

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7599411号
(P7599411)

(45)発行日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(24)登録日 令和6年12月5日(2024.12.5)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04	C S P
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14	
請求項の数 14 (全108頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-513958(P2021-513958)	(73)特許権者	391015708
(86)(22)出願日	令和1年9月12日(2019.9.12)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(65)公表番号	特表2022-500418(P2022-500418		パニー
	A)		BRISTOL-MYERS SQUI
(43)公表日	令和4年1月4日(2022.1.4)		BB COMPANY
(86)国際出願番号	PCT/US2019/050719		アメリカ合衆国08543ニュージャー
(87)国際公開番号	WO2020/056072		ジー州 プリンストン、ルート206ア
(87)国際公開日	令和2年3月19日(2020.3.19)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
審査請求日	令和4年8月26日(2022.8.26)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	62/730,602		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	平成30年9月13日(2018.9.13)	(74)代理人	100126778
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 品川 永敏
		(74)代理人	100162695
			弁理士 釜平 双美
		(74)代理人	100156155
		最終頁に続く	

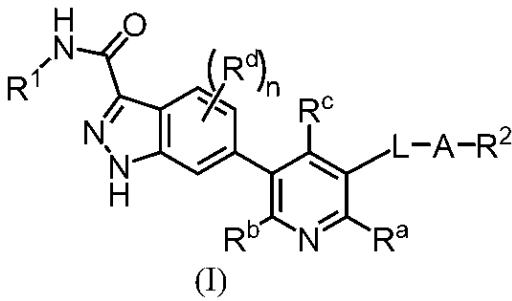
(54)【発明の名称】 受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤 (R I P K 1) としての1H-インダゾールカルボキサミド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R^aは、H、ハロ、C₁–4アルキル、C₁–4アルコキシ、C₁–4ジウテロアルキル、C₁–4ジウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはN(R^e)₂であり；
R^bは、H、ハロ、C₁–4アルキル、C₁–4アルコキシ、C₁–4ハロアルキル、C₁–4ハロアルコキシ、C₁–4ジウテロアルキル、C₁–4ジウテロアルコキシ、ハロ、またはN(R^e)₂であり；
R^cは、H、C₁–4アルキル、C₁–4ハロアルキル、C₁–4ジウテロアルキル、

またはハロであり；

R^d は独立して、H、ハロ、または C_{1-3} アルキルであり；

R^e はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ジユウテロアルキルであり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジユウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニル、 C_{0-3} アルキル-ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、N、S、およびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する、3~6員環であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環は独立して、=O、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジユウテロアルキル、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル、 $-N(R^{1e})_2$ 、フェニル、またはフェニル-O- C_{1-3} アルキルの0~2個で置換され；

R^{1e} はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ジユウテロアルキルであり；

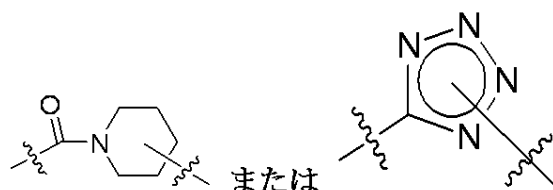
Lは、 $-C(O)NR^e-$ であり、ここで、NがAに結合し；

Aは、 A^1 または $-A^1-L^1-$ であり、ここで、 A^1 はLに結合しており、0~1個のOHで置換された C_{1-6} アルキル、0~1個のOHで置換された C_{1-6} ジユウテロアルキル、0~1個のOHで置換された C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジユウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-10} シクロアルキル- C_{0-3} -アルキル、 C_{0-3} -アルキル-フェニル、 C_{0-3} -アルキル-ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、N、S、およびOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する、3~6員環であり、ここで、シクロアルキル、フェニルおよびヘテロ環は、0~2個の R^8 で置換され；

L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^e$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^e-C(O)-$ 、 $-NR^e-C(O)O-$ 、 $-NR^e-C(O)NR^e-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NH-R^e-$ であり；

あるいは、 $-L-A-$ は、

【化2】



であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、またはN、S、およびOから選択される1~4個のヘテロ原子を有する、 C_{0-3} アルキル-3~6員ヘテロ環であり、ここで、アリール、シクロアルキル、またはヘテロ環基のいずれかは、0~3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} は、ハロ、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジユウテロアルキル、 C_{1-6} ジユウテロアルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、フェニル- C_{1-3} アルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジユウテロアルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ハロアルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-3} アルキル-、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル-、 C_{6-10} アリール-O-、フェニル- C_{1-4} アルキル- SO_2- 、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2- 、 C_{6-10} アリール-S-、 NR^6R^6CO- 、 $NHR^6-(CH_2)_n-$ 、 $R^5-C(O)-$ 、 $R^5-OC(O)-$ 、 $R^5-C(O)O-$ 、 $R^6-NH-C(O)O-$ 、 $R^7-OC(O)NH-$ 、 $R^6-NH-C(O)NR^6$ 、 R^7-SO_2- 、 R^5-SO_2NH- 、 R^5-NHSO_2- 、ヘテロ環、ヘテロ環-O-、またはヘテロ環- C_{0-6} アルキル-であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、

およびOから選択される1～2個のヘテロ原子を有する、4～6員環であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3個の R^{2b} で置換され；

R^{2b} はそれぞれの事象において、独立して、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルキル、 $C=O$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

R^5 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニル、または C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^6 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^7 はそれぞれの事象において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^8 はそれぞれの事象において、独立して、H、ハロ、 $C=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、3～6員のヘテロ環、 $-(CH_2)_n-NR^6R^6CO$ 、 $-(CH_2)_n-NR^6R^6CONR^6R^6$ 、 $-(CH_2)_n-NHR^6$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)O-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-OC(O)-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-OC(O)-NH-R^6$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-O-R^7$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-R^7$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2NH-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHSO_2-R^5$ であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、およびOから選択される1～2個のヘテロ原子を有する、4～6員環であり；

nは0、1、または2である。]

を有する化合物、またはその塩。

【請求項2】

R^a が、H、Cl、F、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ジウテロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルコキシ、シクロプロピル、または $N(R^e)_2$ であり；

R^b が、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ジウテロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルコキシ、または NR^e_2 であり；

R^c が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルキル、またはハロであり；

R^d が、独立して、HまたはFであり；

R^e がそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ジウテロアルキルであり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-ピペリジニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-モルホリニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは、独立して、 $=O$ 、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジウテロアルキル、フェニル、またはフェニル- $O-C_{1-3}$ アルキルのうちの0～2個で置換され；

Lが $-C(O)NR^e-$ であり；

Aが A^1 または $-A^1-L^1-$ であり、ここで、 A^1 は、0～1個のOHで置換された C_{1-6} アルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ジウテロアルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-10} シクロアルキル- C_{0-3} -アルキル、 C_{0-3} -アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} -アルキル、 C_{0-3} -アルキル-イミダゾリル、 C_{0-3} -アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} -アルキル-テトラヒドロピラニル、 C_{0-3}

10

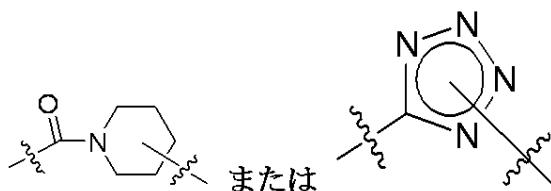
20

30

40

50

ーアルキルーピリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、0～2個の R^8 で置換され；
 L^1 が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^e$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^e-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-N-R^e-$ であり；
 あるいは、 $-L-A-$ は、
 【化3】



10

であり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキルフェニル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、またはN、S、およびOから選択される1～4個のヘテロ原子を有する、 C_{0-3} アルキル $-3\sim 6$ 員ヘテロ環であり、ここで、フェニルまたはヘテロ環基のいずれかは、0～3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、ハロ、CN、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ $-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-C_{0-3}$ アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル $-C_{1-3}$ アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル $-C_{1-3}$ ジウテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル $-C_{1-3}$ ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ $-C_{1-3}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ $-C_{1-3}$ アルキル、フェニル $-O-$ 、 C_{1-4} アルキル $-SO_2-$ 、 C_{3-6} シクロアルキル $-SO_2-$ 、 C_{6-10} アリール $-S-$ 、 NR^6 、 R^6CO- 、 $NHR^6-(CH_2)_n-$ 、 $R^5-C(O)-$ 、 $R^6-NH-C(O)O-$ 、 $R^7-OC(O)NH-$ 、 R^7-SO_2- 、 R^5-SO_2NH- 、ヘテロ環、ヘテロ環 $-O-$ 、ヘテロ環 $-CH_2-$ であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、およびOから選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員環であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3個の R^{2b} で置換され；

20

R^{2b} がそれぞれの事象において、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ $-C_{1-3}$ アルコキシ、ハロ、 $C=O$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

