1.95-2.12 (m, 4H), 1.88 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 1.05 (br t, J=6.4 Hz, 1H).

20

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 167.2, 155.8, 144.3, 142.0, 139.6, 133.8, 127.7, 126.3, 124.1, 110.0, 65.8, 62.5, 55.7, 53.2, 29.9, 28.8, 28.7, 23.5, 16.6.

MS (ESI-TOF): 380.1974 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0234】

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

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

40

混合物を500mLのRedlayに移した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.8g、2.5当量)およびメチル2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチン酸塩(16.8g、1.04当量;中間体1eを参照された)を添加した。混合物をN<sub>2</sub>で3回で脱気した。混合物をIT=50±5 で1時間以内加熱した。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.2g、0.03当量)を添加した。混合物をIT=70±3 で加熱し、2時間攪拌した。22 への冷却後に、H<sub>2</sub>O(120g)およびEA(180g)を添加し、30分間攪拌した。MCC(6g)を添加し、混合物をMCCを通して濾過した。ケーキをEA(54g)で洗浄した。相分離後に、有機層を5%NaCl(124g)で洗浄した。次にQuadrasil MP(Johnson Mattheyからの重金属スカベンジャー、6g)を有機層に添加した。混合物をI

50

T = 55 で8時間加熱し、MCCを通して濾過し、EA (54 g) で洗浄した。Quadrasil MP (2 g) を有機層に添加した。混合物をIT = 55 で6時間加熱し、CMCを通して濾過し、EA (54 g) で洗浄した。有機層を濃縮した。アセトン (158 g、200 mL) を添加した。IT = 22 ± 3 で30分間の攪拌後に、混合物をIT = 40 ± 3 に加熱した。15.5% HCl (38.4 g) をIT < 50 で滴下して添加した。混合物をIT = 45 ± 3 で1時間攪拌した。混合物を22 ± 3 に冷却した。混合物を22 ± 3 で1時間攪拌し、濾過した。ケーキをアセトン (32 g × 2) で洗浄した。湿潤ケーキを真空下50 で少なくとも8時間乾燥した。出発材料が得られ、22.5 g 白色固体 (97.1% HPLC 純度、5.2% 含水量、87% アッセイ収率) が得られた。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)

20

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 165.0, 154.0, 143.5, 142.0, 140.1, 132.8, 127.7, 126.5, 124.2, 110.7, 65.8, 62.5, 55.6, 53.3, 53.3, 29.9, 28.9, 28.8, 23.6, 16.8.

MS (ESI-TOF) : 394.2071 [M + H]<sup>+</sup>.

【0235】

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

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

30

40

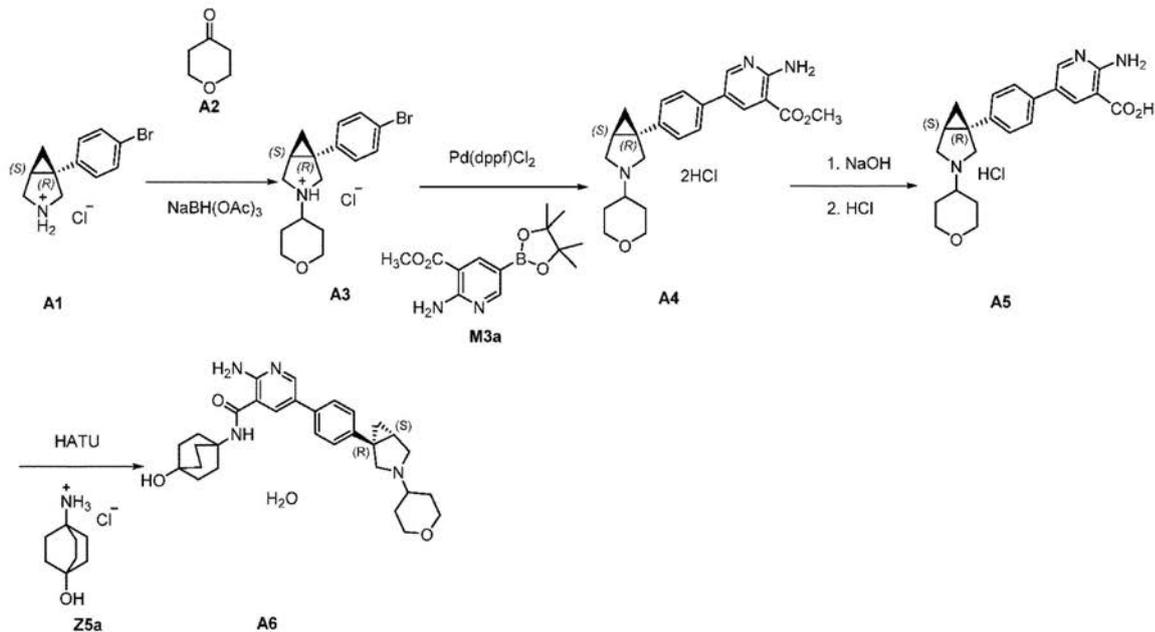
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> および D<sub>2</sub>O) : 7.46 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.16 - 3.38 (m, 3H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 1.93 (br s, 2H), 1.49 - 1.71 (m, 2H), 1.05 - 1.30 (m, 1H).

50

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 138.3, 131.9, 129.2, 120.4, 65.5, 62.3, 56.2, 53.9, 29.1, 28.9, 24.8, 23.0.

MS (ESI-TOF) : 322.0761 [M+H]<sup>+</sup>  
【0236】

代替実施例34Aの製造の完全な方法は、以下の反応スキーム34Aに示される：  
【化50】



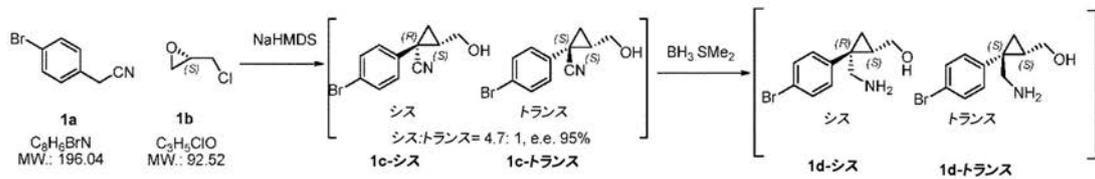
【0237】

このスキームの第1の化合物A1は、以下のようにして得られ得る：

ステップ1~2 1cおよび1dの合成

スキーム34A1

【化51】



【0238】

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

NaHMDS (THF中の2.0M、19.2L、38.4mol、2.5当量)を、THF(30L)中の1a(3.00kg、15.3mol、1.0当量、例えばSigma-Aldrichから入手できる)および1b(1.80kg、19.47mmol、1.27当量；例えばSigma-Aldrichから入手できる)の溶液にN<sub>2</sub>下-15~20で、5時間かけて滴下して添加した。反応混合物を-15でさらに3時間攪拌し、次に徐々に室温に加温し、16時間攪拌した。HPLCは、4-プロモフェニルアセトニトリルが完全に消費されたことを示した。

【0239】

BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(4.74kg、15.3mol、1.0当量)を20~40で緩慢に添加した。添加後に、BH<sub>3</sub>·DMS(19.2L、38.4mol、2.5当量)

10

20

30

40

50

を 20 ~ 40 で緩慢に添加した。添加後に、混合物を 50 ~ 55 で 16 時間攪拌した。HPLC は中間体が完全に消費されたことを示した。

【0240】

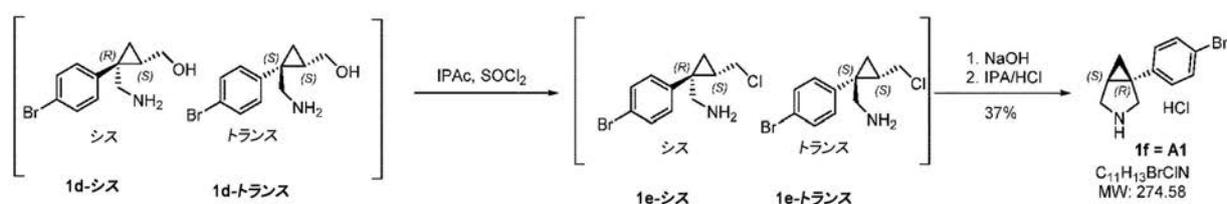
混合物を -5 ~ 0 に冷却し、AcOH (4.5 kg、74.4 mol、4.86 当量) を緩慢に添加した。添加後に、3N HCl (36 kg) を緩慢に添加した。混合物を 1 時間攪拌し、THF の大部分を真空下 40 ~ 45 で除去した。次に、残留物を MTBE (3 x 10 L) で抽出した。MTBE 相を 3N HCl (4 x 5 L) で洗浄した。合わせた水層を 0 に冷却した。次に水層を 30% NaOH で pH > 10 に中和し、IPAc (3 x 15 kg) で抽出し、鹹水で洗浄し (5 L)、真空下で蒸発させて、粗化合物 1d (3.71 kg) を得て、それを続くステップで直接使用した。

【0241】

ステップ 3 ~ 4 1e および 1f の合成

スキーム 34A2

【化52】



【0242】

反応手順：

IPAc (12 L) を 0 に冷却し、温度を 0 ~ 4 に維持しながら、SOCl<sub>2</sub> (5.46 kg、45.9 mol、1.5 当量) を添加した。添加後に、IPAc (24 L) 中の粗化合物 1d (7.46 kg、6 kg の 1a から合わせた 2 つのバッチ) の溶液を緩慢に添加した。添加後に、混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に RT に加温して 4 時間攪拌した。HPLC は中間体が完全に消費されたことを示した。

【0243】

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

【0244】

30% NaOH 水性溶液を緩慢に添加して、0 ~ 10 で pH を 11 ~ 12 に調節し、室温で 30 分間攪拌した。相分離、水層を IPAc (10 kg) で抽出し、合わせた有機相を鹹水 (5 L) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥して、濾過した。次に、濾液を 0 ~ 5 に冷却した。4M HCl \ IPA (8.0 kg、151 mol) を 0 ~ 5 で緩慢に添加した。添加後に、反応混合物を 0 ~ 5 で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を収集し、MTBE (6 L) で洗浄し、真空乾燥して、化合物 1f (3.10 kg、アッセイ 98%、収率 37%) を得た。

【0245】

代替実施例 34B：

スキーム 34A の出発材料 A5 は、代替手段として、以下のようにして得てもよく (反応スキーム 34B)、次に上記の代替実施例 34A に示されるように使用してもよい：

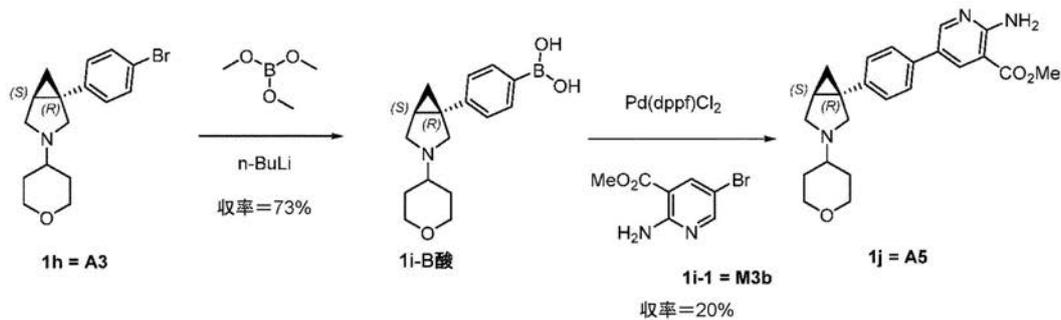
10

20

30

40

## 【化53】

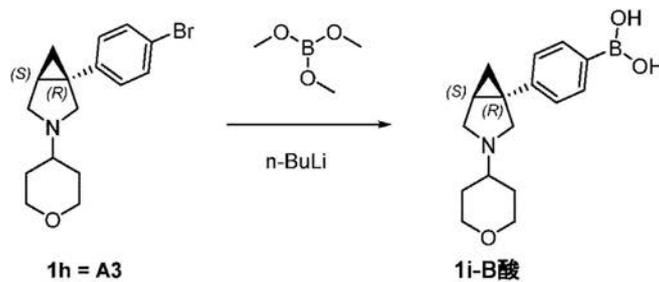


10

## 【0246】

詳細には、手順は以下の通りである：

## 【化54】



20

100 ml 三口フラスコ内で、無水THF (50.00 mL) 中の(1R, 5S)-1-(4-プロモフェニル)-3-テトラヒドロピラン-4-イル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン(5.00 g、15.52 mmol、1.00当量)の溶液をN<sub>2</sub>下で-78 に冷却した。n-BuLi (ヘキサン中の2.5 M、7.45 mL、1.20当量)を-78 で滴下して添加し、-78 で1時間撹拌した。無水THF (10.00 mL) 中のトリメチルホウ酸塩(4.84 g、46.56 mmol、5.26 mL、3.00当量)の溶液を-78 で滴下して添加した。添加後に、反応混合物を25 に暖まるまで放置し、25 で16時間撹拌した。出発材料が完全に消費された後、LC-MSによるモニタリングが続き、74.23%の目標化合物が観察された。反応混合物を氷浴下で0 に冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(50 mL)でクエンチした。NaOH溶液(1 M)で混合物のpHを12~13に調節し、EtOAc(30 mL x 3)で抽出した。水層を減圧下で濃縮して、残留物(18 g)を得た。残留物を分取HPLC(TFA条件)によって精製し、[4-[(1R, 5S)-3-テトラヒドロピラン-4-イル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]フェニル]ボロン酸(4.60 g、11.47 mmol、73.88%収率、TFA塩)を白色固体として得た。

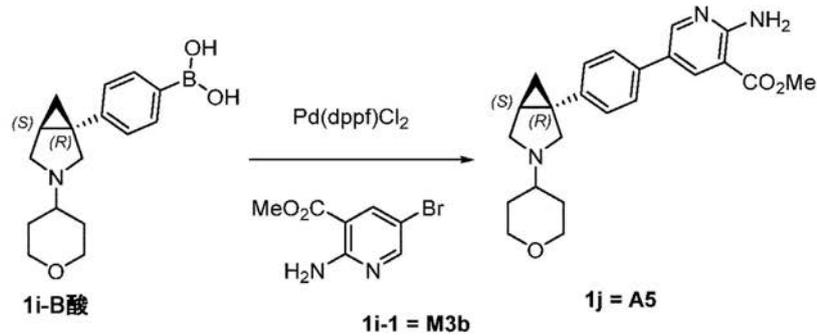
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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]<sup>+</sup>.

40

## 【0247】

## 【化55】



10

ジオキサン (5.00 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (1.00 mL) 中の [4 - [(1R, 5S) - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] フェニル] ボロン酸 (500.00 mg、1.25 mmol、1.00 当量、TFA 塩)、メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボン酸塩 (433.22 mg、1.88 mmol、1.50 当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (91.46 mg、0.125 mmol、0.10 当量) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (518.29 mg、3.75 mmol、3.00 当量) の混合物を  $\text{N}_2$  下で 100 に加熱し、100 で 16 時間撹拌した。反応混合物を 30 に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (中性条件) によって精製し、メチル 2 - アミノ - 5 - [4 - [(1R, 5S) - 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] フェニル] ピリジン - 3 - カルボン酸塩 (100.00 mg、20.02% 収率、98.47% HPLC 純度) を褐色固体として得た。

20

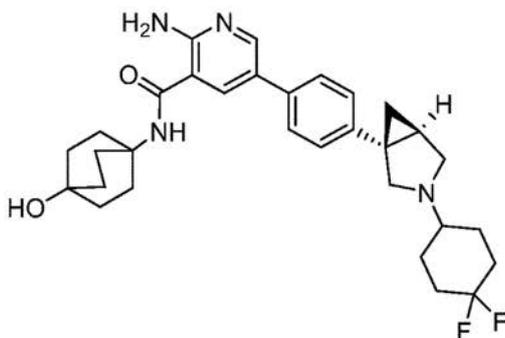
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.49 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 1H), 0.86 - 0.83 (m, 1H). ESI-MS 3 94 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0248】

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

## 【化56】



40

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 1c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (4, 4

50

- ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 ( 中間体 3 5 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 4 - アミノピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - オール塩酸塩を使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を prepHPLC ( 方法 1 a ) によって精製し、表題化合物を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 0 5 ( bs , 1 H ) , 8 . 4 2 ( d , 1 H ) , 8 . 2 2 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , 2 H ) , 7 . 5 0 ( bs , 2 H ) , 7 . 3 9 ( d , 2 H ) , 4 . 8 3 ( bs , 1 H ) , 4 . 0 8 ( dd , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 2 5 ( m , 6 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 0 9 ( m , 4 H ) , 2 . 0 9 - 1 . 9 9 ( m , 6 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 7 1 ( m , 4 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 5 6 ( m , 6 H ) , 1 . 4 2 - 1 . 4 0 ( m , 1 H ) , 1 . 1 0 ( t , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 6 2 分間 ; ESI - MS 537 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 4 9 】

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

表題化合物は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 d ) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 ( 中間体 3 5 b ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 ( 中間体 2 c ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 4 6 分間 ; ESI - MS 414 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 5 0 】

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

表題化合物は、メチル 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 ( 中間体 1 4 c ) の代わりにメチル 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - 塩酸アミノニコチン酸塩 ( 中間体 7 c ) を使用し、およびジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 ( 3 H ) - オンの代わりに 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサノンを使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸塩 ( 中間体 1 4 b ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 7 3 分間 ; ESI - MS 428 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 5 1 】

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

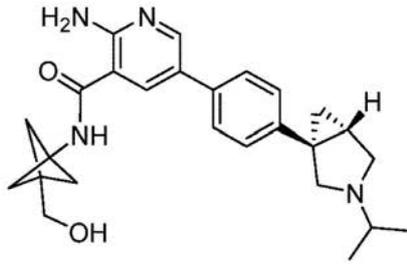
10

20

30

40

## 【化 5 7】



10

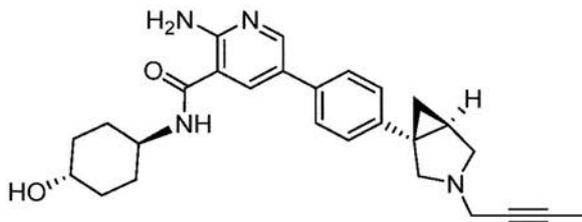
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩の代わりに ( 3 - アミノビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) メタノール ( 中間体 1 6 a ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 2 ) と類似様式で調製した。1 H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 9 . 0 5 ( s , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d , 1 H ) , 8 . 1 8 ( d , 1 H ) , 7 . 6 1 ( d , 2 H ) , 7 . 4 8 ( d d , 1 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 1 7 ( m , 4 H ) , 4 . 5 5 ( t , 1 H ) , 3 . 5 1 ( d , 3 H ) , 3 . 3 1 ( s , 2 H ) , 3 . 0 8 ( s , 2 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 9 ( m , 1 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 2 2 ( m , 3 H ) , 1 . 1 7 - 0 . 9 8 ( m , 9 H ) , 0 . 7 9 ( d , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 5 4 分間 ; ESI - MS 4 3 3 [ M + H ]<sup>+</sup> .

20

## 【 0 2 5 2 】

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

## 【化 5 8】



30

表題化合物は、4 - ( 3 - プロモプロピル ) モルホリンの代わりに 1 - プロモブチ - 2 - インを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 実施例 5 ) と類似様式で調製し、反応混合物は室温で 3 0 分間攪拌した。1 H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 8 . 3 8 ( s , 1 H ) , 8 . 3 1 ( d , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , 2 H ) , 7 . 2 1 ( s , 2 H ) , 7 . 1 3 ( s , 2 H ) , 4 . 6 0 ( d 1 H ) , 3 . 7 2 ( s , 1 H ) , 3 . 3 9 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( s , 1 H ) , 2 . 9 8 - 2 . 5 8 ( m , 3 H ) , 1 . 8 4 ( d d , 8 H ) , 1 . 4 9 - 1 . 1 7 ( m , 5 H ) , 0 . 7 8 ( s , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 5 4 分間 ; ESI - MS 4 4 5 [ M + H ]<sup>+</sup> .

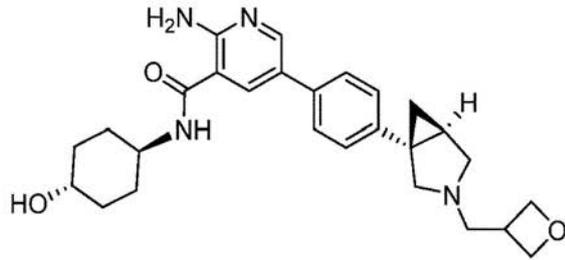
40

## 【 0 2 5 3 】

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

50

## 【化59】



10

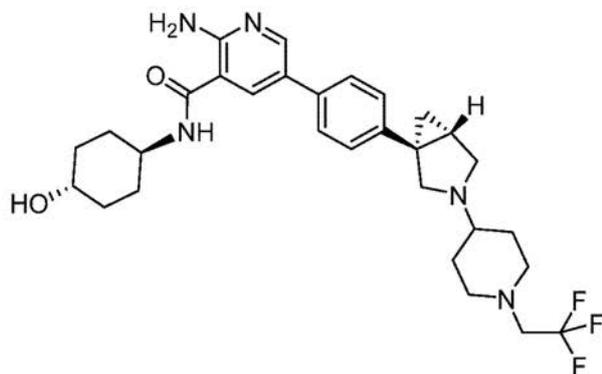
表題化合物は、4 - (3 - プロモプロピル) モルホリンの代わりに3 - (ヨードメチル) オキサタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例5) と類似様式で調製し、反応混合物は60 で60分間攪拌した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.39 (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<sub>R</sub> 0.49分間; ESI - MS 463 [M + H]<sup>+</sup> .

20

## 【0254】

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

## 【化60】



30

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

40

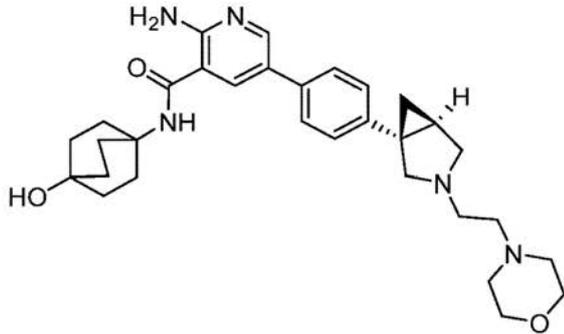
50

9.9 - 1.69 (m, 8H), 1.49 - 1.17 (m, 7H), 1.15 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.62分間; ESI-MS 558 [M+H]<sup>+</sup>.

【0255】

実施例40: 2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-(2-モルホリノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化61】



10

表題化合物は、5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体5a)の代わりに5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミドHCl塩(中間体40a)を使用し、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに4-(2-プロモエチル)モルホリンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1*R*, 5*S*)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1*r*, 4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60℃で3時間撹拌した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)  $t_R$  0.52分間; ESI-MS 532 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【0256】

中間体40a: 5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド

40

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

50

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

【0257】

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

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

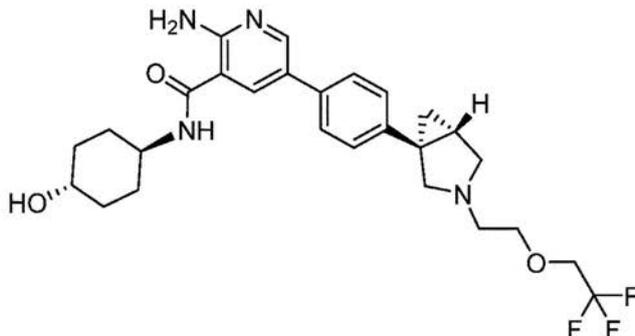
10

【0258】

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

20

【化 6 2】



30

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

40

【0259】

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

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

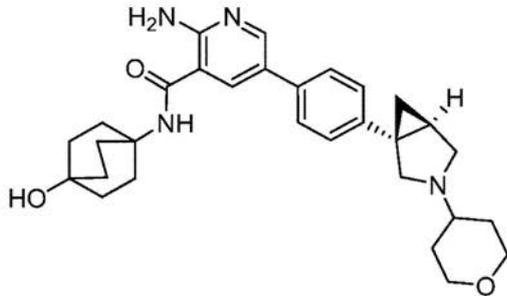
50

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

【0260】

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

【化63】



10

表題化合物は、5-(4-(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体1a)の代わりに5-(4-(1S, 5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミドHCl塩(中間体40a)を使用し、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(1R, 5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例1)と類似様式で調製した。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6)

20

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<sub>R</sub> 0.52分間; ESI-MS 503[M+H]<sup>+</sup>.

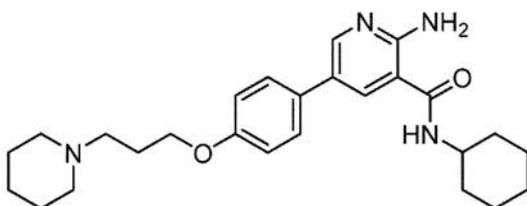
30

【0261】

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

40

【化64】



2mlのDMF/EtOH/水(2:1:1)中の2-アミノ-5-ブromo-N-シク

50

ロヘキシルニコチンアミド（中間体 43a、50mg、0.168mmol）の溶液に、1-（3-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン（60.9mg、0.168mmol）、 $K_2CO_3$ （69.5mg、0.503mmol）、および  $PdCl_2(PPh_3)_2$ （11.8mg、0.017mmol）を添加した。反応混合物を 80 で 15 分間攪拌し、次に冷却し 5ml の EtOAc で希釈し、 $Na_2SO_4$  のパッド上で濾過した。減圧下濃縮後、粗生成物を prepHPLC（方法 1a）によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 8.34（d, 1H）, 8.33（d, 1H）, 8.09（d, 1H）, 7.59（d, 2H）, 7.06（s, 2H）, 7.01（d, 2H）, 4.03（t, 2H）, 3.75（s, 1H）, 2.50 - 2.22（m, 6H）, 1.95 - 1.65（m, 6H）, 1.62（d, 1H）, 1.52 - 1.48（m, 4H）, 1.46 - 1.34（m, 6H）, 1.32 - 1.15（m, 1H）。（HPLC-MS） $t_R$  1.46 分間；APCI-MS 437.3 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0262】

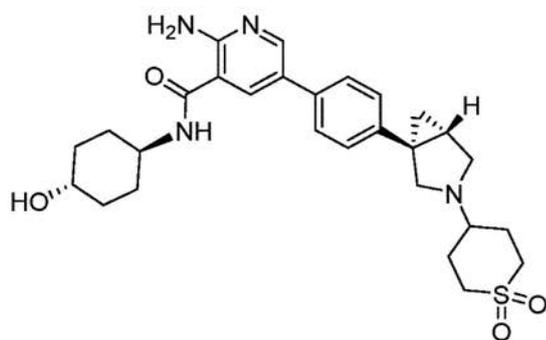
中間体 43a：2-アミノ-5-ブromo-N-シクロヘキシルニコチンアミド

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

#### 【0263】

実施例 44：2-アミノ-5-（4-（（1R,5S）-3-（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）-N-（（1r,4R）-4-ヒドロキシシクロヘキシル）ニコチンアミド

#### 【化 65】



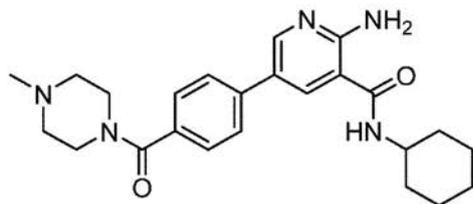
表題化合物は、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-オンの代わりにジヒドロ-2H-チオピラン-4（3H）-オン 1,1-二酸化を使用したこと以外は、2-アミノ-N-（（1r,4R）-4-ヒドロキシシクロヘキシル）-5-（4-（（1R,5S）-3-（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）フェニル）ニコチンアミド（実施例 1）と類似様式で調製した。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 8.39（d, 1H）, 8.31（d, 1H）, 8.12（d, 1H）, 7.59（d, 2H）, 7.24（d, 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)  $t_R$  0.48分間; ESI-MS 525 [M+H]<sup>+</sup>.

【0264】

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

【化66】



10

表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.46(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.22(s, 2H), 3.82-3.55(m, 1H), 3.35(t, 4H), 2.31-2.22(t, 4H), 2.21(s, 3H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.70-1.55(m, 1H), 1.35-1.29(m, 4H), 1.28-1.05(m, 1H). (HPLC-MS)  $t_R$  1.29分間; APCI-MS 422 [M+H]<sup>+</sup>.

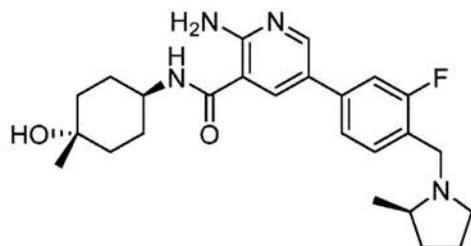
20

30

【0265】

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

【化67】



40

マイクロ波バイアルに2-アミノ-5-プロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体59b、33mg、0.10mmol)、(R)-2-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-4,8-ジオン(中間体46a、38.3mg、0.11mmol)およびXPhosPd(7.39mg、0.01mmol)を装填した。ジオキサン(1mL)を添加し、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.10mL、0.30mmol)の3N水性溶液がそれに続いた。反応混合物を窒素気流で

50

5 分間パージし、次にマイクロ波反応器内で、120 で30分間照射した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、prepHPLC (方法1b) によって精製し、表題化合物を得た。UPLC-HRMS  $t_R$  3.21分間; ESI 441.26 [M+H]<sup>+</sup>.

【0266】

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

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

【0267】

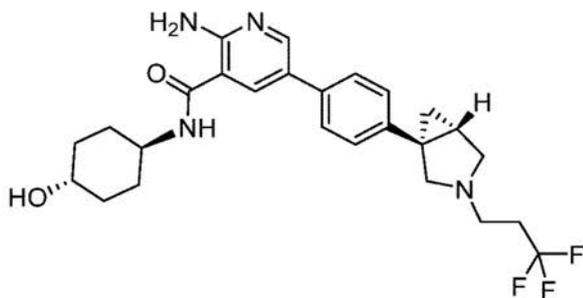
中間体46b: 2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

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

【0268】

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

【化68】



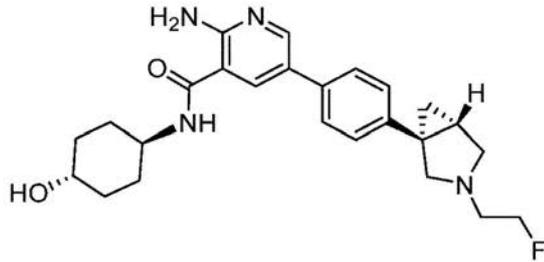
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体6a) の代わりに3,3,3-トリフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド (実施例6) と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H),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

H]<sup>+</sup>.

【0269】

実施例48：2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(2-フルオロエチル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化69】



10

表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに1-ブロモ-2-フルオロエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は60で3時間撹拌した。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。

20

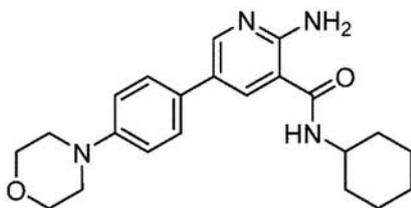
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95(bs, 1H), 8.41(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.36(bs, 2H), 7.16(s, 2H), 4.80-4.62(m, 2H), 4.59(d, 1H), 4.08(bs, 1H), 3.77-3.52(m, 4H), 3.51-3.35(m, 3H), 2.24(bs, 1H), 1.87(t, 4H), 1.59-1.13(m, 6H). (UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.46分間; ESI-MS 439[M+H]<sup>+</sup>.