30

R^5 がそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{0-3} アルキルフェニルであり；

R^6 がそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{0-3} アルキルフェニルであり；

R^7 がそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{0-3} アルキルフェニルであり；

R^8 が、F、 $=O$ 、または C_{1-3} アルキルであり；

nが、0、1、または2である、

40

請求項1に記載の化合物、またはその塩。

【請求項3】

Lが、 $-C(O)NR^e-$ であり；

Aが、 A^1 または $-A^1-L^1-$ であり、ここで、 A^1 は、0～1個のOHで置換された C_{1-6} アルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ジウテロアルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル $-C_{0-3}$ アルキル、 C_{0-3} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル $-C_{0-3}$ アルキル、 C_{0-3} アルキルイミダゾリル、 C_{0-3} アルキルピロリジニル、 C_{0-3} アルキルテトラヒドロピラニル、 C_{0-3} アルキルピリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、0～2個の R^8 で置換され

50

ている、

請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

R^a が、H、Cl、F、または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ジュウテロアルコキシであり；

R^b が、H、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^c が H、または C_{1-4} アルキルである、

請求項 3 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

A^1 が、0～1 個の OH で置換された C_{1-6} アルキル、0～1 個の OH で置換された C_{1-6} ジュウテロアルキル、または C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキルであり；

L^1 が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^e-$ 、または $-SO_2NH-$ である、
請求項 3 または 4 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

R^a が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ジュウテロアルコキシであり；

R^b が、H、または C_{1-3} アルキルであり；

R^c が、H である、

請求項 3～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-ピペリジニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-モルホリニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは、独立して、 $=O$ 、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルキル、または $N(R^{1e})_2$ のうち 0～2 個で置換されている、

請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

R^1 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルキル、または C_{0-1} アルキル-シクロプロピルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 $(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、または $(CH_2)_n-3\sim 6$ 員ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、またはピロリジニルから選択され、ここで、フェニルまたはヘテロ環基のいずれかは、0～3 個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、F、Cl、CN、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジュウテロアルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル-、フェニル、 C_{1-4} アルキル- SO_2- 、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2- 、 NR^6R^6CO- 、 $NHR^6-(CH_2)_n-$ 、 $R^5-C(O)-$ 、 $R^6-OC(O)-NH-$ 、 $R^7-NHC(O)-O-$ 、 R^7-SO_2- 、 R^5-SO_2NH- 、 $-(CH_2)_n$ -ピペリジニル、 $-(CH_2)_n$ -モルホリニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3 個の R^{2b} で置換されている、

請求項 6 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 9】

$-L-A-$ が、

10

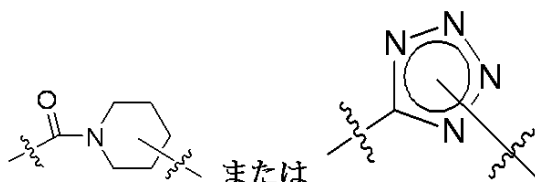
20

30

40

50

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

R^a が、H、Cl、F、または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ジュウテロアルコキシであり；

R^b が、H、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^c が、H、または C_{1-4} アルキルであり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-ピペリジニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-モルホリニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは、独立して、=O、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルキル、または $N(R^{1e})_2$ のうちの 0~2 個で置換され；

R^2 が、 C_{0-3} アルキル-フェニル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または C_{0-3} アルキル-3~6 員ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、またはピロリジニルから選択され、ここで、フェニルまたはヘテロ環基のいずれかは、0~3 個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、F、Cl、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジュウテロアルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル-、フェニル C_{1-4} アルキル- SO_2 -、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2 -、 NR^6R^6CO -、 NHR^6 - $(CH_2)_n$ -、 $R^5-C(O)$ -、 $R^6-OC(O)-NH$ -、 $R^7-NHC(O)-O$ -、 R^7-SO_2 -、 R^5-SO_2NH -、- $(CH_2)_n$ -ピペリジニル、または- $(CH_2)_n$ -モルホリニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0~3 個の R^{2b} で置換されている、

請求項 9 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 11】

化合物が以下の化合物：

N-[(1,1,2,2,2-ジュウテロエチル)-6-(5-[(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジュウテロ)エチル)カルバモイル]-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(R)-N-(エチル-d5)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-[(1-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-[(1-(3-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(R)-6-(5-[(1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル)フェニル)エチル-2,2,2-d3]カルバモイル)-6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(S)-6-(5-[(1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(R)-6-(5-[(1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

(R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-[(1-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)

ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(3-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)
 ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (R)-6-(5-((1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d3)カルバモ
 イル)-6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (S)-6-(5-((1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d3)カルバモ
 イル)-6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(3-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d3)カ
 ルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(5-(((3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イ
 ル)カルバモイル)-6-メトキシ-d3-ピリジン-3-イル)-N-メチル-d3-1H-インダゾール-3-カ
 ルボキサミド；
 (R)-N-シクロプロピル-6-(6-メトキシ-d3-5-((1-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチ
 ル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (R)-6-(6-メトキシ-d3-5-((1-(3-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)
 ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(6-メトキシ-d3-5-((1-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリ
 ジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(6-メトキシ-D3-5-((2-トリフルオロメトキシ)ベンジル-D2)カルバモイル)ピリジン-3-
 イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(6-メトキシ-5-((3-ピバルアミドシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メ
 チル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-
 N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(5-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2H-テトラゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン
 -3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-[5-(2-ベンジル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メ
 チル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル
 -1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 (rac)-N-イソプロピル-6-(6-メトキシ-d3-5-((1-(2-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチ
 ル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 N-(4-ジメチル-d6-アミノ)シクロヘキシル)-6-(6-メトキシ-d3-5-((1-(3-トリフルオロメ
 トキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサ
 ミド；
 4-フルオロ-6-[6-メトキシ-5-({1-[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}エチル)カルバモイ
 ル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-[(1S)-1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル]カル
 バモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル 3-{[2-(ジウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-
 6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}プロパノエート；
 6-(5-[[3S]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-(ジウテロ)
 メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル 3-{[2-(ジウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-
 6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}-2,2-ジメチルプロパノエート；
 tert-ブチル (3R)-3-{[2-(ジウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾ
 ール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}ブタノエート；
 6-(5-[[1R]-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル)カルバモイル)-6-
 (ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-(5-[[1R]-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバモイル)-6-(

10

20

30

40

50

ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(5-([(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバモイル)-6-(ジ
 ユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-(ジュウテロ)メトキシ-5-([(1R)-1-[2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバ
 モイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-(ジュウテロ)メトキシ-5-([(1R)-1-[3-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバ
 モイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-(ジュウテロ)メトキシ-5-([(1S)-1-[3-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバ
 モイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([1-[5-フルオロ-2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル)カルバモイル)-6-(ジュウ
 テロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルブチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-イン
 ダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(5-([3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(5-([3-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-メトキシピ
 リジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(5-([3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(5-([3-(4-フルオロフェニル)ブチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メ
 チル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル)-6-メトキシピリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([[(1S,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル)-6-メト
 キシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([[(1S,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル)-6-メト
 キシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(6-メトキシ-5-([(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-
 N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(6-メトキシ-5-([(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-
 N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-(6-メトキシ-5-[2-(フェニルスルファモイル)エチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-
 N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル)-6-メトキシピリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド, cis;
 6-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル)カルバモイル)-6-メトキシピリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド, cis;
 6-[5-([4-フルオロ-2-(オキサン-4-イルオキシ)フェニル]メチル)カルバモイル)-6-メトキ
 シピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-メトキシ-5-([[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]メチル)カルバモイル)ピリジン-
 3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-メトキシ-5-([[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]メチル)カルバモイル)ピリジン-
 3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[6-メトキシ-5-([2-(モルホリン-4-イル)フェニル]メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イ
 ル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-([2-(ジメチルアミノ)メチル]フェニル)メチル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-
 3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-{6-メトキシ-5-[(3-フェノキシプロピル)カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-
 インダゾール-3-カルボキサミド;
 6-[5-[(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル)-

10

20

30

40

50

N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-{5-[(2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル)メチル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-{[(2-メトキシフェニル)メチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({2-(2-メチルプロポキシ)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[3-(tert-ブトキシ)プロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-{[3-(オキサン-2-イルオキシ)プロピル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-{[3-(2-メチルプロポキシ)プロピル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[3-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(2-メタンシルホニルフェニル)メチル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-{[(1S,3R)-3-フェニルシクロペンチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({1-(フェノキシメチル)シクロプロピル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({2-(プロパン-1-スルホニル)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-({[(1R,2R)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド, trans；