【0270】

実施例49：2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-モルホリノフェニル)ニコチンアミド

30

【化70】



40

表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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

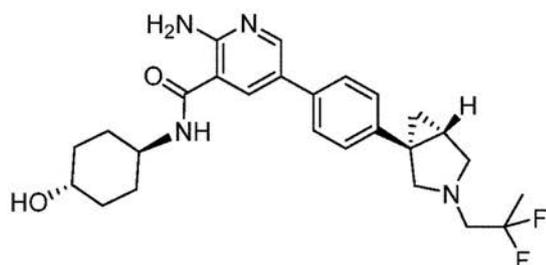
50

- 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS)  $t_R$  1.60 分間; APCI-MS 381 [M+H]<sup>+</sup>.

【0271】

実施例 50: 2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化71】



10

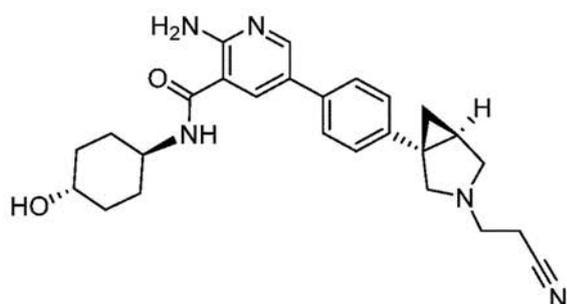
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに2,2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は室温で60分間撹拌した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 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)  $t_R$  0.81 分間; ESI-MS 471 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0272】

実施例 51: 2-アミノ-5-(4-((1S, 5R)-3-(2-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化72】



40

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに3-プロモプロパンニトリルを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製し、反応混合物は60 で24時間撹拌した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.1

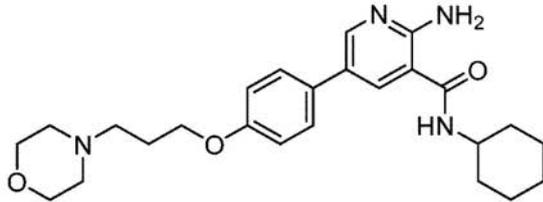
50

2 (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)  $t_R$  0.50 分間; ESI-MS 446 [M+H]<sup>+</sup>.

【0273】

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

【化73】



10

表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)モルホリンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

20

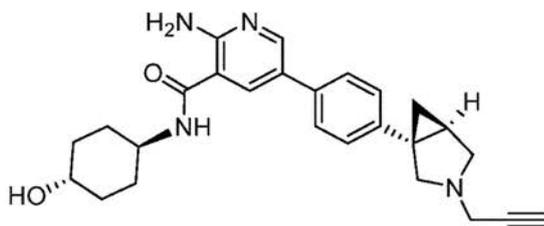
8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.58 (t, 4H), 2.50 - 2.22 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (dd, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 1H). (HPLC-MS)  $t_R$  1.40 分間; APCI-MS 439 [M+H]<sup>+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

【0274】

実施例 53: 2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(プロブ-2-イン-1-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

30

【化74】



40

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに3-プロモプロブ-1-インを使用したこと以外は、2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-モルホリノプロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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

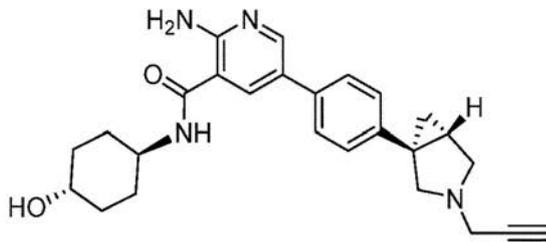
50

- 1.75 (m, 4H), 1.44 - 1.19 (m, 5H), 0.80 (dd, 1H).  
(UPLC-MS)  $t_R$  0.49分間; ESI-MS 431 [M+H]<sup>+</sup>.

【0275】

実施例54: 2-アミノ-N-( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 5-(4-( (1R, 5S) - 3-(プロブ-2-イン-1-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

【化75】



10

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

20

【0276】

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

【化76】



40

表題化合物は、(R) - 6-(1-(4-プロモフェニル)エチル) - 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)の代わりに(R) - 6-(1-(4-プロモ-3-クロロフェニル)エチル) - 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体55a)を使用したこと以外は、5-(4-( (R) - 1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル) - 2-アミノ-N-( (1r, 4R) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例3)と類似様式で調製した。  
1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (bs, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.55 - 4.57 (m, 1H),

50

3.72 (m, 1H), 3.35 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 4H), 1.20 - 1.41 (m, 4H), 1.11 (bs, 3H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.47分間; ESI-MS 471/473 [M+H]<sup>+</sup>.

【0277】

中間体55a: (R)-6-(1-(4-プロモ-3-クロロフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

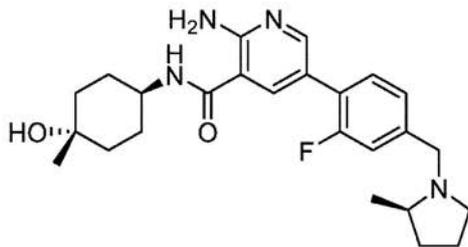
表題化合物は、(R)-1-(4-プロモフェニル)エタンアミンの代わりに(R)-1-(4-プロモ-3-クロロフェニル)エタンアミンを使用したこと以外は、(R)-6-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)と類似様式で調製した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.63分間; ESI-MS 316/318 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0278】

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

【化77】



20

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

30

【0279】

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

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

40

【0280】

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

表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フ

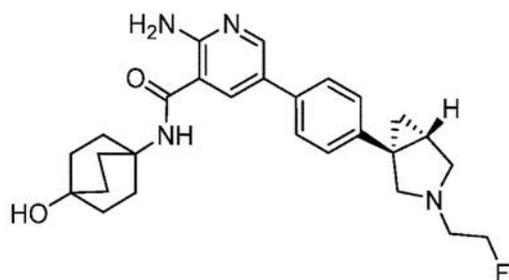
50

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

【0281】

実施例 57: 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (2 - フルオロエチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド

【化78】



10

表題化合物は、5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (中間体 1a) の代わりに 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) ニコチンアミド HCl 塩 (中間体 34a) を使用し、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6a) の代わりに 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタンを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製した。精製後、表題化合物を TFA 塩として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.53 分間; ESI - MS 465 [M + H]<sup>+</sup> .

20

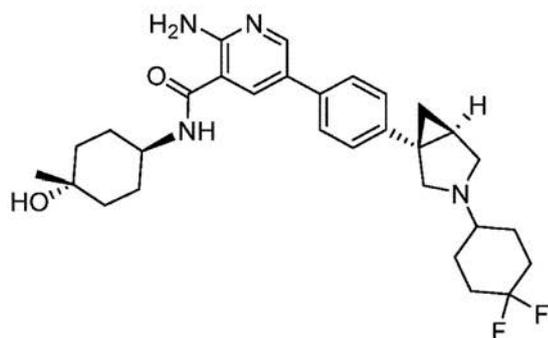
30

【0282】

実施例 58: 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

40

## 【化 79】



10

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 35 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール . の代わりにトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を prepHPLC ( 方法 1 a ) によって精製し、脱塩のためにイオン交換カートリッジ ( PL - HCO<sub>3</sub> ) を通過させて、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 39 ( d , 1 H ) , 8 . 29 ( d , 1 H ) , 8 . 10 ( d , 1 H ) , 7 . 59 ( d , 2 H ) , 7 . 25 ( d , 2 H ) , 7 . 10 ( s , 2 H ) , 4 . 33 ( s , 1 H ) , 3 . 81 ( bs , 1 H ) , 3 . 39 ( d , 2 H ) , 2 . 62 - 2 . 56 ( m , 1 H ) , 2 . 00 ( bs , 2 H ) , 1 . 88 - 1 . 76 ( m , 8 H ) , 1 . 67 - 1 . 53 ( m , 4 H ) , 1 . 50 - 1 . 43 ( m , 4 H ) , 1 . 30 ( t , 1 H ) , 1 . 17 ( s , 3 H ) , 0 . 86 - 0 . 68 ( m , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 61 分間 ; ESI - MS 525 [ M + H ]<sup>+</sup> .

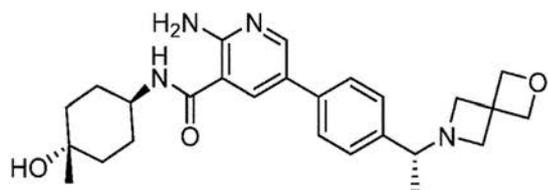
20

30

## 【 0283】

実施例 59 : 5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド

## 【化 80】



40

表題化合物は、( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 3 a ) の代わりに ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 59 a ) を使用したこと以外は、5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - イル ) エチル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 実施例 3 ) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMS

50

O - d 6 ) 8 . 3 8 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( b s , 1 H ) , 8 . 1 1 ( d , 1 H )  
 7 . 7 1 - 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 2 8 ( m , 2 H ) , 7 . 1 2 ( b s ,  
 2 H ) , 4 . 6 1 ( b s , 4 H ) , 4 . 3 1 ( s , 1 H ) , 3 . 8 9 - 3 . 6 8 ( m , 2  
 H ) , 3 . 3 1 ( s , 1 5 H ) , 3 . 2 7 - 2 . 9 9 ( m , 2 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 6 9  
 ( m , 2 H ) , 1 . 6 6 - 1 . 5 2 ( m , 2 H ) , 1 . 5 1 - 1 . 3 5 ( m , 5 H ) , 1  
 . 1 6 ( s , 1 H ) , 1 . 3 0 - 0 . 9 5 ( m , 2 H ) . ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 .  
 4 7 分間 ; E S I - M S 4 5 1 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 8 4 】

中間体 5 9 a : ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシ  
 クロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸

10

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシク  
 ロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 3 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 5 9 b ) を使用したこと以外は、( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 3 a ) と類似様式で調製した。 ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 . 3 3 分間 ; E S I - M S 3 9 4 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 8 5 】

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

20

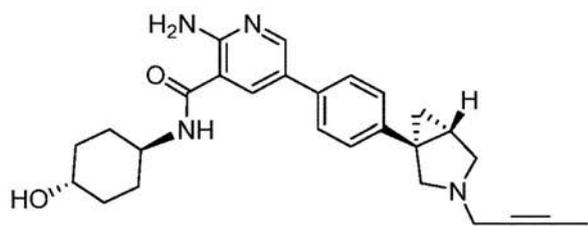
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス - 4 - ア  
 ミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ブロモ -  
 N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 3 c )  
 と類似様式で調製した。 ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 . 6 8 分間 ; E S I - M S 3 2 8  
 / 3 3 0 [ M + H ]<sup>+</sup> .

【 0 2 8 6 】

実施例 6 0 : 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( ブチ - 2 - イン - 1 - イ  
 ル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r  
 , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド

【 化 8 1 】

30



表題化合物は、1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネー  
 ト ( 中間体 6 a ) の代わりに 1 - ブロモブチ - 2 - インを使用したこと以外は、2 - アミ  
 ノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル ) - 3  
 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 R )  
 - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 実施例 6 ) と類似様式で調製した。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 3 9 ( d , 1 H ) , 8 . 3 1  
 ( d , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , 2 H ) , 7 . 2 1 ( d , 2 H ) ,  
 7 . 1 2 ( s , 2 H ) , 4 . 5 8 ( d , 1 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 7 1 ( m , 1 H ) , 3 .  
 4 3 - 3 . 3 7 ( m , 3 H ) , 3 . 2 2 ( d , 1 H ) , 2 . 9 2 ( d , 1 H ) , 2 . 8 0  
 ( d , 1 H ) , 1 . 9 3 - 1 . 7 8 ( m , 8 H ) , 1 . 4 4 - 1 . 1 9 ( m , 6 H ) , 0  
 . 7 9 ( d d , 1 H ) . ( U P L C - M S ) t<sub>R</sub> 0 . 5 4 分間 ; E S I - M S 4 4 5

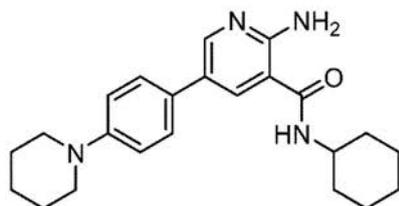
50

[ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 2 8 7 】

実施例 6 1 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド

【 化 8 2 】



10

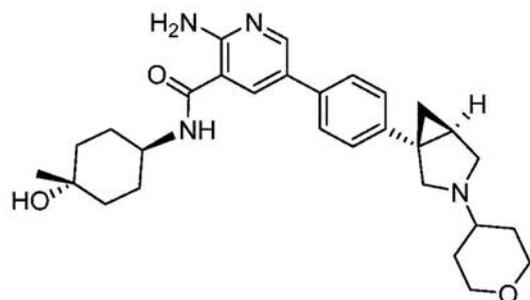
表題化合物は、1 - ( 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) ピペリジンの代わりに 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 4 3 ) と類似様式で調製した。1 H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 3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

20

【 0 2 8 8 】

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

【 化 8 3 】



30

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 2 8 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に p r e p H P L C ( 方法 1 a ) によって、次に逆相

40

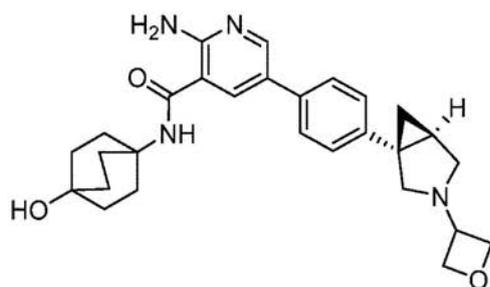
50

フラッシュクロマトグラフィー（方法 3 a）によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 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<sub>R</sub> 0.49 分間; ESI-MS 491 [M+H]<sup>+</sup>.

【0289】

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

【化84】



表題化合物は、5-(4-(1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体 1 a)の代わりに5-(4-(1S, 5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミドHCl塩(中間体 40 a)を使用し、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりにオキセタン-3-オンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-(1r, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(1R, 5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例 1)と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.51 分間; ESI-MS 475 [M+H]<sup>+</sup>.

【0290】

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

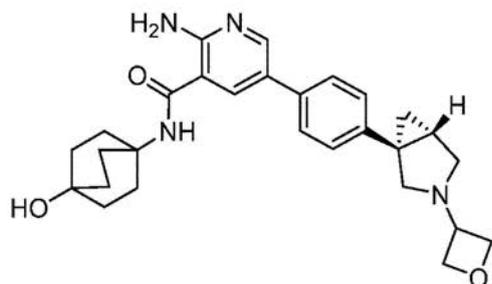
10

20

30

40

## 【化 8 5】



10

表題化合物は、5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 1 a ) の代わりに 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) ニコチンアミド HCl 塩 ( 中間体 3 4 a ) を使用し、1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - オンの代わりにオキセタン - 3 - オンを使用したこと以外は、2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 1 ) と類似様式で調製した。1 H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 8 . 3 4 ( d , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d , 1 H ) , 7 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d , 2 H ) , 7 . 2 2 ( d , 2 H ) , 6 . 9 2 ( s , 2 H ) , 4 . 6 1 - 4 . 5 6 ( m , 2 H ) , 4 . 5 2 - 4 . 4 8 ( m , 2 H ) , 4 . 3 1 ( s , 1 H ) , 3 . 8 1 - 3 . 7 6 ( m , 1 H ) , 3 . 0 3 ( d , 1 H ) , 2 . 5 7 - 2 . 5 1 ( m , 3 H ) , 2 . 0 7 - 2 . 0 3 ( m , 6 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 8 5 ( m , 1 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 6 1 ( m , 6 H ) , 1 . 4 5 - 1 . 3 5 ( m , 1 H ) , 0 . 8 3 - 0 . 8 0 ( m , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 5 5 分間 ; ESI - MS 4 7 5 [ M + H ]<sup>+</sup> .

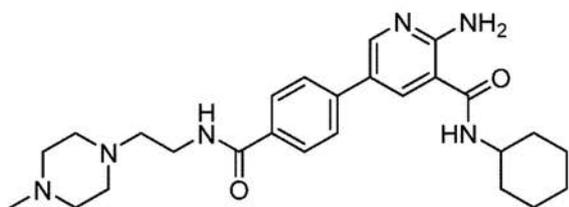
20

## 【 0 2 9 1 】

実施例 6 5 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エチル ) カルバモイル ) フェニル ) ニコチンアミド

30

## 【化 8 6】



40

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( シクロヘキシルカルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) 安息香酸 ( 中間体 6 5 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタンアミンを使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を順相クロマトグラフィー ( 方法 2 c ) によって精製し、表題化合物を灰白色固体として得た。1 H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6

50

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

## 【0292】

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

10

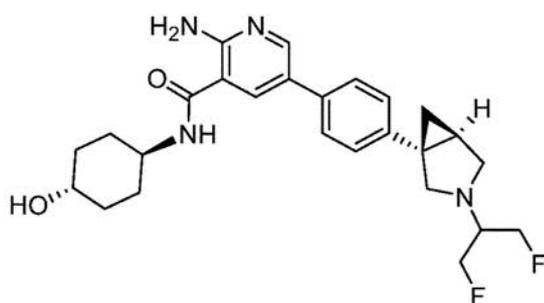
表題化合物は、1-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸を使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。粗生成物を2-プロパノールで摩砕して茶色がかった固体を得て、これをprepHPLC(方法1a)によって精製した。純粋な画分を収集して減圧下で濃縮し、次にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>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

20

## 【0293】

実施例66: 2-アミノ-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

## 【化87】



30

表題化合物は、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)  $t_R$  0.68分間; ESI-MS 471 [M+H]<sup>+</sup>.

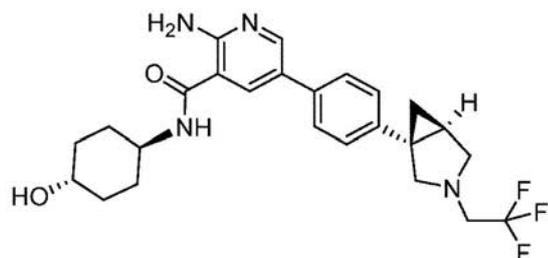
40

## 【0294】

実施例67: 2-アミノ-N-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5

50

- (4 - ((1S, 5R) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド  
【化 88】



10

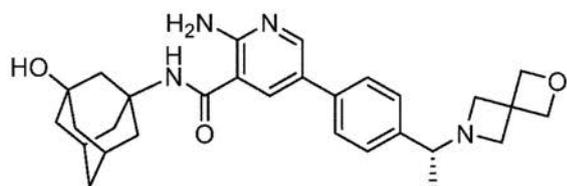
表題化合物は、4 - (3 - ブロモプロピル) モルホリンの代わりに 2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.46 - 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<sub>R</sub> 1.04 分間; ESI - MS 475 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0295】

実施例 68: 5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 3R) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) ニコチンアミド

【化 89】



30

表題化合物は、(6 - アミノ - 5 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (中間体 3a) の代わりに (6 - アミノ - 5 - ((1r, 3r) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (中間体 68a) を使用したこと以外は、5 - (4 - ((R) - 1 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) エチル) フェニル) - 2 - アミノ - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 3) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.56 分間; ESI - MS 489 [M + H]<sup>+</sup>.

40

50

## 【0296】

中間体 68 a : 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 3 r ) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 3 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 3 r ) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル ) ニコチンアミド ( 中間体 68 b ) を使用したこと以外は、( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルバモイル ) ピリジン - 3 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 3 a ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS )  $t_R$  0.47 分間 ; ESI - MS 332 [ M + H ]<sup>+</sup>.

10

## 【0297】

中間体 68 b : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 3 r ) - 3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル ) ニコチンアミド

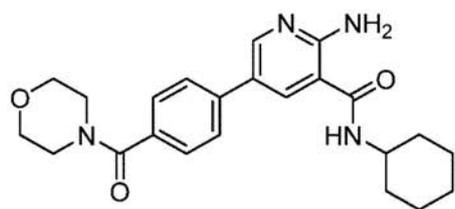
表題化合物は、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 3 - アミノ - 1 - アダマンタノールを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 3 c ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS )  $t_R$  0.82 分間 ; ESI - MS 366 / 368 [ M + H ]<sup>+</sup>.

## 【0298】

実施例 69 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) ニコチンアミド

20

## 【化90】



30

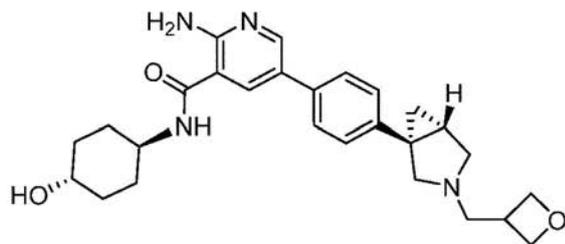
表題化合物は、1 - ( 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) ピペリジンの代わりに 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロボキシ ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 43 ) と類似様式で調製した。1H NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) 8.47 ( d , 1H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

40

## 【0299】

実施例 70 : 2 - アミノ - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド

## 【化 9 1】



10

表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりにオキセタン-3-イルメチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体70a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は60℃で3時間撹拌した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.46分間; ESI-MS 463[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0300】

中間体70a: オキセタン-3-イルメチルトリフルオロメタンスルホネート

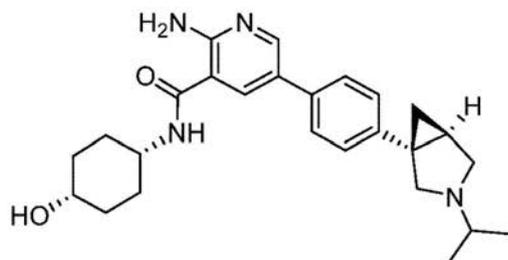
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-オール(中間体6a)の代わりにオキセタン-3-イルメタノールを使用したこと以外は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)と類似様式で調製し、粗製油として得て、それをさらに精製せずに使用した。

30

## 【0301】

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

## 【化 9 2】



40

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-(4-(1S,5R)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体71a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩を使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブ

50

チル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) カルボイル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を *prep HPLC* ( 方法 1 a ) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , DMSO - *d*6 ) 8 . 49 - 8 . 34 ( m , 2 H ) , 8 . 17 ( s , 1 H ) , 7 . 67 ( s , 2 H ) , 7 . 36 ( s , 2 H ) , 7 . 16 ( s , 2 H ) , 4 . 43 ( d , 1 H ) , 3 . 81 ( s , 2 H ) , 3 . 81 - 3 . 59 ( m , 4 H ) , 1 . 88 - 1 . 62 ( m , 5 H ) , 1 . 61 - 1 . 44 ( m , 5 H ) , 1 . 35 ( s , 6 H ) , 1 . 16 ( s , 2 H ) . ( UPLC - MS )  $t_R$  0 . 52 分間 ; ESI - MS 435 [ M + H ]  $^+$  .

【 0302 】

中間体 71 a : 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸

表題化合物は、( 1 R , 5 S ) - *tert* - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( メトキシカルボニル ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 d ) の代わりにメチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩 ( 中間体 71 b ) を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS )  $t_R$  0 . 40 分間 ; ESI - MS 338 [ M + H ]  $^+$  .

【 0303 】

中間体 71 b : メチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩

表題化合物は、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタンの代わりに 2 - ヨードプロパンを使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 S , 5 R ) - 3 - ( 2 - メトキシエチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチン酸塩 ( 中間体 7 b ) と類似様式で調製した。( UPLC - MS )  $t_R$  0 . 65 分間 ; ESI - MS 352 [ M + H ]  $^+$  .

【 0304 】

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

【 化 93 】



アセトニトリル ( 2 mL ) 中の ( 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ) ボロン酸 ( 73 . 1 mg 、 0 . 340 mmol ) の溶液に、( R ) - 2 - メチルピロリジン ( 29 . 0 mg 、 0 . 340 mmol ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 78 mg 、 0 . 567 mmol ) を窒素雰囲気下室温で添加し、得られた白色懸濁液を 60 で 2 時間攪拌した。水 ( 1 mL ) を室温で添加し、アセトニトリル ( 2 mL ) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル ) ニコチンアミド ( 中間体 59 b 、 150 mg 、 0 . 283 mmol ) の添加がそれに続いた。次に  $\text{PdCl}_2$  ( *dppf* ) ( 10 . 37 mg 、 0 . 014 mmol ) を添加し、反応混合物を 90 で 60 分間攪拌した。

10

20

30

40

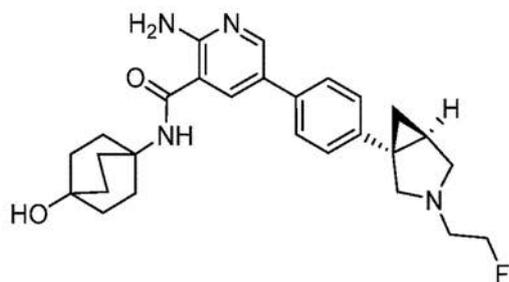
50

セライトパッドを通した濾過および減圧下濃縮後、粗生成物を  $\text{NaHCO}_3$  の飽和水性溶液および EtOAc で希釈した。相分離後、水性層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を鹹水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を最初に prepHPLC (方法 1a) によって、次に順相フラッシュクロマトグラフィ (方法 2b) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.75 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (bs, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.51 (d, 4H), 1.39 (dd, 3H), 1.22 (d, 3H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.47 分間; ESI-MS 423  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0305】

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

【化 94】

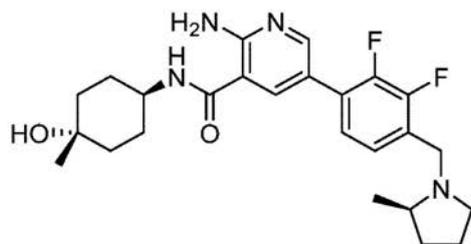


表題化合物は、5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-*N*-(1*r*, 4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド (中間体 5a) の代わりに 5-(4-(1*S*, 5*R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-*N*-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド HCl 塩 (中間体 40a) を使用し、4-(3-プロモプロピル)モルホリンの代わりに 1-プロモ-2-フルオロエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1*R*, 5*S*)-3-(1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-*N*-(1*r*, 4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド (実施例 5) と類似様式で調製し、反応混合物は 60 で 3 時間攪拌した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 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)  $t_R$  0.51 分間; ESI-MS 465  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0306】

実施例 74: 2-アミノ-5-(2, 3-ジフルオロ-4-(*R*)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-*N*-(1*r*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

## 【化 9 5】



10

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

20

## 【0307】

中間体74a:(R)-2-(2,3-ジフルオロ-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-4,8-ジオン

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

30

## 【0308】

中間体74b:2,3-ジフルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

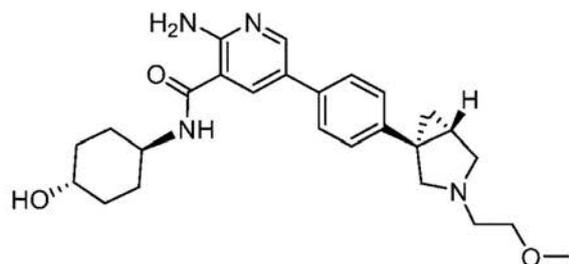
表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2,3-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 595[2M+H]<sup>+</sup>.

## 【0309】

実施例75:2-アミノ-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(1R,5S)-3-(2-メトキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド

40

## 【化96】



10

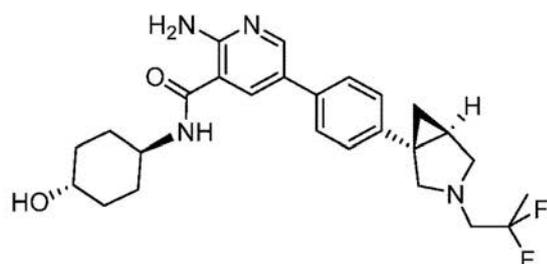
表題化合物は、1,3-ジフルオロプロパン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体6a)の代わりに1-ブロモ-2-メトキシエタンを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例6)と類似様式で調製し、反応混合物は、60 で3時間攪拌した。精製後、表題化合物をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.70(bs, 1H), 8.41(s, 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<sub>R</sub> 0.48分間; ESI-MS 451[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0310】

実施例76: 2-アミノ-5-(4-(1S,5R)-3-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

## 【化97】



30

表題化合物は、4-(3-ブロモプロピル)モルホリンの代わりに2,2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例5)と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.82分間; ESI-MS 471[M+H]<sup>+</sup>。

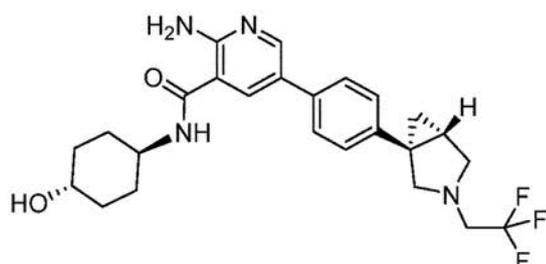
40

## 【0311】

実施例77: 2-アミノ-N-(1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(1R,5S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-アザピシク

50

口 [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド  
【化 9 8】



10

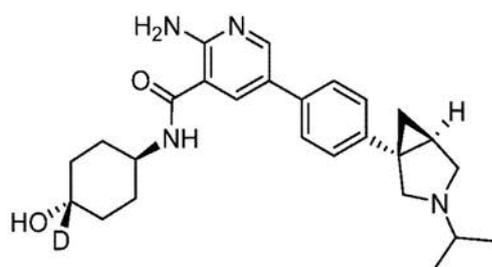
表題化合物は、1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 6 a) の代わりに 2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド (実施例 6) と類似様式で調製し、反応混合物は、60 で 1 時間攪拌した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.39 (d, 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<sub>R</sub> 1.03 分間; ESI - MS 475 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0312】

実施例 78: 2 - アミノ - N - ((1r, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル - 4 - d) - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド

【化 9 9】



30

表題化合物は、2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 1 c) の代わりに 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 (中間体 71 a) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス - 4 - アミノシクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール塩酸塩 (中間体 78 a) を使用したこと以外は、(1R, 5S) - tert - ブチル 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を最初に prepHPLC (方法 1 a) によって、次に逆相フラッシュクロマトグラフィー (方法 3 a) によって精製し、表題化合物を無色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d,

40

50

2 H), 7.12 (s, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 3.73 (dt, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.06 (d, 1 H), 2.57 (d, 1 H), 2.49 - 2.41 (m, 2 H), 1.93 - 1.73 (m, 5 H), 1.31 (m, 5 H), 1.04 (dd, 6 H), 0.74 (dd, 1 H). (UPLC-MS)  $t_R$  0.50 分間; ESI-MS 436 [M+H]<sup>+</sup>.

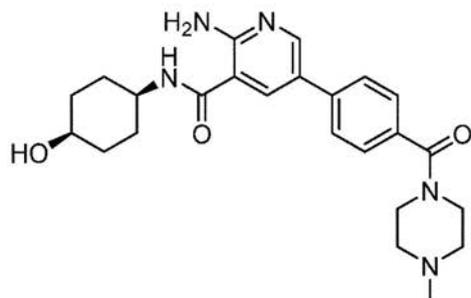
【0313】

中間体 78a: トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-d-1-オール塩酸塩

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

【0314】

実施例 79: 2-アミノ-N-((1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ニコチンアミド TFA 塩  
【化100】



表題化合物は、2-アミノ-5-ブromo-N-シクロヘキシルニコチンアミド(中間体 43a)の代わりに2-アミノ-5-ブromo-N-((1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体 79a)を使用し、1-(3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-シクロヘキシル-5-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例 43)と類似様式で調製した。反応は、マイクロ波反応器内で実施した(80 で15分間の照射時間)。表題化合物をTFA塩として得た。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.01 (s, 2 H), 8.56 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 3.86 - 3.55 (m, 3 H), 3.55 - 3.20 (m, 4 H), 3.40 - 3.15 (m, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.85 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.65 (m, 2 H), 1.65 - 1.40 (m, 4 H). (HPLC-MS)  $t_R$  0.35 分間; ESI-MS 438 [M+H]<sup>+</sup>.