6-[5-({[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-{6-メトキシ-5-[(1-[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]シクロプロピル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

tert-ブチル N-{2-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]フェニル}カルバメート；

tert-ブチル 3-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)プロパノエート；

6-[6-メトキシ-5-({2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({2-メトキシ-5-トリフルオロメチル)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

tert-ブチル N-[(1R,2S)-2-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]シクロヘキシル]カルバメート；

6-[5-({[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-{[(2-フェニルオキサン-3-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)

10

20

30

40

50

-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-([(2-エチルフェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-([(2-tert-ブチルオキサン-3-イル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-([(2-シアノフェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-([(2-(シクロプロピルスルファモイル)フェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-([(2-(シクロブチルメトキシ)フェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-([3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

エチル 3-([2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート；

6-(5-([(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

tert-ブチル 3-([2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート；

6-[5-([(2-([(4-フルオロフェニル)メチル]カルバモイル)-2,2-ジメチルエチル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(3-トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル)メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-([(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(3-フェニルアダマンタン-1-イル)カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(1-(3-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-([3-(モルホリン-4-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(6-メトキシ-5-([3-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(1-(3-トリフルオロメチル)フェニル)エチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-([(3-トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-([2,2-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-([(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル)フェニル]メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-([(1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル)フェニル)エチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-([(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-[5-({[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメチル]フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[1-[2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-(シクロペンチルメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-(シクロブチルメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-フルオロ-3-トリフルオロメチル]フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-(シクロブチルメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-(5-{[(2,2-ジメチルシクロペンチル)メチル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-(シクロブチルメトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-{6-メトキシ-5-[(3-フェノキシシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-(5-{[3-ジメチルカルバモイル]シクロヘキシル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-(5-{[3-(ジエチルカルバモイル)シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-[エチル(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-[(シクロブチルメチル)(エチル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3-[(シクロプロピル(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[3,5-ジフルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-フルオロ-6-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-(シクロプロピルメトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[1-[2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[5-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-{6-メトキシ-5-[(2-[(3-メチルシクロペンチル)オキシ]フェニル]メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-(5-{[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メ
 トキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 シクロヘキシル 1-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]
 ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]シクロプロパン-1-カルボキシレート；
 6-{5-[(3S)-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシピリ
 ジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル 4-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリ
 ジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；
 tert-ブチル (3S)-3-[2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]
 ピリジン-3-アミド]ピロリジン-1-カルボキシレート；
 6-[5-[(2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル]-6-メトキシ
 ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-{5-[(シクロヘキシルメチル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-
 インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル (3S)-3-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]
 ピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；
 シクロペンチル 1-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]
 ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]シクロプロパン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル (3R)-3-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]
 ピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；
 6-[5-[(3-[シクロプロピル(シクロプロピルメチル)カルバモイル]プロピル}カルバモイル)-
 6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-[6-メトキシ-5-[(4-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}カルバモイル]ピリジ
 ン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル 3-[(5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-メ
 トキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート；
 6-(5-{[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-6-メトキシピ
 リジン-3-イル)-4-フルオロ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 tert-ブチル (3S)-3-[(5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-
 2-メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；
 4-フルオロ-6-[6-メトキシ-5-[(1-[3-トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイ
 ル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 オキサン-4-イル 3-[(2-メトキシ-5-[3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾ
 ール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド]-2,2-ジメチルプロパノエート；
 tert-ブチル 3-[(2-メトキシ-5-[3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾール-
 6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド]-2,2-ジメチルプロパノエート；
 tert-ブチル 3-[(2-メトキシ-5-[3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾール-
 6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド]プロパノエート；
 6-[6-メトキシ-5-[(1-[3-トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル]ピリジン-
 3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-[6-メトキシ-5-[(1-[2-トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル]ピリジン-
 3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 6-[6-メトキシ-5-[(2-トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル]ピリジン-3-
 イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 N-メチル-6-[6-メチル-5-[(1S,3R)-3-フェニルシクロペンチル]カルバモイル]ピリジン-
 3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 N-メチル-6-[6-メチル-5-[(1-[3-トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル]
 ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 N-メチル-6-[6-メチル-5-[(1-[3-トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル]
 ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-[5-({[2-(シクロペンチルオキシ)-5-フルオロフェニル]メチル}カルバモイル)-6-メチル
 プリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-2-メチル-5-({[1-[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル)
 プリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-(5-({[2,2-ジメチルシクロペンチル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシ-2-メチルプリジ
 ン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-2-メチル-5-({[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)ピ
 リジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[5-({[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシ
 -2-メチルプリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[2,6-ジメチル-5-({[1-[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル)プリジ
 ン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[2,6-ジメチル-5-({[1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル)プリジ
 ン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[2,6-ジメチル-5-({[1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル)プリジ
 ン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
tert-ブチル 3-[(5-{3-[(シクロプロピルメチル)カルバモイル]-1H-インダゾール-6-イル}-
 2-(ジウテロ)メトキシ)プリジン-3-イル]ホルムアミド]プロパノエート；
N-(シクロプロピルメチル)-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-({[1-[3-トリフルオロメトキシ]
 フェニル]エチル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-(5-({[3S]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-(ジウテロ)
 メトキシ)プリジン-3-イル)-N-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミ
 ド；
N-(シクロプロピルメチル)-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-({[1-[2-トリフルオロメトキシ]
 フェニル]エチル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]
 フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-エチル-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)
 プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニ
 ル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-(シクロプロピルメチル)-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチ
 ル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-
 イル]-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-シクロプロピル-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバ
 モイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-ブチル-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)
 プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-
 イル]-N-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-
 イル]-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド
 ；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-
 イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-
 イル]-N-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニ
 ル]メチル}カルバモイル)プリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[5-オキソ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-[(1,1,2,2,2-ジュウテロ)エチル]-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-[4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル]-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-[4-ジメチルアミノ]シクロヘキシル]-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[1-(2-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-[4-[ジ(ジュウテロ)メチルアミノ]シクロヘキシル]-6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-メトキシ-5-({[2-トリフルオロメトキシ]フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-({[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-({[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-({[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-[(1,1,2,2,2-ジュウテロ)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-({[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-({[(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

tert-ブチル (3S)-3-({5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；

tert-ブチル (3R)-3-({5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジュウテロ)メトキシ-5-({1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-({[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-({[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロペンタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

tert-ブチル 3-({5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート；

N-シクロプロピル-6-(5-({[(1R)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル

10

20

30

40

50

]カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-{[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[3-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[3-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-シクロプロピル-6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[5-{[1-[5-フルオロ-2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメチル]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル](2,2,2-ジウテロ)エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カルバモイル}-6-(ジウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[2-トリフルオロメチル]フェニル]エチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

6-[6-(ジウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]エチル}カル

10

20

30

40

50

6-(5-{[(3R)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-6-(ジウテロ

50

)メトキシピリジン-3-イル)-N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；および

tert-ブチル (3S)-3-{[5-(3-{[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-1H-インダゾール-6-イル)-2-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]ホルムアミド}ブタノエート

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物を含む、患者におけるカゼインキナーゼ R I P K 1 活性を阻害するための薬剤。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物を含む、疾患の治療剤であって、前記疾患が炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リウマチ性関節炎 (R A)、および心不全から選択される、治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、3 5 U . S . C § 1 1 9 (e) に従い、米国仮特許出願第 6 2 / 7 3 0 , 6 0 2 号 (2 0 1 8 年 9 月 1 3 日出願) の優先権を有し、その全体が本明細書に援用される。

20

【0 0 0 2】

本発明は、受容体相互作用タンパク質キナーゼを阻害する新規な化合物、並びにその製造および使用方法に関する。特に、本発明は受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 (R I P K 1) 阻害剤としてのインダゾールカルボキサミドに関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

アポトーシスおよび壊死は、細胞死の 2 つの異なる機構を表す。アポトーシスはシステインプロテアーゼのカスパーゼファミリーが関与する、高度に調節されたプロセスであり、細胞収縮、クロマチン凝縮、および D N A 分解によって特徴付けられる。対照的に、壊死は細胞および細胞小器官の腫脹、並びに原形質膜破裂に関連し、細胞内内容物の放出および二次的炎症を伴う (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11)。壊死は受動的で、制御されていない細胞死の形態であると考えられている；しかしながら、特にカスパーゼが阻害される、または効率的に活性化することができない状況において、受容体相互作用タンパク質キナーゼ (R I P K) によって介在されるような、制御されたシグナル伝達経路によって、いくつかの壊死が誘導されることが最近の証拠から示唆される (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387)。死ドメイン受容体 (D R) の F a s および T N F R ファミリーの刺激は、外因性カスパーゼ経路の活性化によって、ほとんどの細胞型においてアポトーシスを介在することが知られている。さらに、いくつかのカスパーゼ-8 欠損細胞、または全カスパーゼ阻害剤 Z - V A D によって処理した細胞において、死ドメイン受容体 (D R) の刺激によって、アポトーシスの代わりに、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 (R I P K 1) 依存性の壊死性プログラム細胞死が生じる (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489-495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321)。この細胞死の新規な機構は「プログラム壊死」または「ネクロプトーシス」と名付けられる (Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112-119)。