【0315】

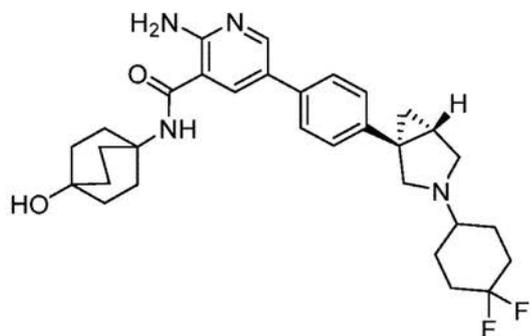
中間体 79a: 2-アミノ-5-ブromo-N-((1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド

表題化合物は、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにシス-4-アミノシクロヘキサノールを使用したこと以外は、2-アミノ-5-ブromo-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体 3c)と類似様式で調製

した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.53分間;ESI-MS 314/316 [M+H]<sup>+</sup>.

【0316】

実施例80:2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(4,4-ジフルオロシクロロヘキシル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミド  
【化101】



10

表題化合物は、5-(4-(1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロロヘキシル)ニコチンアミド(中間体1a)の代わりに5-(4-(1R,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)-2-アミノ-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ニコチンアミドHCl塩(中間体34a)を使用し、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オンの代わりに4,4-ジフルオロシクロロヘキサノンを使用したこと以外は、2-アミノ-N-(4-ヒドロキシシクロロヘキシル)-5-(4-(1R,5S)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド(実施例1)と類似様式で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)  $t_R$  0.63分間;ESI-MS 537 [M+H]<sup>+</sup>.

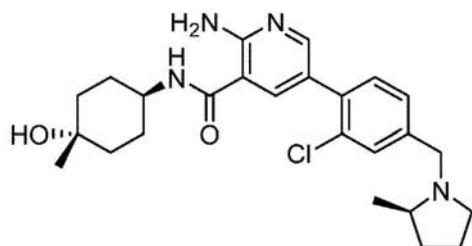
20

30

【0317】

実施例81:2-アミノ-5-(2-クロロ-4-(R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロロヘキシル)ニコチンアミドTFA塩  
【化102】

40



表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-(2-メチルピロリジン-1-イ

50

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

【0318】

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

10

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

【0319】

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

20

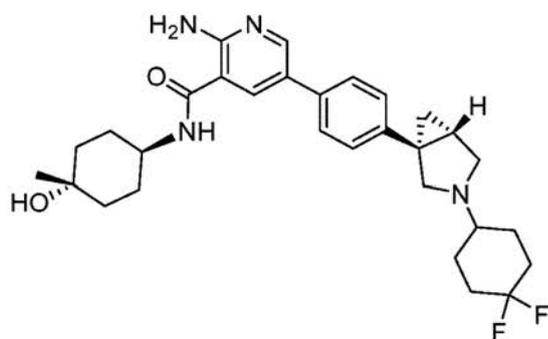
表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-クロロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 313/315 [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。

【0320】

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

30

【化103】



40

表題化合物は、2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体1c)の代わりに2-アミノ-5-(4-(1R,5S)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチン酸(中間体82a)を使用し、トランス-4-アミノシクロヘキサノールの代わりにトランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールを使用したこと以外は、(1R,5S)-tert-ブチル1-(4-(6-アミノ-5-(1r,4

50

R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩(中間体 1 b) と類似様式で調製した。粗生成物を prep HPLC によって精製し(方法 1 a) 表題化合物を得て、それは TFA 塩として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.61 分間; ESI-MS 525 [M+H]<sup>+</sup>.

【0321】

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

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

【0322】

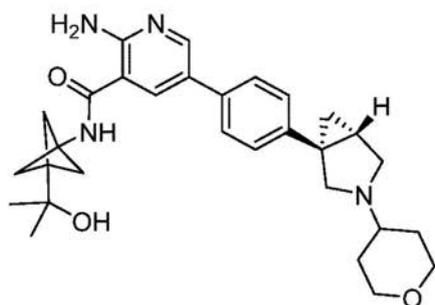
中間体 82 b: メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸塩

表題化合物は、ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 (3H) - オンの代わりに 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサノンを使用したこと以外は、メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)フェニル)ニコチン酸塩(中間体 14 b) と類似様式で調製した。(UPLC-MS) t<sub>R</sub> 0.72 分間; ESI-MS 428 [M+H]<sup>+</sup>.

【0323】

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

【化 104】



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

カルボニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 ( 中間体 1 c ) の代わりに 2 - アミノ - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチン酸 ( 中間体 1 4 a ) を使用し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノールの代わりに 2 - ( 3 - アミノビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール塩酸塩 ( 中間体 8 3 a ) を使用したこと以外は、( 1 R , 5 S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 - アミノ - 5 - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 b ) と類似様式で調製した。粗生成物を prep HPLC ( 方法 1 a ) によって精製し、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 98 ( s , 1 H ) , 8 . 37 ( s , 1 H ) , 8 . 15 ( s , 1 H ) , 7 . 57 ( d , 2 H ) , 7 . 20 ( d , 2 H ) , 7 . 18 ( s , 2 H ) , 4 . 15 ( s , 1 H ) , 3 . 85 - 3 . 79 ( m , 2 H ) , 3 . 38 ( bs , 1 H ) , 3 . 08 ( bs , 1 H ) , 2 . 55 - 2 . 25 ( m , 5 H ) , 1 . 90 ( s , 6 H ) , 1 . 89 - 1 . 71 ( m , 3 H ) , 1 . 39 - 1 . 22 ( m , 3 H ) , 1 . 06 ( s , 6 H ) , 0 . 75 ( bs , 1 H ) . ( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 59 分間 ; ESI - MS 503 [ M + H ]<sup>+</sup> .

10

## 【 0 3 2 4 】

中間体 8 3 a : 2 - ( 3 - アミノビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール塩酸塩

20

tert - ブチル ( 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) カルバメート ( 中間体 8 3 b 、 298 mg 、 1 . 235 mmol ) を HCl 飽和エタノール溶液 ( 3 . 8 mL ) 中で、室温で 29 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物を粗塩酸塩として得て、これをさらに精製せずに使用した。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 51 ( s , 3 H ) , 1 . 78 ( s , 6 H ) , 1 . 03 ( s , 6 H ) .

## 【 0 3 2 5 】

中間体 8 3 b : tert - ブチル ( 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) カルバメート

30

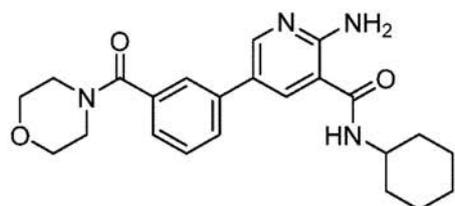
無水 THF 中のメチル 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸塩 ( 679 mg 、 2 . 81 mmol ) の溶液に、THF ( 4 . 13 mL 、 12 . 4 mmol ) 中の 3 M メチル臭化マグネシウムをアルゴン雰囲気下 - 78 で滴下して添加した。反応混合物を室温になるまで放置し、4 時間攪拌し、次に温度制御下で 2 mL の MeOH で緩慢に希釈した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を順相クロマトグラフィー ( 方法 2 a ) によって精製して、表題化合物を得た。( UPLC - MS ) t<sub>R</sub> 0 . 22 分間 ; ESI - MS 142 [ M + H ]<sup>+</sup> は、イオン化条件下における BOC 基の損失を示す。

## 【 0 3 2 6 】

実施例 8 4 : 2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド

40

## 【 化 1 0 5 】



表題化合物は、1 - ( 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオ

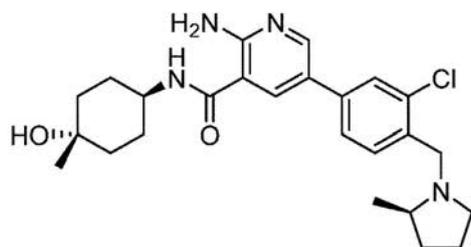
50

キサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)プロピル)ピペリジンの代わりに3 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - (4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)フェニル)ニコチンアミド(実施例43)と類似様式で調製した。1H NMR(400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 1.52分間; APC I - MS 409 [M + H]<sup>+</sup>。

【0327】

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

【化106】



表題化合物は、(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 4, 8 - ジオン(中間体46a)の代わりに(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 4, 8 - ジオン(中間体85a)を使用したこと以外は、2 - アミノ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例46)と類似様式で調製した。(UPLC - MS) t<sub>R</sub> 0.79分間; ESI - MS 457 / 459 [M + H]<sup>+</sup>。

【0328】

中間体85a: (R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 4, 8 - ジオン

表題化合物は、2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 4, 8 - ジオキソ - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)の代わりに2 - クロロ - 4 - (6 - メチル - 4, 8 - ジオキソ - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 2 - イル)ベンズアルデヒド(中間体85b)を使用したこと以外は、(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン - 4, 8 - ジオン(中間体46a)と類似様式で調製した。ESI - MS 365 / 367 [M + H]<sup>+</sup>。

【0329】

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

表題化合物は、(3 - フルオロ - 4 - ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(3 - クロロ - 4 - ホルミルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2 - フルオロ - 4 - (6

10

20

30

40

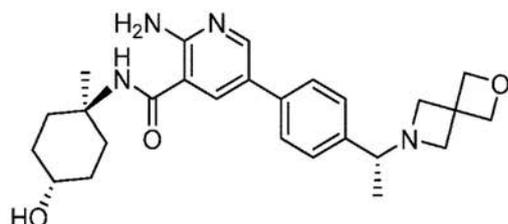
50

-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 591 [2M+H]<sup>+</sup>。

【0330】

実施例86:5-(4-(R)-1-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)フェニル)-2-アミノ-N-((1r,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化107】



10

ジオキサン(3mL)中の2-アミノ-5-プロモ-N-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(中間体86a、100mg、0.152mmol)の溶液に、(R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体86b、100mg、0.152mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(5.57mg、7.62μmol)、および2N水性NaOH(0.152mL、0.305mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応混合物を80度で2時間攪拌し、次にEtOAcおよび水で希釈した。EtOAcで2回の抽出後、合わせた有機層をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液および鹼水でそれぞれ洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上での乾燥、濾過、および減圧下濃縮後、粗生成物を順相クロマトグラフィー(方法2b)によって精製して、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sub>R</sub> 0.52分間; ESI-MS 451 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

【0331】

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

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

40

【0332】

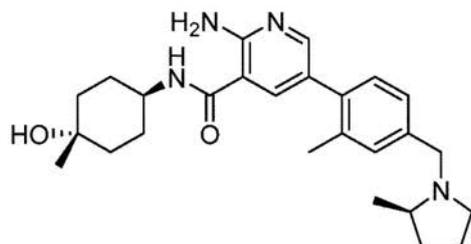
中間体86b:(R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

表題化合物は、1-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8b)の代わりに(R)-6-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(中間体3b)を使用したこと以外は、1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン(中間体8a)と類似様式で調

50

製した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.70分間;ESI-MS 330[M+H]<sup>+</sup>.  
【0333】

実施例87:2-アミノ-N-( (1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-(2-メチル-4-( (R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)ニコチンアミド  
【化108】



10

表題化合物は、(R)-2-(3-フルオロ-4-( (2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-4,8-ジオン(中間体46a)の代わりに(R)-6-メチル-2-(2-メチル-4-( (2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-4,8-ジオン(中間体87a)を使用したこと以外は、2-アミノ-5-(3-フルオロ-4-( (R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-N-( (1r,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド(実施例46)と類似様式で調製した。(UPLC-MS)  $t_R$  0.65分間;ESI-MS 437[M+H]<sup>+</sup>.  
【0334】

20

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

表題化合物は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)の代わりに3-メチル-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体87b)を使用したこと以外は、(R)-2-(3-フルオロ-4-( (2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-4,8-ジオン(中間体46a)と類似様式で調製した。ESI-MS 345[M+H]<sup>+</sup>.  
【0335】

30

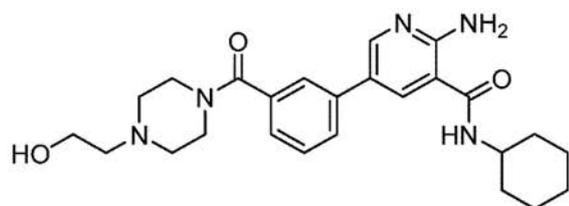
中間体87b:3-メチル-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド

表題化合物は、(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸の代わりに(4-ホルミル-2-メチルフェニル)ボロン酸を使用したこと以外は、2-フルオロ-4-(6-メチル-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザポロカン-2-イル)ベンズアルデヒド(中間体46b)と類似様式で調製した。ESI-MS 568[2M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.  
【0336】

40

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

## 【化 1 0 9】



表題化合物は、1 - ( 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) ピペリジンの代わりに 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニルボロン酸を使用したこと以外は、2 - アミノ - N - シクロヘキシル - 5 - ( 4 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) フェニル ) ニコチンアミド ( 実施例 4 3 ) と類似様式で調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d 6 ) 8 . 4 4 ( s , 1 H ) , 8 . 3 8 ( d , 1 H ) , 8 . 1 7 ( s , 1 H ) , 7 . 7 7 ( d , 1 H ) , 7 . 6 8 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( t , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d , 1 H ) , 7 . 1 9 ( s , 2 H ) , 4 . 4 4 ( t , 1 H ) , 3 . 8 5 - 3 . 7 0 ( m , 1 H ) , 3 . 7 0 - 3 . 5 8 ( m , 2 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 4 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 3 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 0 - 2 . 3 2 ( m , 6 H ) , 1 . 9 0 - 1 . 8 0 ( m , 2 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 7 0 ( m , 2 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 2 9 ( m , 4 H ) , 1 . 2 8 - 1 . 0 5 ( m , 1 H ) . ( HPLC - MS ) t<sub>R</sub> 1 . 3 1 分間 ; APCI - MS 4 5 2 [ M + H ]<sup>+</sup> .

## 【 0 3 3 7 】

実施例 8 9 実施例 3 4 の化合物の塩、非晶質形態および結晶多形および多形体 :

A ) 遊離形態修飾 H<sub>A</sub> : 8 0 0 g の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキササン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド遊離形態を 3 リットルのアセトンに溶解した。得られた溶液を 5 0 で攪拌し、2 リットルの水を徐々に添加した。混合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌し、次に 4 リットルの水を徐々に添加した。混合物を 5 0 で 2 時間攪拌し、2 時間かけて 2 2 に冷却した。固体を吸引濾過によって分離し、1 リットルの 1 : 2 のアセトン : 水で 2 回洗浄し、真空なしで 4 5 で 2 4 時間乾燥させた。約 6 6 0 g の 2 - アミノ - N - ( 4 - ヒドロキシピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 1 - イル ) - 5 - ( 4 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキササン - 1 - イル ) フェニル ) ニコチンアミド遊離形態修飾 H<sub>A</sub> を白色固体として得た。遊離形態修飾 H<sub>A</sub> は一水和物である。

## 【 0 3 3 8 】

図 3 は、遊離形態修飾 H<sub>A</sub> の XRPD ダイアグラムを示す。

## 【 0 3 3 9 】

以下の表 A において、対応するピークおよびそれらの 2 値 ( 「角度」 ) をそれらの相對強度と共に詳細に示す ( 全ての 2 値は ± 0 . 2 である ) :

## 【 0 3 4 0 】

10

20

30

40

## 【表 1】

表 A:

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

10

20

## 【0341】

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

30

## 【0342】

図 5 は、遊離形態修飾 H<sub>A</sub> の熱重量分析 (TGA) ダイアグラムを示す。

## 【0343】

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

## 【0344】

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

40

## 【0345】

B) 遊離形態修飾 A：0.5 g の 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド遊離形態修飾 H<sub>A</sub> を 3.5 ml のアセトンに添加した。混合物を 40 で 1 時間攪拌し、22 に冷却した。固体を濾過し、40 で 12 時間乾燥させた。約 0.4 g の遊離体形態修飾 A を白色固体として得た。

## 【0346】

50

図 7 は、遊離形態修飾 A の X R P D ダイアグラムを示す。

【 0 3 4 7 】

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

【 0 3 4 8 】

【 表 2 】

表 B:

	相対強度	
16.2	100.0%	10
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%	20
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%	30
28.1	9.1%	
10.2	8.9%	

【 0 3 4 9 】

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

【 0 3 5 0 】

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

【 0 3 5 1 】

図 10 は、遊離形態修飾 A の FT - IR ダイアグラムである。見られたピークは次の通り：波数（ $\text{cm}^{-1}$  単位）：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 = 強力、m = 中度、w = 弱い）

【 0 3 5 2 】

C) 遊離形態無水物：100 mg 2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシピシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) - 5 - (4 - ((1R, 5S) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) フェニル) ニコチンアミド遊離形態修飾 H<sub>A</sub> を N<sub>2</sub> 雰囲気にて 25℃ で 6 時間曝露した。得られた固体を N<sub>2</sub> 保護で XRPD で特性決定した。固体は、2 - アミノ - N - (4 - ヒドロキシピ

40

50

シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミドの遊離形態無水物である。

【0353】

図18は、この無水物形態のXRPDダイアグラムを示す。

【0354】

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

10

【0355】

図19は、三水和物形態のXRPDダイアグラムを示す。

【0356】

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

20

30

【0357】

図11は、フマル酸塩修飾H<sub>A</sub>のXRPDダイアグラムを示す。

【0358】

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

【0359】

## 【表 3】

表 C:

角度	相対強度	
15.6	100.0%	
18.0	91.6%	
14.2	89.4%	
16.2	65.0%	
7.0	65.1%	10
25.1	55.9%	
19.2	56.0%	
14.7	38.6%	
18.2	37.3%	
14.9	33.9%	
22.2	31.4%	
18.7	30.5%	
19.4	29.4%	
20.2	28.5%	20
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%	

30

## 【0360】

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

## 【0361】

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

## 【0362】

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

40

## 【0363】

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

## 【0364】

図16は、フマル酸塩修飾H<sub>A</sub>の40におけるDVSダイアグラムを示す。これから、フマル酸塩修飾H<sub>A</sub>が、40で少なくとも10%~90%RHで物理的に安定である

50

ことが推定され得る。

【0365】

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

【0366】

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

10

【0367】

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

20

【0368】

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

30

40

【0369】

図17は、リン酸塩のXRPDダイアグラムを示す。

【0370】

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

【0371】

## 【表 4】

表 D:

角度	相対強度	
21.7	100.0%	
20.7	84.7%	
16.2	78.4%	
22.7	69.9%	
11.9	69.5%	10
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%	20
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%	30
29.6	13.1%	
7.4	9.8%	

## 【0372】

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

## 【0373】

【表 5】

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

10

20

(LOQ = 定量限界)

FaSSIF = 絶食状態疑似腸液

FeSSIF = 給餌状態疑似腸液

SGF = 人工胃液

30

【 0 3 7 4 】

## 【表 6】

## FeSSIF

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

10

## 【0375】

## 【表 7】

## FaSSIF

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

20

30

## 【0376】

## 【表 8】

## FaSSIF 緩衝液調製物

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

40

## 【0377】

【表 9】

## SGF

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

10

## 【0378】

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

## 【0379】

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

## 【0380】

前述の実施例で言及した場合、XRPD、TGA、DSC、FT-IR、およびDVSデータは、以下の方法を用いて得られている：

20

## 【0381】

a) TGA法

装置：TA Discovery, TA Discovery, New Castle, DE, USA

温度範囲：30 ~ 300

走査速度：10 /分

窒素流速：20 mL /分

サンプル質量：約 2 ~ 10 mg

## 【0382】

b) DSC法

装置：TA Discovery

温度範囲：30 ~ 250 または 300

走査速度：10 /分

窒素流速：50 mL /分

サンプル質量：約 2 mg

30

## 【0383】

c) XRPD法：全てのXRPDダイアグラムは反射モードで得た。

## 【0384】

(i) XRPD法1 (図3、11、17)

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

40

検出器：LYNXEYE (1Dモード)、開放角：1.996°

照射：CuK (0.15406 nm)

モノクロメーター：ニッケルフィルター

X線発生装置電力：40 kV、40 mA

ステップサイズ：分解能 0.041 度

走査範囲：2° ~ 45° (2 値)

走査時間：36 分間

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

50

## 【0385】

(ii) XRPD法2 (図7)

装置: Bruker D8 Advance

検出器: LYNXEYE (1Dモード)、開放角: 1.996°

照射: CuK (0.15406 nm)

モノクロメーター: ニッケルフィルター

X線発生装置電力: 40 kV、40 mA

ステップサイズ: 分解能 0.041度

走査範囲: 2° ~ 45° (2値)

走査時間: 330秒間

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

## 【0386】

XRPD法3 (図18、19)

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

検出器: VANTEC-1 (1D検出器)

照射: CuK (0.15406 nm)

モノクロメーター: ニッケルフィルター

X線発生装置電力: 40 kV、40 mA

ステップサイズ、分解能 0.0165度

走査範囲: 2° ~ 45° (2値)

走査時間: 17分間

スリット; 分岐スリット: V12、飛散防止スリット: 10.0 mm、検出スリット: 17.43 mm、

一次ソーラスリット: 2.5°、二次ソーラスリット: 2.5°

## 【0387】

d) DVS

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

サンプル質量: 約 10 mg

温度: 25

dm/dt: 0.002% / 分

## 【0388】

e) FT-IR

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

## 【0389】

生化学的アッセイ (実施例90および91)

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

## 【0390】

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

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

## 【0391】

10

20

30

40

50

アッセイは、384ウェルの低容量マイクロタイターアッセイプレート内で、6  $\mu$ lの最終反応容積で実施した。用量応答曲線は、10 nMの各キナーゼを、50 mM HEPES pH 7.5、0.02% ツイーン20、0.02% BSA、1 mM DTT、10  $\mu$ M Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、10 mM ss-グリセロールリン酸、1 mM MgCl<sub>2</sub>、12 mM MnCl<sub>2</sub>、および15  $\mu$ M ATP中において、DMSOで希釈された化合物の存在下または非存在下、32°Cで60分間インキュベートすることによって作成した。生成されたADPの量は、キナーゼ活性の尺度であり、ADP-Glo (商標)キナーゼアッセイ (Promega) を用いて、製造者の指示に従って定量する。3  $\mu$ lのADP-Glo (商標) 試薬を添加し、32°Cで60分間インキュベートすることによって、ADPをATPに変換する。引き続き、6  $\mu$ lのルシフェラーゼアッセイ試薬 (キナーゼ検出緩衝液 + キナーゼ検出基質 (Promega)) を加え、32°Cで60分間さらにインキュベートすることによって、ATPを生物発光シグナルに変換する。ルミネセンスの測定のために、0.1秒の測定間隔時間で、PHERAstar (商標) Multilabel Readerを使用した (230 nm ~ 750 nmの波長範囲におけるルミネセンス測定のための光学モジュール)。ルミネセンスシグナルは、キナーゼ活性と正の相関がある。

10

【0392】

比活性は下の表に示される。

【0393】

【表10】

20

実施例	ALK2 ADPGlo IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ]	ALK3 ADPGlo IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ]	2	0.012	1.767
1	0.005	0.310	3	0.012	1.050
			4	0.005	0.830

【0394】

【表 1 1】

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

10

20

30

40

【 0 3 9 5 】

【表 1 2】

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

10

20

## 【0396】

実施例 91：生化学的ペプチドリソ酸化アッセイを用いた生体外酵素阻害 - 「Caliper アッセイ」

野生型 ALK2 (aa172 - 499)、ALK2FOP 変異体 (aa172 - 499 R206H)、ALK1 (aa166 - 493)、ALK5 (aa162 - 503)、および ALK6 (aa168 - 495) について、基質ペプチドのリソ酸化を測定するキナーゼ選択性パネルを設定した。記載されるアッセイで用いられる技術は、電界における基質および生成物の分離および定量化に基づく。キナーゼ反応の過程で、ペプチド基質はキナーゼによってリソ酸化される。リソ酸残基の移動はまた、2つの追加的な負電荷の導入を引き起こし、ひいては非リソ酸化型ペプチドと比較して、ホスホペプチドの正味電荷の変化を引き起こす。この電荷の相違のために、リソ酸化および非リソ酸化ペプチドは、電界中で異なる速度で移動する。

30

## 【0397】

適用される方法では、この分離は、12個のサンプルを同時に分析する複雑な毛管システムを含むチップ内で起こる(「12-sipper chip」, Caliper Technologies Corp., Mountain View, USA)。毛管系におけるペプチドの検出および定量化を可能にするために、ペプチドは蛍光標識(フルオレセイン)を保有する。この標識によって、装置のレーザーおよび検出システム(LC3000, Caliper Life Sciences)を通じて、蛍光強度によってペプチドを定量化し得る。

40

## 【0398】

アッセイは、384ウェルの低容量マイクロタイターアッセイプレート内で、9 $\mu$ lの最終反応容積で実施した。用量応答曲線は、10nMの各キナーゼを2 $\mu$ mの蛍光標識基質ペプチド 5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-amid (DMSO中の10mM原液)と共に、50mM Hepes pH7.5、0.02% ツイーン20、0.02% BSA、1mM DTT、10 $\mu$ m Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、10mM ss-グリセロールリン酸、1mM MgCl<sub>2</sub>、12mM MnCl<sub>2</sub> (ALK1およびALK6 7mM)、および15 $\mu$ m ATP中において、DMSOで希釈された化合物の存在下または非存在下、30で60分間インキュベートすることによって作成した。

50

## 【0399】

キナーゼ反応は、15  $\mu$ lのSTOP緩衝液(100mM HEPES pH7.5, 5% DMSO、0.1% Caliperコーティング試薬、10mM EDTA、および0.015% Brij 35を添加することによって停止させた。

## 【0400】

キナーゼ反応を停止させたプレートは、読み取りのために、Caliper LC3000ワークステーション(Caliper Technologies Corp. Mountain View USA)に移した。リン酸化ペプチドの相対量  $r$  は、基質ピークの高さ  $s$  および生成物ピーク  $p$  を用いて計算した： $r = p / (p + s)$ 。比活性は下の表に示される。

10

## 【0401】

## 【表13】

実施例	ALK2 EPK (IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ])	ALK2 FOP EPK (IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ])	ALK1 EPK (IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ])	ALK5 EPK (IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ])	ALK6 EPK (IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ])
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

20

30

40

## 【0402】

【表 1 4】

16	0.015	0.018	0.240	9.900	5.000
17	0.014	0.014	0.110	1.600	2.400
18	0.015	0.025	0.200	2.700	2.100
19	0.018	0.014	0.105	1.850	2.250
20	0.017	0.011	0.130	3.800	3.950
21	0.019	0.010	0.055	0.900	1.000
22	0.016	0.014	0.250	2.500	3.200
23	0.018	0.019	0.250	2.700	2.400
24	0.016	0.021	0.543	6.800	7.300
25	0.018	0.011	0.130	1.400	3.000
26	0.018	0.024	0.230	4.300	2.500
27	0.018	0.014	0.135	1.300	1.600
28	0.018	0.017	0.250	9.400	3.300
29	0.020	0.039	0.280	4.000	4.000
30	0.022	0.014	0.210	4.000	2.800
31	0.020	0.017	0.230	3.500	4.500
32	0.020	0.027	0.743	3.200	3.300
33	0.020	0.014	0.220	1.800	2.000
34	0.023	0.021	0.323	6.280	3.300
35	0.021	0.018	0.283	5.725	4.500
36	0.023	0.024	0.295	10.000	7.200
37	0.027	0.008	0.100	1.100	1.700
38	0.028	0.007	0.160	1.500	2.600
39	0.024	0.019	0.190	1.600	2.000
40	0.029	0.049	0.410	3.900	2.850
41	0.023	0.027	0.310	6.700	6.900
42	0.029	0.036	0.540	4.767	4.100
43	0.025	0.026	0.765	3.500	11.050
44	0.024	0.025	0.170	3.200	2.000
45	0.025	0.027	0.750	2.700	4.800

10

20

30

40

【表 1 5】

46	0.025	0.029	1.200	10.000	10.000
47	0.025	0.027	0.290	4.700	3.500
48	0.034	0.011	0.120	5.300	4.400
49	0.027	0.033	0.590	3.400	8.800
50	0.037	0.014	0.500	6.400	5.100
51	0.031	0.018	0.120	1.400	1.700
52	0.031	0.056	0.970	8.600	20.200
53	0.032	0.020	0.190	2.000	2.500
54	0.033	0.018	0.140	5.300	3.500
55	0.030	0.033	0.627	5.033	2.900
56	0.030	0.038	0.930	5.800	10.000
57	0.035	0.051	0.485	4.400	3.200
58	0.032	0.032	0.663	7.550	8.400
59	0.033	0.038	0.770	9.100	7.700
60	0.042	0.019	0.170	6.300	6.300
61	0.035	0.046	0.940	7.200	20.200
62	0.036	0.043	0.840	8.800	10.000
63	0.057	0.140	0.940	6.700	3.500
64	0.063	0.160	1.000	7.500	3.800
65	0.044	0.034	0.580	1.700	10.000
66	0.056	0.026	0.190	10.000	6.200
67	0.050	0.034	0.180	10.000	8.700
68	0.049	0.067	2.500	10.000	10.000
69	0.052	0.042	1.100	5.200	9.000
70	0.068	0.037	0.305	9.400	8.750
71	0.065	0.032	0.490	3.000	5.800
72	0.061	0.068	2.950	10.000	10.000
73	0.061	0.091	0.640	6.900	4.000
74	0.070	0.092	2.500	10.000	10.000
75	0.140	0.018	0.210	4.600	7.700

10

20

30

40

【表 16】

76	0.079	0.055	0.370	9.400	8.400
77	0.080	0.059	0.320	10.000	8.600
78	0.109	0.043	0.310	7.800	10.000
79	0.087	0.053	0.890	4.100	10.000
80	0.087	0.087	0.680	6.600	4.600
81	0.110	0.150	3.000	10.000	10.000
82	0.117	0.091	1.600	10.000	10.000
83	0.145	0.180	5.600	10.000	10.000
84	0.350	1.800	20.200	20.200	20.200
85	0.170	0.210	9.800	10.000	10.000
86	0.205	0.190	2.300	10.000	10.000
87	0.630	0.900	10.000	10.000	10.000
88	0.810	0.950	20.200	20.200	20.200

10

20

## 【0405】

実施例 92：BMPシグナル伝達レポーター遺伝子アッセイ

ルシフェラーゼレポーター遺伝子に融合した Id1 プロモーターに由来する BMP 応答要素 (BRE) からなるレポータープラスミドで安定して形質移入されたヒト肝臓肝細胞がん細胞株 (HuH7) を、レンチウイルス形質導入により作製した。

## 【0406】

細胞は、DMEM (GIBCO #41965 高グルコース添加 L-グルタミン)、10% FCS (Amimed #2-01F10-I)、1% Pen/Strp (Amimed #4-01F00)、および 5 ug/ml Blastidicin (InvivoGen #ant-bl-1) 中で、37、5% CO<sub>2</sub> で維持した。アッセイは、滅菌蓋で 384 ウェル平底ポリスチレンマイクロタイタープレート (細胞培養処理) で行った。アッセイの 16 時間前に、プラストサイジンおよび FCS を含まない培地中で、培地交換により細胞を飢餓状態にした。アッセイに先立って、トリプシン/EDTA を用いて細胞をストックフラスコから剥離し、計数した。プラストサイジンおよび FCS を含まない、同一培地中の細胞懸濁液を調製した。DMSO (最終 DMSO 濃度 0.5%) 中の各化合物の連続希釈を既に含有するプレートの各ウェルに、全容積 40 ul 中 2 × 10<sup>4</sup> 個の細胞を添加した。細胞および化合物を、100 ng/ml の最終濃度で 5 μl / ウェルの組換え BMP6 (R&D Systems #507-BP/CF) で刺激する前に、37、5% CO<sub>2</sub> で 1 時間インキュベートする。ルシフェラーゼレベルを測定する前に、アッセイプレートを 37、5% CO<sub>2</sub> でさらに 5 時間インキュベートする。