30

【0 0 0 4】

ネクロプトーシスは、T N F 受容体活性化、T o l l 様受容体関与、遺伝毒性ストレスおよびウイルス感染などの多くの機構によって引き起こされうる。様々な刺激の下流で、

40

50

ネクロプトーシスを生じるシグナル伝達経路は、R I P K 1 および R I P K 3 キナーゼ活性依存性である (He et al., (2009) Cell 137:1100-1111; Cho et. al., (2009) Cell 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332-336)。

【0005】

ネクロプトーシスシグナル伝達経路の調節不全は、アテローム性動脈硬化症の発症におけるマクロファージ壊死、ウイルス誘発性炎症、全身性炎症反応症候群およびエタノール誘発性肝障害などの炎症性疾患、網膜剥離などの神経変性、虚血、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、およびゴーシェ病に関連している (Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603-608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204-208)。

10

【0006】

強力で選択的な R I P K 1 活性の小分子阻害剤は、R I P K 1 依存性炎症誘発性シグナル伝達を阻害し、それによって R I P K 1 キナーゼ活性の上昇および／または調節不全によって特徴付けられる炎症性疾患における治療上の利益を提供する。

【発明の概要】

20

【0007】

本発明は、R I P K 1 の阻害剤として有用な新規なインダゾールカルボキサミド、その立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、塩、または溶媒和物を提供する。

【0008】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0009】

本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、塩、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

30

【0010】

本発明の化合物は、異常な R I P K 1 活性に関連する病状の治療および／または予防において用いられうる。

本発明の化合物は治療において用いられうる。

【0011】

本発明の化合物は、異常な R I P K 1 活性に関連する病状の治療および／または予防のための医薬の製造のために用いられうる。

【0012】

別の局面において、本発明は炎症性疾患、虚血、神経変性、およびゴーシェ病などの、少なくとも部分的に R I P K 1 によって介在される疾患の治療方法に関し、当該方法は、そのような治療が必要な患者に、前記の本発明の化合物を投与することの特徴とする。

40

【0013】

本発明の化合物は単体で、本発明の他の化合物との組み合わせで、または1つ以上、好ましくは1～2個の他の薬剤との組み合わせで用いることができる。

本発明のこれらのおよび他の特徴は、開示が続くにつれて、拡大された形式で記載される。

【0014】

本発明の詳細な説明

ある局面において、本発明は、とりわけ、式 (I) :

50

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{6-10} アリー
ル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、N、S、およびOから選択される1~4
個のヘテロ原子を有する、 C_{0-3} アルキル-3~6員ヘテロ環であり、ここで、アリー
ル、シクロアルキル、またはヘテロ環基はいずれも、0~3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} は、ハロ、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルコキシ、 C_{1-6}
-ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3}
アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロ
アルキル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、フェニル- C_{1-3} アルコキシ-、 C_{3-6}
シクロアルキル- C_{1-3} ジウテロアルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3}
ハロアルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-3} アルキル-、 C_{3-6} シクロアルコキ
シ- C_{1-3} アルキル-、 C_{6-10} アリール-O-、フェニル- C_{1-4} アルキル-SO₂-
、 C_{3-6} シクロアルキル-SO₂-、 C_{6-10} アリール-S-、NR⁶R⁶CO-、N
HR⁶-(CH₂)_n-、R⁵-C(O)-、R⁵-OC(O)-、R⁵-C(O)O-、
R⁶-NH-C(O)O-、R⁷-OC(O)NH-、R⁶-NH-C(O)NR⁶、R⁷
-SO₂-、R⁵-SO₂NH-、R⁵-NH-SO₂-、ヘテロ環、ヘテロ環-O-、また
はヘテロ環- C_{0-6} アルキル-であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、
およびOから選択される1~2個のヘテロ原子を有する、4~6員環であり、ここで、ア
ルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0~3個の R^{2b} で置
換され；

R^{2b} はそれぞれの事象において、独立して、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3}
アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルキル、C=O、
 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

R^5 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル-
 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニル、または C_{1-6} ハロアルキルであ
り；

R^6 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル-
 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^7 はそれぞれの事象において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6}
シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^8 はそれぞれの事象において、独立して、H、ハロ、C=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、3~6員の
ヘテロ環、-(CH₂)_n-NR⁶R⁶CO、-(CH₂)_n-NR⁶R⁶CONR⁶R⁶
、-(CH₂)_n-NR⁶、-(CH₂)_n-C(O)-R⁵、-(CH₂)_n-C(O)
O-R⁵、-(CH₂)_n-OC(O)-R⁵、-(CH₂)_n-OC(O)-NH-R⁶
、-(CH₂)_n-NHC(O)-O-R⁷、-(CH₂)_n-SO₂-R⁷、-(CH₂)_n-SO₂NH-R⁵、-(CH₂)_n-NH-SO₂-R⁵であり、ここで、ヘテロ環は
それぞれ独立して、N、S、およびOから選択される、1~2個のヘテロ原子を有する、
4~6員環であり；

nは0、1、または2である。]

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能
な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0015】

別の実施態様において、式(I)：

10

20

30

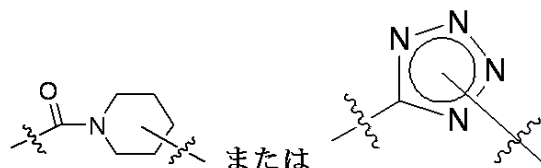
40

50

R1NC(=O)c1nc2cc(ccc2n1)-c3cc(Rc)cc(Ra)c3RbLAr2

(I)

【化 4】



R²は、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₀-3アルキル-C₆-10アリー
ル、C₀-3アルキル-C₃-6シクロアルキル、N、S、およびOから選択される1~4
個のヘテロ原子を有する、C₀-3アルキル-3~6員ヘテロ環であり、ここで、アリー

40

50

、シクロアルキル、またはヘテロ環基のいずれかは、0～3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} は、ハロ、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、フェニル- C_{1-3} アルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジウテロアルコキシ-、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ハロアルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-3} アルキル-、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル-、 C_{6-10} アリール-O-、フェニル- C_{1-4} アルキル-SO₂-、 C_{3-6} シクロアルキル-SO₂-、 C_{6-10} アリール-S-、NR⁶R⁶CO-、NR⁶-(CH₂)_n-、R⁵-C(O)-、R⁵-OC(O)-、R⁵-C(O)O-、R⁶-NH-C(O)O-、R⁷-OC(O)NH-、R⁶-NH-C(O)NR⁶、R⁷-SO₂-、R⁵-SO₂NH-、R⁵-NH-SO₂-、ヘテロ環、ヘテロ環-O-、ヘテロ環-C₀₋₆アルキル-であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、およびOから選択される1～2個のヘテロ原子を有する、4～6員環であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3個の R^{2b} で置換され；

R^{2b} はそれぞれの事象において、独立して、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルキル、C=O、 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

R^5 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニル、または C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^6 はそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^7 はそれぞれの事象において、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^8 はそれぞれの事象において、独立して、H、ハロ、C=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、3～6員のヘテロ環、-(CH₂)_n-NR⁶R⁶CO、-(CH₂)_n-NR⁶R⁶CONR⁶R⁶、-(CH₂)_n-NR⁶、-(CH₂)_n-C(O)-R⁵、-(CH₂)_n-C(O)O-R⁵、-(CH₂)_n-OC(O)-R⁵、-(CH₂)_n-OC(O)-NH-R⁶、-(CH₂)_n-NHC(O)-O-R⁷、-(CH₂)_n-SO₂-R⁷、-(CH₂)_n-SO₂NH-R⁵、-(CH₂)_n-NH-SO₂-R⁵であり、ここで、ヘテロ環はそれぞれ独立して、N、S、およびOから選択される1～2個のヘテロ原子を有する、4～6員環であり；

nは、0、1、または2である。]

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが提供される。

【0016】

別の実施態様は、

R^a が、H、Cl、F、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ジウテロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルコキシ、シクロプロピル、またはN(R^e)₂であり；

R^b が、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ジウテロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルコキシ、またはNR^e₂であり；

R^c が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ジウテロアルキル、またはハロであり；

R^d が独立して、HまたはFであり；

R^e がそれぞれの事象において、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ジウ

10

20

30

40

50

ウテロアルキルであり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-ピペリジニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-モルホリニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは独立して、 $=O$ 、ハロ、 OH 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジウテロアルキル、フェニル、またはフェニル- $O-C_{1-3}$ アルキルのうちの0~2個で置換され；

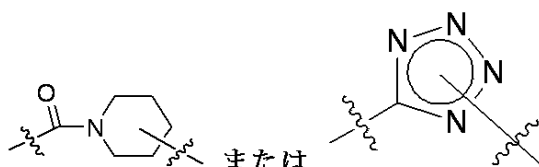
L が $-C(O)NR^e-$ であり；

A が A^1 または $-A^1-L^1-$ であり、ここで、 A^1 は、0~1個の OH で置換された C_{1-6} アルキル、0~1個の OH で置換された C_{1-6} ジウテロアルキル、0~1個の OH で置換された C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} -アルキル、 C_{0-3} -アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} -アルキル、 C_{0-3} -アルキル-イミダゾリル、 C_{0-3} -アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} -アルキル-テトラヒドロピラニル、 C_{0-3} -アルキル-ピリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、0~2個の R^8 で置換され；

L^1 が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^e-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^e-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-N-R^e-$ であり；

あるいは、 $-L-A-$ が、

【化5】



であり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または N 、 S 、および O から選択される1~4個のヘテロ原子を有する、 C_{0-3} アルキル-3~6員ヘテロ環であり、ここで、フェニルまたはヘテロ環基のいずれかは、0~3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、ハロ、 CN 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジウテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル、フェニル- $O-$ 、 C_{1-4} アルキル- SO_2- 、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2- 、 C_{6-10} アリール- $S-$ 、 NR^6R^6CO- 、 $NR^6-(CH_2)_n-$ 、 $R^5-C(O)-$ 、 $R^6-NH-C(O)O-$ 、 $R^7-OC(O)NH-$ 、 R^7-SO_2- 、 R^5-SO_2NH- 、ヘテロ環-、ヘテロ環- $O-$ 、ヘテロ環- CH_2- であり、ここで、ヘテロ環がそれぞれ独立して、 N 、 S 、および O から選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~6員環であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0~3個の R^{2b} で置換され；

R^{2b} がそれぞれの事象において、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、ハロ、 $C=O$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

R^5 がそれぞれの事象において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-フェニルであり；

R^6 がそれぞれの事象において、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{0-3} アルキル-

10

20

30

40

50

C₃₋₆シクロアルキル、C₀₋₃アルキル-フェニルであり；

R⁷がそれぞれの事象において、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₀₋₃アルキル-
C₃₋₆シクロアルキル、C₀₋₃アルキル-フェニルであり；

R⁸が、F、=O、またはC₁₋₃アルキルであり；

nが、0、1、または2である、

式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0017】

別の実施態様は、

Lが、-C(O)NR^e-であり；

Aが、A¹または-A¹-L¹-であり、ここで、A¹は、0～1個のOHで置換されたC₁₋₆アルキル、0～1個のOHで置換されたC₁₋₆ジウテロアルキル、0～1個のOHで置換されたC₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ジウテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₀₋₃アルキル-C₃₋₁₀シクロアルキル-C₀₋₃-アルキル、C₀₋₃-アルキル-C₃₋₆シクロアルキル-C₀₋₃-アルキル、C₀₋₃-アルキル-イミダゾリル、C₀₋₃-アルキル-ピロリジニル、C₀₋₃-アルキル-テトラヒドロピラニル、C₀₋₃-アルキル-ピリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、0～2個のR⁸で置換されている、

式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0018】

別の実施態様は、

R^aが、H、Cl、F、またはC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはC₁₋₄ジウテロアルコキシであり；

R^bが、H、C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₃アルコキシであり；

R^cが、H、またはC₁₋₄アルキルである、

式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0019】

別の実施態様は、

A¹が、0～1個のOHで置換されたC₁₋₆アルキル、0～1個のOHで置換されたC₁₋₆ジウテロアルキル、およびC₀₋₃アルキル-C₃₋₆シクロアルキルであり；

L¹が、-O-、-C(O)-、-C(O)NR^e-、および-SO₂NH-である、
式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0020】

別の実施態様は、

R^aが、H、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはC₁₋₄ジウテロアルコキシであり；

R^bが、H、またはC₁₋₃アルキルであり；

R^cが、Hである、

式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0021】

別の実施態様は、

R¹が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ジウテロアルキル、C₀₋₃アルキル-C₃₋₆シクロアルキル、C₀₋₃アルキル-ピペリジニル、C₀₋₃アルキル-ピロリジニル、C₀₋₃アルキル-モルホリニル、C₀₋₃アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは独立して、=O、ハロ、OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ジウテロアルキル、

10

20

30

40

50

または $\text{NR}^{1e}2$ のうちの 0～2 個で置換されている、
式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0022】

別の実施態様は、

R^1 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルキル、または C_{0-1} アルキル-シクロプロピルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、または $(\text{CH}_2)_{n-3\sim 6}$ 員ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、またはピロリジニルから選択され、ここで、フェニルまたはヘテロ環基のいずれかは、0～3 個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、F、Cl、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジュウテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル、フェニル C_{1-4} アルキル- SO_2 、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2 、 $\text{NR}^6\text{R}^6\text{CO}$ 、 $\text{NR}^6-(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{R}^5-\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{R}^6-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}$ 、 $\text{R}^7-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}$ 、 R^7-SO_2 、 $\text{R}^5-\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ピペリジニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -モルホリニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3 個の R^{2b} で置換されている、

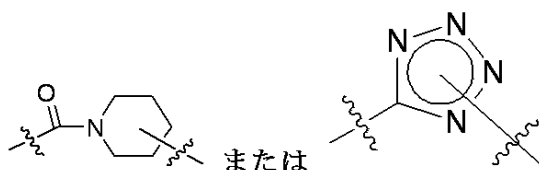
式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0023】

別の実施態様は、

-L-A-が、

【化6】



である、式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0024】

別の実施態様は、

R^a が、H、Cl、F、または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ジュウテロアルコキシであり；

R^b が、H、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルコキシであり；

R^c が、H、または C_{1-4} アルキルであり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジュウテロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{0-3} アルキル-ピペリジニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-モルホリニル、 C_{0-3} アルキル-ピロリジニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはモルホリニルは、独立して、=O、ハロ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ジュウテロアルキル、 $\text{NR}^{1e}2$ のうちの 0～2 個で置換され；

R^2 が、 C_{0-3} アルキル-フェニル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または C_{0-3} アルキル-3～6 員ヘテロ環であり、ここで、ヘテロ環は、モルホリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、またはピロリジニルから選択され、ここで、フェニルまた

はヘテロ環基のいずれかは、0～3個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、F、Cl、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-3} ジウテロアルコキシ、 C_{1-2} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} ジウテロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ- C_{1-3} アルキル、フェニル C_{1-4} アルキル- SO_2 -、 C_{3-6} シクロアルキル- SO_2 -、 NR^6R^6CO -、 $NR^6-(CH_2)_n$ -、 $R^5-C(O)$ -、 $R^6-OC(O)-NH$ -、 $R^7-NHC(O)-O$ -、 R^7-SO_2 -、 R^5-SO_2NH -、 $-(CH_2)_n$ -ピペリジニル、 $-(CH_2)_n$ -モルホリニルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0～3個の R^{2b} で置換されている、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0025】

別の実施態様は、

化合物が実施例から選択される、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0026】

別の実施態様は、

R^1 が、 CH_2 -シクロプロピル、シクロプロピル、 CH_3 、 CD_3 、または CD_2CD_3 である、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0027】

別の実施態様は、

Lが、 $-CONH-$ であり；

Aが、0～1個のOHで置換された C_{1-6} アルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ジウテロアルキルであり；

R^2 が、0～3個の R^{2a} で置換されたフェニルである、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0028】

別の実施態様は、

R^{2a} が、F、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、または OCF_3 である、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0029】

別の実施態様は、

Lが $-C(O)NH-$ であり；

Aが A^1 であり、ここで、 A^1 は、0～1個のOHで置換された C_{1-6} アルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ジウテロアルキル、0～1個のOHで置換された C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-10} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 C_{0-3} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル- C_{0-3} アルキル、 $-C_{0-3}$ アルキル-イミダゾリル、 $-C_{0-3}$ アルキル-ピロリジニル、 C_{0-3} アルキル-テトラヒドロピラニル、 $-C_{0-3}$ アルキル-ピリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、0～2個の R^8 で置換されている、

式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0030】

別の実施態様は、

R^{2a} が、ハロ、CN、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシ、フェニル-O-、 C_{1-4} アルキル-SO₂-、 C_{3-6} シクロアルキル-SO₂-、-C(O)-R⁵、-NHC(O)-O-R⁷、-SO₂-R⁷、-SO₂NH-R⁵、ヘテロ環-、ヘテロ環-O-、ヘテロ環-CH₂-であり、ここで、ヘテロ環は、テトラヒドロ-2H-ピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロ環はそれぞれ、0~3個の R^{2b} で置換されている、