30

40

## 【0407】

発現したルシフェラーゼの量を、Steady-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイシステム (Promega #E2520) を用いて定量する。各ウェルに 5 μl の Steady-Glo (登録商標) 試薬を添加し、PHERAstar (登録商標) Multilabel Reader (230 nm ~ 750 nm の波長範囲におけるルミネセンス測定のための光学的モジュール) でルミネセンスを 1 秒 / ウェルで測定する前に、プレートを激しく振盪することによって混合した。

50

【 0 4 0 8 】

本発明の化合物のさらなる比活性は、以下の表に記載される。

【 0 4 0 9 】

【 表 1 7 】

実施例	MSD BMP RGA IC <sub>50</sub> [ $\mu$ モルL <sup>-1</sup> ]
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

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

【表 18】

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

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

10

20

30

40

50

## 【0411】

実施例93：小児FOP（進行性骨化性線維異形成症）マウスモデルにおける生体内効力マウスにおけるBMP I型受容体Alk2 R206H変異体を引き起こすFOPの遍在性ヘテロ接合性発現は、周産期致死性をもたらす（Chakkalakal et al., 2012）。

## 【0412】

FOPの前臨床マウスモデルとしての若年生物におけるAlk2（R206H）の出生後の役割を研究するためには、変異アレルの発現をCre-リコンビナーゼ依存性にする変異エクソン上流の挿入されたfloxed停止カセットを有する、誘導性Alk2（R206H）変異マウス（Prof. D. Goldhamer, UConn, ASBMR abstract, 2013）が必要である。それらはRosa26-CreERT2マウスと交配され、時間的および空間的に定義されたAlk2（R206H）のヘテロ接合性発現を可能にした。

## 【0413】

ここでは、遍在性誘導性Alk2（R206H）ヘテロ接合マウスを、タモキシフェン（tam）誘導性CreER-loxP技術と共に使用した。Alk2（R206H）発現の成功裏の誘導は、1週齢オスおよびメスAlk2（R206H）；Rosa26-CreERT2マウスへのタモキシフェン投与に続いて達成される。

## 【0414】

FOPのフレアアップは、カルジオトキシン（CTX）の局所筋肉内（im.）注射に

よる深部筋肉損傷と、Alk2 (R206H) 依存性局所FOPフレアアップを生じさせるアデノウイルスの同時筋肉内注射とを通じて、誘発される。CTXは、原形質膜中のCa/Mg-ATPアーゼの阻害および筋小胞体からのカルシウム放出の誘導を通じて、骨格筋における損傷を誘発する。

#### 【0415】

実験開始時およびそれ以降毎日、1週齢のオスおよびメスAlk2 (R206H) ; Rosa26-CreERT2の体重を測定した。全ての仔マウスは、1週齢で開始して1日1回、10日間にわたり、20mg/kgのタモキシフェン(タモキシフェン非含有ベース(Sigma T5648)、10%エタノール無水物+90%ヒマワリ油(Sigma S5007)に8mg/mlで溶解した)を皮下(sc.)処置した。

10

#### 【0416】

タモキシフェン注射の3日目に、全ての仔マウスは、いかなる血管内にも注射しないように、また針が骨に触れないように留意して、右後肢の腓腹筋内への100μlのアデノウイルス+カルジオトキシン(CTX)の単回筋肉内注射により、局所的な筋肉傷害を受けた。この目的を達成するために、90μlのアデノウイルス(Ad-GFP-2A-iCre、カタログ番号1772、Vector Biolabs; 力価:  $1 \times 10^{10}$  PFU(プラーク形成単位)/mL)を10μlの100μmカルジオトキシン原液(カルジオトキシン、カタログ番号L8102, Latoxanまたはカルジオトキシン、カタログ番号C9759, Sigmaから滅菌生理食塩水を使用して調製された)と混合した。動物を低用量のイソフルラン吸入により麻酔して右後肢を剪毛し、インスリン注射器を用いて緩慢に注意深く行われる筋肉注射の前に、皮膚をbetasepticで消毒した。

20

#### 【0417】

Alk2 (R206H)ヘテロ接合マウスの治療的1日2回の経口処置を筋肉損傷の3日後に開始し、2、5、10、および25mg/kgの化合物A(実施例34の化合物=2-アミノ-N-(4-ヒドロキシピピクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-(4-(1R,5S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-アザピピクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)フェニル)ニコチンアミド)または対応ビヒクルを6週間投与した。全てのマウスにおいて、Ad/CTX適用の2週間後に開始する、全身および後肢のX線撮影(Faxitron装置)および生体内マイクロコンピュータ断層撮影(μCT)画像によって、異所性骨化を隔週評価した。

30

#### 【0418】

剖検時に、生体外マイクロCT画像化のために右後肢を収集して、HOの全範囲を判定した。附着した筋肉を有する右後肢全体を可能な限り迅速に解剖し、4の70%エタノールに移した。24時間後、Scanco MedicalからのμCT40装置を用いた高分解能μCT画像化のために、サンプルを新鮮な70%エタノールに移した(ボクセルサイズ: 16μm、積分時間: 250ms、中解像度、55E(kVp)、145μA、モード: コーンビーム連続回転、閾値275、ガウスフィルター: シグマ0.7、サポート1)。後肢の異所性骨の総骨量(mm<sup>3</sup>)を判定した。結果は図1に示される。図は、化合物A(実施例34の化合物)が、生体外の右後肢の骨量を抑制することを示す。

40

#### 【0419】

プロセス開始後の異所性骨化進行に対する化合物A(実施例34の化合物)の効果を調べるために、Alk2 (R206H)ヘテロ接合マウスに100μlアデノウイルス+カルジオトキシン(CTX)を同様に注射し、異所性骨を2.5週間発達させた。2週間後にHO形成が確認されたら、HO存在、遺伝的背景、および性別に基づいて、仔マウスを無作為化した。処置は、ビヒクルまたは10mg/kgの1日2回の化合物Aによる損傷の2.5週間後に開始し、6週間継続した。全てのマウスにおいて、Ad/CTX適用の2週間後に開始する、全身および後肢のX線撮影(Faxitron装置)および生体内マイクロコンピュータ断層撮影(μCT)画像により、異所性骨化を隔週評価した。

#### 【0420】

50

剖検時に、生体外マイクロCT画像化のために右後肢を収集して、HOの全範囲を判定した。付着した筋肉を有する右後肢全体を可能な限り迅速に解剖し、4の70%エタノールに移した。24時間後、Scanco Medicalからの $\mu$ CT40装置を用いた高分解能 $\mu$ CT画像化のために、サンプルを新鮮な70%エタノールに移した(ボクセルサイズ:  $16\ \mu\text{m}$ 、積分時間:  $250\ \text{ms}$ 、中解像度、 $55\ \text{E}(\text{kVp})$ 、 $145\ \mu\text{A}$ 、モード: コーンビーム連続回転、閾値275、ガウスフィルター: シグマ0.7、サポート1)。後肢の異所性骨の総骨量( $\text{mm}^3$ )を判定した。結果は図2に示される。結果は、化合物A(実施例34の化合物)が、生体外の右後肢の骨量の進行を予防することを示す。

#### 【0421】

図1および図2に示される結果は、本発明の化合物(化合物A)が、筋肉損傷後早期に投与された場合、異所性骨化を抑制し、異所性骨化が既に始まった後に投与された場合、ALK2(R206H)仔マウスにおける異所性骨化のさらなる進行を予防することを示す。

#### 【0422】

実施例94: ラットにおけるアキレス中点腱切離誘発性異所性骨化

本発明の化合物が、軟部組織の外傷誘発性異所性骨化(HO)を予防できるかどうかを試験するために、片側アキレス中点腱切離のラットモデルにおける治療有効性を用い得る(Rooney et al., Matrix 12: 274-281, 1992)。この目的を達成するために、イソフルラン吸入麻酔下で、滅菌したメス(刃番号11)を用いて8週齢メスウィスター系ラット(体重190~265g)の左アキレス腱を完全に切開し、 $0.03\ \text{mg/kg}$ のブプレノルフィン $48$ 時間にわたり皮下に $10\sim12$ 時間毎に適用する鎮痛治療がそれに伴う。本発明の化合物( $10\ \text{mg/kg q.d.}$ )またはビヒクル(カルボキシメチルセルロースナトリウム: 水: ツイーン80、 $0.5:99:0.5$ )による予防的経口治療を、手術当日から開始して10週間与える( $n=1$ 群あたり $11\sim12$ 匹のラット)。ラットを手術後3~4日間個別に収容し、その後25で12時間: 12時間の明暗サイクルでケージあたり2匹の動物群で収容し、 $15.8\ \text{MJ/kg}$ のエネルギー含量で $18.2\%$ のタンパク質および $3.0\%$ の脂肪を含有する標準的な齧歯類飼料(3890、Provimi Kliba SA)を与え、食物および水を自由摂取させる。処置有効性は、手術後4および10週間目に、手術した遠位下肢のX線写真を撮影する(Faxitron LX-60システム)ことによって、縦断的に評価される。異所性骨量は、手術後6週目および9週目に、イソフルラン吸入麻酔下でのマイクロコンピュータ断層撮影(マイクロCT)(vivaCT40装置、Scanco Medical AG;  $17.5\ \mu\text{m}$ 分解能)によって生体内で定量化される。