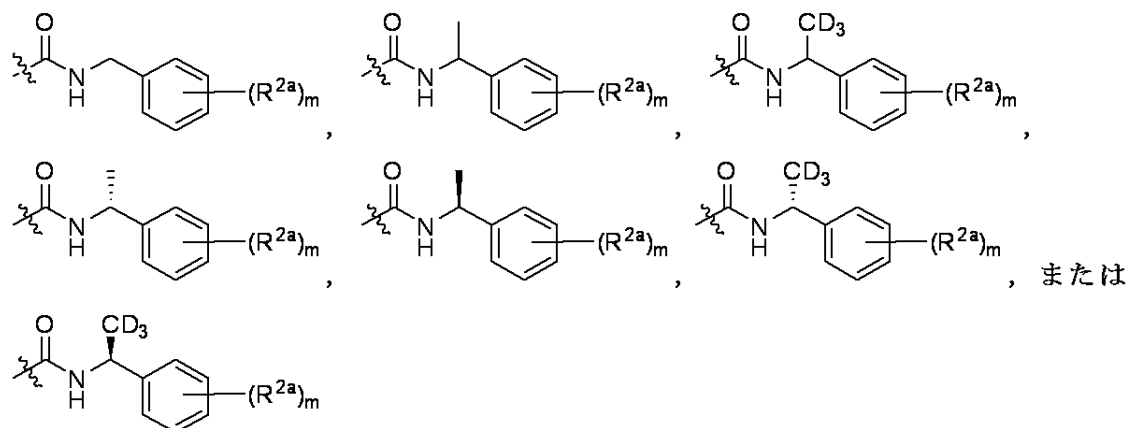
式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0031】

別の実施態様は、

-L-A- R^{2a} が、

【化7】



であり；

m が、0、1、2、または3である、

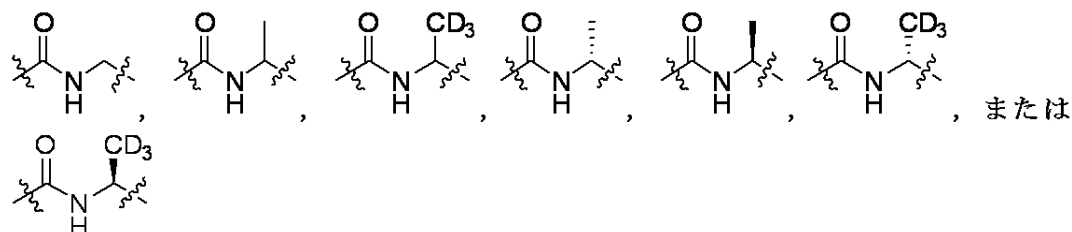
式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0032】

別の実施態様は、

-L-A-が、

【化8】



であり、

R^{2a} が、

10

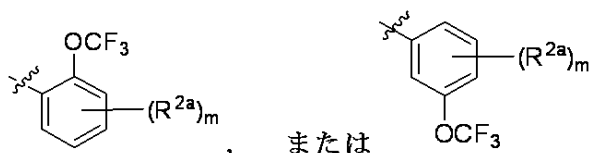
20

30

40

50

【化 9】



であり；

m が、0、1、または2である、

式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

10

【0033】

別の実施態様は、化合物が実施例から選択される、式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0034】

本発明はまた、RIPK1などの受容体相互作用タンパク質キナーゼの調節などの、キナーゼ調節に関連する疾患の治療に有用な、式（I）で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

20

【0035】

本発明はさらに、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、RIPK1などの受容体相互作用タンパク質キナーゼの調節などのキナーゼ調節に関連する疾患の治療方法に関する。

【0036】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【0037】

本発明はまた、治療が必要な宿主に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを特徴とする、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、および炎症性疾患、および線維症の治療のための方法を提供する。

30

【0038】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供し、ここで、当該疾患は、炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、リウマチ性関節炎、多発性硬化症（MS）、移植片拒絶、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、または虚血再灌流である。

【0039】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、当該疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性硬化症（MS）、移植片拒絶、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫、B細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス（SLE）、乾癬性関節炎、多発性脈管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症（MS）、移植片拒絶、I型糖尿病、膜性腎症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温式凝集素症、エヴァンズ症候群、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病（HUS／TTP）、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢ニューロパチー、尋常性天疱瘡、喘息、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、または虚血再灌流から選択される。

40

50

【0040】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、病状はアテローム性動脈硬化症の進行、ウイルス誘発性炎症、全身性炎症反応症候群およびエタノール誘発性肝障害におけるマクロファージ壊死、網膜剥離、網膜変性症、滲出および萎縮加齢黄斑変性（AMD）、虚血、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、およびゴーシェ病などの神経変性疾患から選択される。

【0041】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、病状は炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、リウマチ性関節炎（RA）、心不全、および非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）から選択される。

10

【0042】

本発明はまた、治療が必要な患者に、治療上の有効量の式（I）で示される化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、病状は炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および乾癬から選択される。

【0043】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、病状の治療方法を提供し、ここで、病状は非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、および虚血再灌流から選択される。

20

【0044】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、リウマチ性関節炎の治療方法を提供する。

【0045】

本発明はまた、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、他の治療剤との組み合わせで投与することを特徴とする、疾患の治療方法を提供する。

【0046】

本発明はまた、治療に用いるための本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

30

【0047】

別の実施態様において、式（I）の化合物は、例示される実施例、または例示される実施例の組み合わせ、または本明細書に記載される他の実施態様から選択される。

【0048】

本発明はまた、癌、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患または炎症性疾患の治療のための医薬の製造のための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、同位体、塩、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0049】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載される本発明の好ましい局面および／または実施態様の全ての組み合わせを含む。本発明の任意のおよび全ての実施態様は、任意の他の実施態様と組み合わせて、さらなる実施態様が記載されることが理解されたい。実施態様のそれぞれの個々の要素は、それ自体が独立した実施態様であることもまた理解されたい。さらに、実施態様の任意の要素は、任意の実施態様からの任意のおよび他の全ての要素と組み合わせられて、さらなる実施態様が記載されることが意図される。

40

【0050】

以下は、本明細書および付属の特許請求の範囲において用いられる用語の定義である。本明細書における基または用語について与えられる最初の定義は、特に明記しない限り、個別に、または他の群の一部として、明細書および特許請求の範囲にわたって、基または用語に適用される。

50

【0051】

任意の変数（例えば、 R^3 ）が、化合物の任意の構成要素または式において1回より多く出現する場合、それぞれの出現においてその定義は、他の全ての出現におけるその定義とは独立している。そのため、例えば、基が0～2個の R^3 で置換されていると示されている場合、前記基は最大で2つの R^3 基で適宜置換されていてもよく、 R^3 はそれぞれ独立して、 R^3 の定義から選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。

【0052】

環中の2つの原子を連結する結合を横切るように、置換基に結合が示されている場合、そのような置換基は環上の任意の原子を結合しうる。置換基が、それを介して示される式の化合物の残りに結合している原子を示さずに列挙されている場合、そのような置換基は置換基における任意の原子を介して結合しうる。置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。

10

【0053】

本発明の化合物上に窒素原子（例えば、アミン）が存在する場合、これらは酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）による処理によってN-オキシドに変換され、本発明の他の化合物を生じることができる。そのため、全ての示されるおよび請求される窒素原子は、示される窒素およびそのN-オキシド（ $N \rightarrow O$ ）誘導体のいずれも含むと考えられる。

【0054】

当技術分野において用いられる慣習に従って、

20

【化10】



は、基または置換基のコアまたは骨格構造への結合部位である結合を表すために、本明細書の構造式において用いられる。

【0055】

2つの文字または記号の間に存在しないダッシュ「-」は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を介して結合される。

30

【0056】

式(I)の化合物の特定の部位に関する用語「適宜置換されていてもよい」（例えば、適宜置換されていてもよいヘテロアリール基）は、0、1、2、またはそれ以上の置換基を有する部位をいう。例えば、「適宜置換されていてもよいアルキル」は、以下に定義される「アルキル」および「置換されたアルキル」の両方を含む。1つ以上の置換基を含む任意の基に関して、そのような基が、立体的に実現困難であり、合成的に実現不可能であり、および／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することを意図するものではないことが当業者に理解される。

【0057】

本明細書で用いられる用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「 C_{1-10} アルキル」（またはアルキレン）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、および C_{10} アルキル基を含むことが意図される。さらに、例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを表す。アルキル基は、置換されていなくてもよく、または1つ以上の水素原子が他の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、ペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが挙げられる。

40

【0058】

50

用語「アルキル」は、「アリアルアルキル」などのように、他の基と一緒に使用される場合、この接続は、置換アルキルが含まれる少なくとも1つの置換基によって、より具体的に定義される。例えば、「アリアルアルキル」は、置換基の少なくとも1つが、ベンジルなどのアリアルである、前記で定義されるような置換アルキル基をいう。そのため、用語アリアル (C_0-4) アルキルは、少なくとも1つのアリアル置換基を有する置換低級アルキルを含み、また、他の基に直接結合したアリアル、すなわちアリアル (C_0) アルキルも含む。用語「ヘテロアリアルアルキル」は、置換基の少なくとも1つがヘテロアリアルである、前記で定義されるような置換アルキル基をいう。

【0059】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖の任意の安定な点において生じうる、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2-6 アルケニル」(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を含むことが意図される。アルケニルの例としては、限定はされないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが挙げられる。

【0060】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖の任意の安定な点において生じうる、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2-6 アルキニル」(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキニル基を含むことが意図される。

【0061】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基について言及される場合、これらの基は、置換アルキル基について前記で定義されるような1~3個の置換基で置換されている。

【0062】

用語「アルコキシ」は、本明細書において定義されるアルキルまたは置換アルキルによって置換された酸素原子をいう。例えば、用語「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどの $-O-C_1-6$ アルキル基が挙げられる。「低級アルコキシ」は、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【0063】

例えば、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルなどの全ての基についての選択は、安定な化合物を生じるように当業者によって行われることが理解されるべきである。

【0064】

本明細書で用いられる用語「置換」は、指定された原子の通常の価数を超えない限り、指定された原子または基上の任意の1つ以上の水素が、表示される基からの選択で置き換えられていることを意味する。置換基がオキシまたはケト(すなわち、 $=O$)である場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族基上に存在しない。特に言及されない限り、置換基はコア構造に名前が付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが可能な置換基として列挙される場合、この置換基のコア構造への結合点はアルキル部分中にあることが理解される。本明細書において用いられる環二重結合は、2つの隣接する環原子間に形成される二重結合(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$)である。

【0065】

置換基および／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物また

10

20

30

40

50

は有用な合成中間体を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または安定な構造とは、有用な純度にまで反応混合物を単離すること、およびその後の有効な治療薬への製剤化に十分に耐えうる化合物を意味することが意図される。現在列挙されている化合物は、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0066】

用語「カルボシクリル」または「炭素環」は、全ての環の全ての原子が炭素である、飽和または不飽和、または部分的に不飽和な、単環式または二環式環をいう。そのため、当該用語はシクロアルキルおよびアリール環を含む。単環式炭素環は、3～6個の環原子、さらに一般には5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置された、7～12個の環原子、またはビシクロ[5, 6]または[6, 6]系として配置された9もしくは10個の環原子を有する。そのような炭素環の例としては、限定はされないが、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、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3. 3. 0]ビシクロオクタン、[4. 3. 0]ビシクロノナン、[4. 4. 0]ビシクロデカン、[2. 2. 2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。前記で示されるように、架橋環はまた、炭素環（例えば、[2. 2. 2]ビシクロオクタン）の定義に含まれる。炭素環としては、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、およびフェニルが挙げられる。用語「炭素環」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。架橋環は、1つ以上の炭素原子が2つの非隣接炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1つまたは2つの炭素原子である。架橋は常に単環式環を二環式環に変換することに注意されたい。環が架橋されている場合、環について列挙される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

【0067】

用語「アリール」は、フェニルおよびナフチル基など、環部位に6～12個の炭素原子を有し、それぞれは置換されていてもよい、単環式または二環式芳香族炭化水素基をいう。好ましいアリール基は、適宜置換されていてもよいフェニルである。

【0068】

用語「シクロアルキル」は、モノ、ビ、またはポリ環系などの、環化アルキル基をいう。C₃～7シクロアルキルは、C₃、C₄、C₅、C₆、およびC₇シクロアルキル基を含むことが意図される。シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、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、ノルボルニルなどが挙げられ、これらは適宜、環の任意の利用可能な原子において置換されていてもよい。

【0069】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」、または「ヘテロシクリル」は同義で用いられ、置換および非置換の、芳香族または非芳香族3～7員単環式基、7～11員二環式基、および10～15員三環式基をいい、環の少なくとも1つは少なくとも1つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有し、前記ヘテロ原子を有する環は、好ましくは、O、S、およびNから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むそのような基のそれぞれの環は、1または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含むことができ、但し、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は4以下であり、さらに、環は少なくとも1つの炭素原子を含む。窒素および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜4級化されうる。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含んでもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和でありうる。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子において、結合されうる。用語「ヘテロ環」は、「ヘテロアリール」基を含む。価数が許容するように、前記さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、適宜さらに=O（オキソ）で置換されていてもよい。

【0070】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキサチエニルなど、「ヘテロアリール」において列挙された例示的な基などが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例としては、キヌクリジニルが挙げられる。

10

【0071】

用語「ヘテロアリール」は、環の少なくとも1つにおいて、少なくとも1つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有する、置換および非置換、芳香族5または6員単環式基、9または10員二環式基、および11~14員三環式基をいい、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、S、およびNから選択される、1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリール基のそれぞれの環は、1または2個の酸素または硫黄原子および／または1~4個の窒素原子を含むことができ、但し、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は4以下であり、それぞれの環は少なくとも1個の炭素原子を有する。二環式および三環式基を完成させる縮合環は炭素原子のみを含んでもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和であってもよい。窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜4級化されていてもよい。二環式または三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも1つの完全な芳香環を含まなければならないが、他の縮合環は芳香族または非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子において結合しうる。原子価が許容するように、前記さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、適宜さらに=O（オキソ）で置換されていてもよい。

20

【0072】

単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

30

【0073】

二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【0074】

三環式ヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

40

【0075】

特に言及されない限り、特定の命名されたアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル）またはヘテロアリール（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル）について言及される場合、当該言及は、0~3個、好ましくは0~2個の置換基を有する環を、必要に応じて含むことを意図する。

【0076】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

用語「ハロアルキル」は、1つ以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例

50

例えば、「ハロアルキル」としては、モノ、ビ、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

用語「ハロアルキル」は、1つ以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」としては、モノ、ビ、およびトリフルオロメチルが挙げられる。

【0077】

用語「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。

例えば、「ハロアルコキシ」としては、 OCF_3 が挙げられる。

用語「重水素化アルキル」は、1つ以上の重水素原子を有する置換アルキルを意味する。例えば、用語「重水素化アルキル」としては、モノ、ビ、およびトリ重水素化メチルが挙げられる。

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、および窒素を含むものとする。

10

【0078】

用語「不飽和」が環または基をいうために本明細書において用いられる場合、環または基は完全に不飽和または部分的に不飽和であってもよい。

表記「 CO_2 」が本明細書において用いられる場合、基：

【化11】



をいうことを意図することが当業者に理解される。

【0079】

20

明細書を通して、基およびその置換基が、安定な部位および化合物、並びに薬学的に許容可能な化合物として有用な化合物および／または薬学的に許容可能な化合物の製造において有用な中間体化合物を提供するように、当業者によって選択されうる。

【0080】

式(I)で示される化合物は、遊離形態（イオン化されていない）において存在してもよく、あるいは、本発明の範囲内である塩を形成することもできる。特に言及されない限り、本発明の化合物についての言及は、その遊離形態および塩についての言及を含むと理解される。用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される、酸性および／または塩基性塩を表す。さらに、例えば、式(I)の化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性基、およびカルボン酸などの酸性基の両方を含む場合、用語「塩」は双性イオン（分子内塩）を含みうる。薬学的に許容可能な（すなわち、非毒性の生理学的に許容可能な）塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物学的活性に大きく寄与しない、許容可能な金属およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、合成の間に用いられうる単離または精製工程において有用であり、そのため、本発明の範囲内であると考えられる。式(I)の化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物を、塩が沈殿するものなどの溶媒、または水性溶媒において、当量などの分量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって生成されうる。

30

【0081】

酸付加塩の例としては、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるものなど）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩（塩酸と形成される）、臭化水素酸塩（臭化水素と形成される）、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸と形成される）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸と形成される）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸と形成されるものなど）、スルホン酸塩（本明細書において記載されるものなど）、酒石酸塩、

40

50

チオシアネート、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

【0082】

塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、または同様の薬学的に許容可能なアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、並びにアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルサルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド）、アラキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド）などの薬剤、および他の薬剤によって4級化されうる。ある実施態様において、塩としては、モノ塩酸塩、硫酸水素酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、または硝酸塩が挙げられる。

10

【0083】

語句「薬学的に許容可能な」は、合理的な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題、または合併症がない、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適切な化合物、物質、組成物、および／または投与形態をいうために、本明細書において用いられる。