10

20

30

【 図 1 】

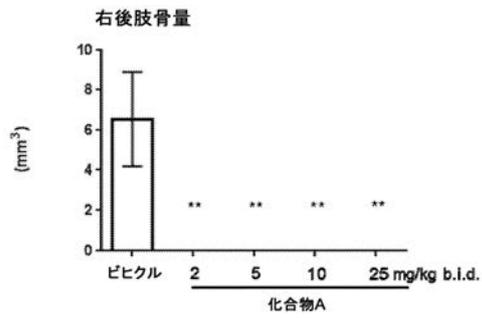


図 1

【 図 2 】

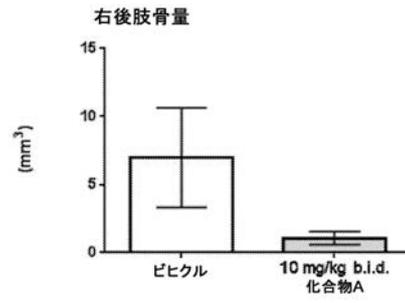


図 2

【 図 3 】

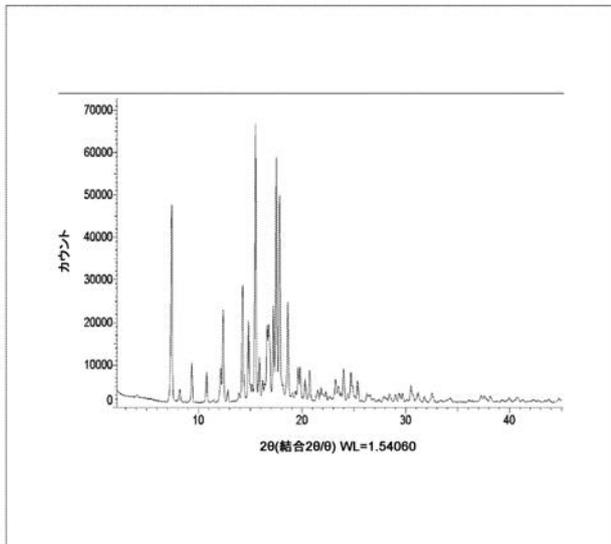


図 3

【 図 4 】

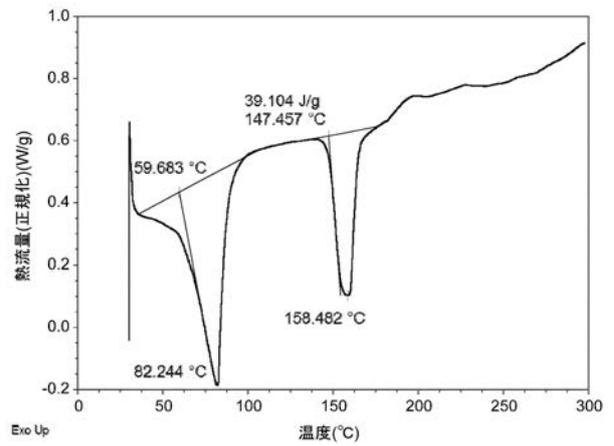


図 4

【 図 5 】

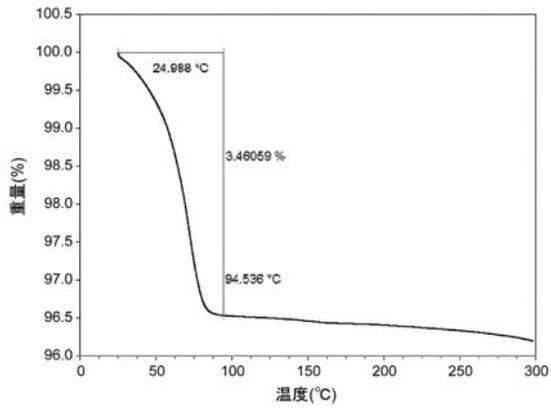


図 5

【 図 6 】

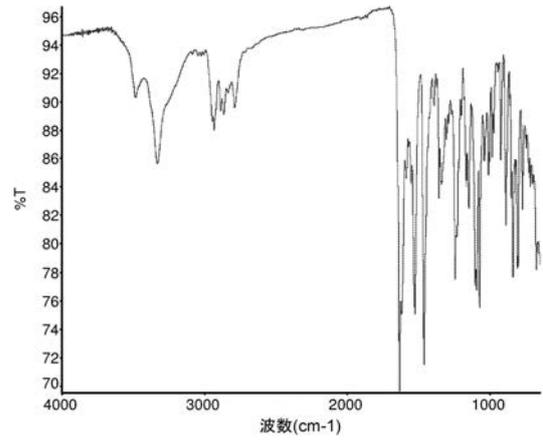


図 6

【 図 7 】

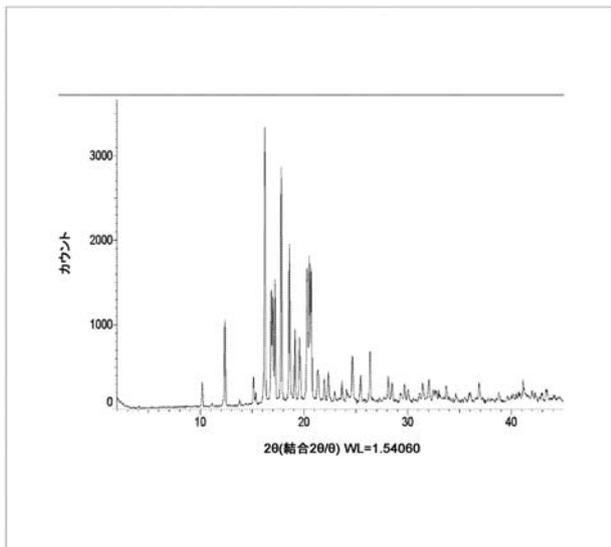


図 7

【 図 8 】

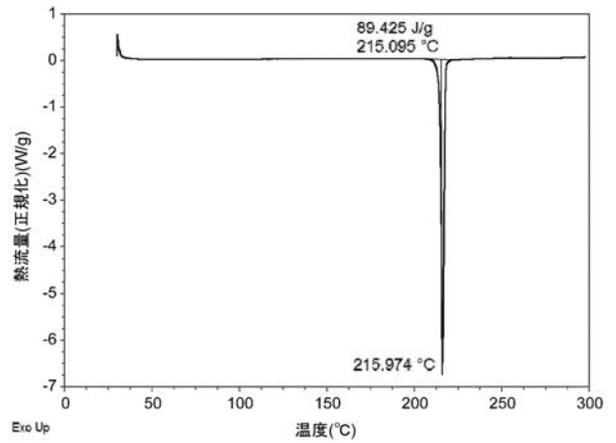


図 8

【 図 9 】

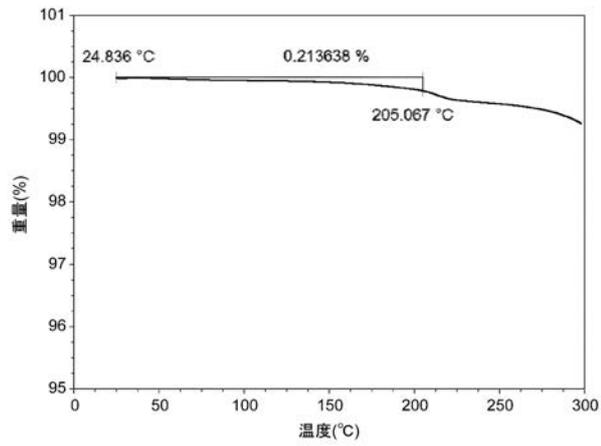


図9

【 図 1 0 】

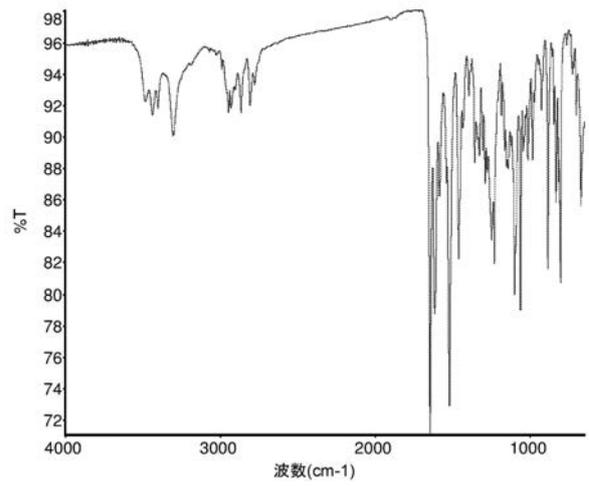


図10

【 図 1 1 】

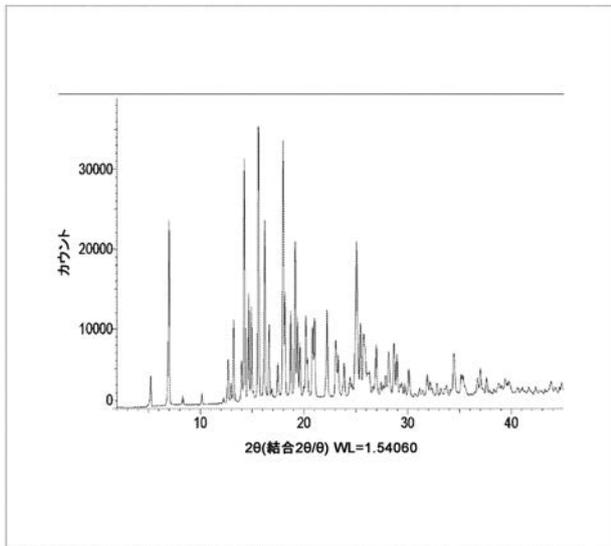


図11

【 図 1 2 】

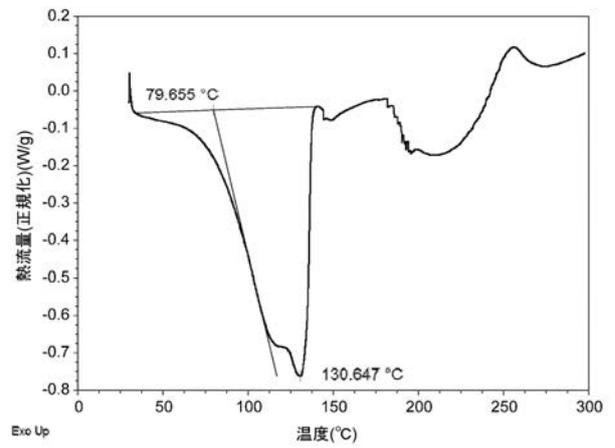


図12

【 図 1 3 】

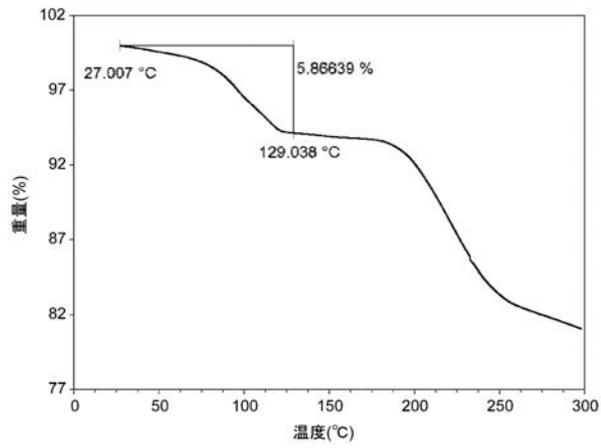


図13

【 図 1 4 】

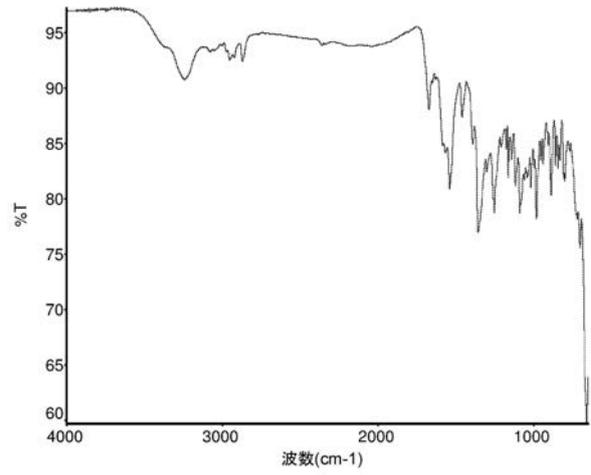


図14

【 図 1 5 】

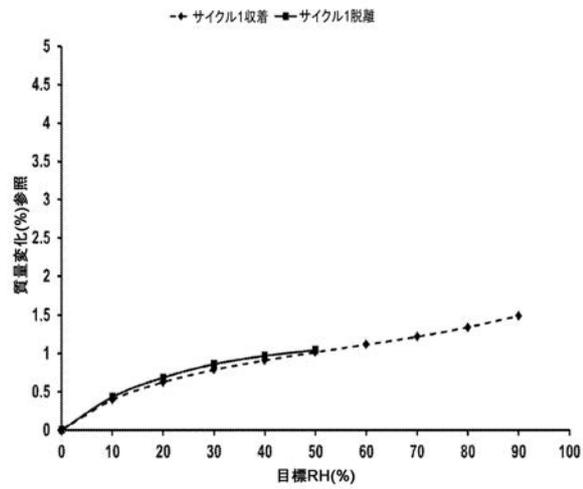


図15

【 図 1 6 】

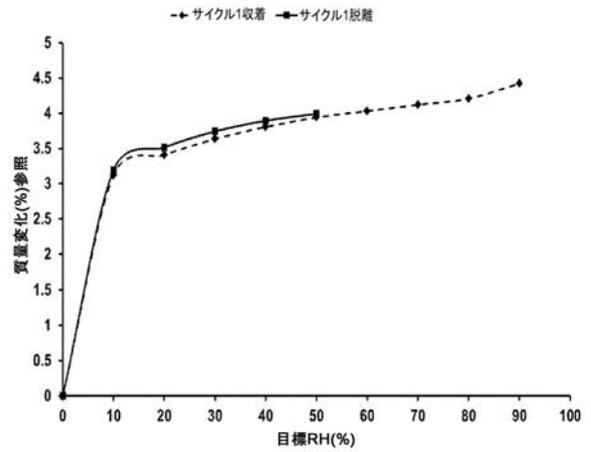


図16

【 図 1 7 】

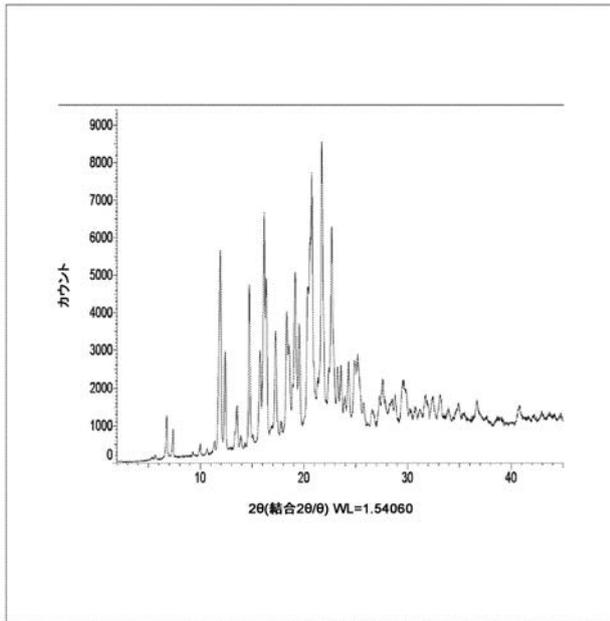


図 17

【 図 1 8 】

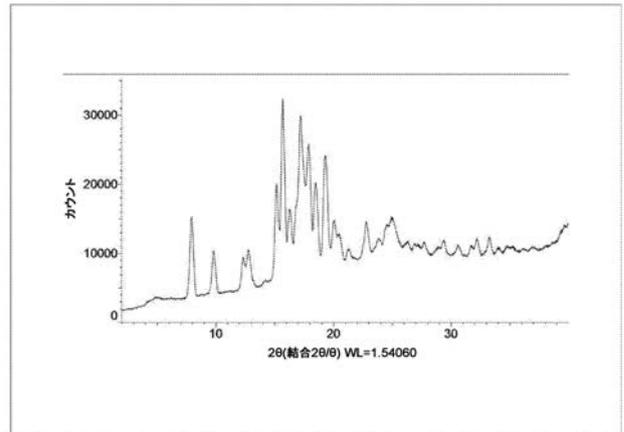


図 18

【 図 1 9 】

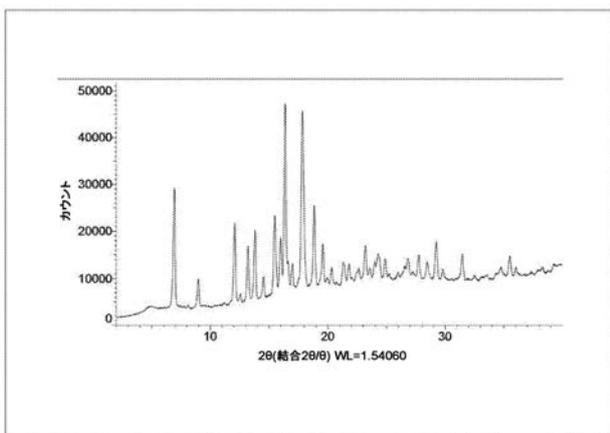


図 19

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CN2017/093385</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D 401/10(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 411/14(2006.01)i; C07D 413/00(2006.01)i; C07D 417/00(2006.01)i; C07D 419/00(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/-; C07D 405/-; C07D 409/-; C07D 411/-; C07D 413/-; C07D 417/-; C07D 419/-; A61K 31/-; A61P 19/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), +amino+, +pyridin+, +amide+, +phenyl+, +nicotin+, activin, receptor?, heterotopic, ossification, fibrodysplasia, ossifican?, progressiva, inhibit+, search according to the structure of formula (I) in claim 1		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014151871 A2 (TOLERO PHARMACEUTICALS INC) 25 September 2014 (2014-09-25) see the whole document, especially the abstract and the claims	1-11 and 14-16
A	WO 2014138088 A1 (THE BRIGHAM & WOMEN'S HOSPITAL, INC. ET AL.) 12 September 2014 (2014-09-12) see the whole document, especially the abstract and the claims	1-11 and 14-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>20 September 2017</b>		Date of mailing of the international search report <b>24 October 2017</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  <b>LIN,Lin</b>  Telephone No. (86-10)62086337

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/093385

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

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

1.  Claims Nos.: **12 and 13**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

[1] Claims 12 and 13 are directed to therapeutic methods practiced on human/animal body and do not comply with the requirement of PCT Rule 39.1. Because claim 16 relates to the corresponding pharmaceutical use, the international search report has not been established for claims 12 and 13.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2017/093385**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014151871	A2	25 September 2014	HK	1218917	A1	17 March 2017
				CN	105308033	A	03 February 2016
				CA	2905993	A1	25 September 2014
				WO	2014151871	A9	31 December 2014
				IL	241194	D0	30 November 2015
				RU	2015143542	A	19 April 2017
				MX	2015012062	A	05 May 2016
				JP	2016513661	A	16 May 2016
				AU	2014236820	A1	01 October 2015
				WO	2014151871	A3	04 December 2014
				EP	2970205	A2	20 January 2016
				KR	20160009017	A	25 January 2016
				US	2016214944	A1	28 July 2016
WO	2014138088	A1	12 September 2014	JP	2016510745	A	11 April 2016
				EP	2964651	A4	30 November 2016
				US	2016115167	A1	28 April 2016
				EP	2964651	A1	13 January 2016

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 リ, ジャリアン

中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス, チャンシュー, チャンシュー エコノミック ディベ  
ロップメント ゾーン, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード ナンバ  
ー 1 8, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー, カンパニー リミテッド

(72) 発明者 アリスタ, ルカ

スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, クリベック, ノバルティス インスティテュー  
ツ フォー バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72) 発明者 パブ, スリーハリ

インド国 5 0 0 0 3 2 ハイデラバード, マダブール, ライダーガム, オボジット イノルビッ  
ト モール, マイホーム アプフラ, フラット エー - 8 0 5

(72) 発明者 ビアン, ジャンウェイ

中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス, チャンシュー, チャンシュー エコノミック ディベ  
ロップメント ゾーン, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード ナンバ  
ー 1 8, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー, カンパニー リミテッド

(72) 発明者 クイ, カイ

中華人民共和国 2 1 5 5 3 7 ジアンス, チャンシュー, チャンシュー エコノミック ディベ  
ロップメント ゾーン, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード ナンバ  
ー 1 8, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー, カンパニー リミテッド

(72) 発明者 ディロン, マイケル パトリック

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州, サウス サン フランシスコ, ユタ アベニュー  
ー 2 8 0, スイート 2 5 0, イデアヤ バイオサイエンス

(72) 発明者 ラットマン, レーン

スイス国 4 1 0 4 オーバーヴィル, イム ツィーゲルガルテン 6

(72) 発明者 リャオ, エルブイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ブドン, チャンジャン ハイテク パーク, ジンケ  
ロード 4 2 1 8, シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド

(72) 発明者 リゾ, ディミトリオス

スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72) 発明者 ラモス, リタ

スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

- (72)発明者 スティーフル, ニコラス ヨハネス  
 スイス国 バーゼル 4002, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー  
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ウルリッヒ, トーマス  
 スイス国 バーゼル 4002, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー  
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ユッセルマン, ペギー  
 スイス国 バーゼル 4002, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー  
 バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ワン, シャオヤン  
 中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン, チャンジャン ハイテク パーク, ジンケ  
 ロード 4218, 베이ジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド
- (72)発明者 ウェイコール, リラダール マーリダー  
 中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン, チャンジャン ハイテク パーク, ジンケ  
 ロード 4218, シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド
- (72)発明者 ウェイラー, スヴェン  
 ドイツ国 79539 レラハ, テオドール ホイス - シュトラーセ 19
- (72)発明者 ツァン, ユボ  
 中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン, チャンジャン ハイテク パーク, ジンケ  
 ロード 4218, シャンハイ ノバルティス トレーディング リミテッド
- (72)発明者 チョウ, イツォン  
 中華人民共和国 215537 ジアンス, チャンシュー, チャンシュー エコノミック ディベ  
 ロップメント ゾーン, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード ナンバ  
 ー18, スーチョウ ノバルティス ファーマ テクノロジー, カンパニー リミテッド
- (72)発明者 チュ, ティンイン  
 中華人民共和国 201203 シャンハイ, チャンジャン ハイテク パーク, ボユン ロード  
 ナンバー 2, プ ルアン ビルディング, ルーム 402, チャイナ ノバルティス インス  
 ティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド
- F ターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC15 EE01 FF01 GG01 HH04  
 4C055 AA01 BA02 BA52 CA03 CA27 CA58 CB15 DA01  
 4C063 AA01 AA03 BB02 BB06 CC12 CC72 CC78 CC95 DD02 DD03  
 DD08  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 BC73 CB22 GA02 GA04 GA07  
 GA08 GA12 GA13 GA14 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA96 ZC20