20

【0084】

本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物をその酸または塩基塩を製造することによって修飾した、本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば、非毒性無機または有機酸から生成される、親化合物の従来の非毒性塩または4級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸などの無機酸に由来するもの；並びに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの有機酸から調製される塩などが挙げられる。

30

【0085】

本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学方法によって、塩基性または酸性基を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、または2つの混合物中；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性溶媒が好ましい、で反応させることによって調製することができる。適当な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990に存在し、この開示は引用によって本明細書に引用される。

40

【0086】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物で、または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで考慮される。立体異性体としては、1つ以上のキラル原子を有することによって光学異性体である化合物、並びに1つ以上の結合の回転が制限されていることによって光学異性体である化合物（アトロプ異性体）が挙げられる。本発明に記載される化

50

化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびその混合物を含む。特に、ラセミ体、および特定の活性を有する単離された光学異性体を含む。ラセミ体は、例えば、ジアステレオマー性誘導体の分別晶析、分離、もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法によって分割することができる。個々の光学異性体は、例えば、光学活性な酸との塩形成、次いで結晶化などの、従来の方法でラセミ体から得ることができる。

【0087】

本発明は、本化合物に生じる、原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体としては、同じ原子数であるが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、限定はされないが、水素の同位体としては、重水素およびトリチウムが挙げられる。例として、アルキル置換基は、水素、重水素のいずれか、および／またはそれらの組み合わせを有するアルキル基を含むことを意図する。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。放射性標識された本発明の化合物は一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと類似の方法によって、そうでない場合に用いられる非標識試薬の代わりに、適切な放射性標識試薬を用いて合成することができる。

【0088】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和もまた考慮される。用語「プロドラッグ」は、対象への投与時に、代謝または化学的プロセスによって化学的に変換されて、式(I)の化合物、および／またはその塩、および／または溶媒和物を生じる化合物を表す。インビボで変換されて生物活性な薬剤（すなわち、式(I)の化合物）を生じる任意の化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式(I)の化合物それ自体を生じることによってプロドラッグとして働く、生理学的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合において、加水分解は主に消化酵素の影響下で起こるため、そのようなプロドラッグは好ましくは経口投与される。エステルがそれ自体で活性である場合、または加水分解が血液中で生じる場合、非経口投与が用いられうる。式(I)の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)-メチル、および、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの技術分野において用いられる、他の既知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。そのようなエステルは、当技術分野において既知の従来の技術によって調製されうる。

【0089】

プロドラッグの様々な形態が当技術分野において周知である。例えば、そのようなプロドラッグ誘導体は以下に存在する：

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, 'Design and Application of Prodrugs,' by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); and

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), これらのそれぞれは引用によって本明細書に援用される。

【0090】

式(I)の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に移動し、その結果、分子の原子間の化学的な結合が再配置される、互変異性体で存在しうる。全ての互変異性体は、存在する限り、本発明に含まれることが理解されるべきである。

【0091】

本発明の化合物は、1つ以上の非対称中心を有しうる。特に言及されない限り、本発明の化合物の全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、およびラセミ体は、本発明に含まれる。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体はまた、化合物中に存在することができ、そのような全ての安定な異性体は本発明において考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物、または分離された異性体の形態として単離されうる。本化合物は、光学活性体またはラセミ体において単離することができる。ラセミ体の分割によって、または光学活性出発物質からの合成によってなど、光学活性体の製造方法は当技術分野において周知である。特定の立体化学または異性体の形態が明示されていない限り、構造の全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、およびラセミ体、並びに全ての幾何異性体の形態が意図される。本明細書で言及される化合物の全ての幾何異性体、互変異性体、アトロプ異性体、水和物、溶媒和物、多形体、および同位体標識形体、およびそれらの混合物は、本発明の範囲内であると考えられる。溶媒和の方法は一般に、当技術部分野において既知である。

10

【0092】

有用性

本発明の化合物は、RIPK1の調節などのキナーゼ活性を調節する。それによって、式（I）の化合物は、キナーゼ活性の調節、および特にRIPK1活性の選択的阻害に関連する病状の治療において有用性を有する。別の実施態様において、式（I）で示される化合物は、RIPK1活性の有利な選択性、好ましくは、他のキナーゼよりも少なくとも20倍から1000倍以上の選択性を有する。

20

【0093】

本明細書で用いられる用語「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を含み、（a）特に、哺乳動物が疾患にかかりやすいが、疾患を有しているとは未だに診断されていない場合、哺乳動物における疾患状態の発生を予防または遅延させること；（b）疾患状態を抑制すること、すなわち、その進行を停止させること；および／または（c）症状または疾患状態を完全にまたは部分に軽減する、および／または疾患または障害および／またはその症状を軽減する、寛解させる、緩和する、または治療することを達成することを含む。

【0094】

RIPK1の選択的阻害剤としての活性を考慮して、式（I）で示される化合物は、限定はされないが、それぞれ、クローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、喘息、移植片対宿主病、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレーブス病、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬などの自己免疫性疾患；骨吸収障害、骨関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨疾患などの破壊性骨疾患；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの増殖性障害；固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫などの血管新生障害などの血管新生障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢などの感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、脳虚血、または、ストレス障害、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびHIV感染およびCMV網膜炎、AIDSなどの腫瘍性およびウイルス性疾患によって生じる神経変性疾患；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの線維症；並びに虚血再灌流などの心疾患などの、RIPK1関連疾患の治療に有用である。

30

40

【0095】

特に、本発明の化合物によって治療されうる特定の病状または疾患としては、限定はされないが、肺炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活性肝炎、重症筋無力症、ALS、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、エンドトキシンによって誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘ

50

キシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾臓β細胞疾患；重度の好中球浸潤によって特徴付けられる疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節疾患、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収障害、同種移植片拒絶反応、感染による熱および筋肉痛、感染に続発するカヘキシー、メロイド（meloid）形成、癒痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血、またはストレス障害によって生じる神経変性疾患；固形腫瘍、眼内血管新生、および乳児血管腫などの血管新生障害；急性肝炎感染（A型肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎）、HIV感染およびCMV網膜炎、AIDS、ARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペスなどのウイルス性疾患；卒中、心筋虚血、虚血性心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジン・エンドペルオキシダーゼ合成酵素2に関連する病状、および尋常性天疱瘡が挙げられる。治療の好ましい方法は、疾患が炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎、同種移植片拒絶反応、リウマチ性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡、および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、および虚血再灌流から選択される場合のものである。あるいは、治療の好ましい方法は、疾患が卒中によって生じる脳虚血再灌流傷害、および心筋梗塞によって生じる心臓虚血再灌流傷害などの虚血再灌流傷害から選択される場合のものである。

10

20

【0096】

用語「RIPK1関連病状」または「RIPK1関連疾患または傷害」が本明細書において用いられる場合、それぞれは前記で特定される全ての疾患、並びにRIPK1キナーゼ活性によって影響される他の任意の病状が、詳細に繰り返されるように含まれることを意図する。

【0097】

従って、本発明は治療が必要な対象に、治療上の有効量の少なくとも1つの式（I）の化合物、またはその塩を投与することの特徴とする、そのような病状の治療方法を提供する。「治療上の有効量」は、単体でまたは組み合わせで投与された場合に、RIPK1を阻害するのに有効な、本発明の化合物の分量を含むことを意図する。

30

【0098】

RIPK1キナーゼ関連疾患の治療方法は、式（I）の化合物を単体で、または互いに、および／もしくはそのような病状の治療に有用な他の適切な治療剤との組み合わせで投与することの特徴とする。そのため、「治療上の有効量」はまた、RIPK1を阻害すること、および／またはRIPK1に関連する疾患を治療することに有効な、請求される化合物の組み合わせの分量を含むことを意図する。

【0099】

そのような他の治療剤の例としては、コルチコステロイド、ロリプラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬（CSAID）、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスベルグアリン（DSG）などの核移行阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）；プレドニゾンまたはデキサメサゾンなどのステロイド；ベドリズマブおよびウステキヌマブなどの抗炎症性抗体、TYK2阻害剤などの抗炎症性キナーゼ阻害剤、アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、FK506（タクロリムス、プロGRAF）などの抗増殖剤；アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬；テニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、ラパマイシン（シロリムスまたはラパミューン）などのTNF-α阻害剤、またはそれらの誘導体、およびFGF21のアゴニストが挙げられる。

40

【0100】

前記の他の治療剤は、本発明の化合物との組み合わせで用いられる場合、例えば、Phys

50

icians' Desk Reference(PDR)において示される、あるいは当業者によって決定される分量において用いてもよい。本発明の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与されうる。本発明はまた、前記のように、IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ およびTNF- α によって介在される疾患などの、RIPK1キナーゼ関連疾患を治療することができる医薬組成物を提供する。

【0101】

本発明の組成物は、前記の通り、他の治療剤を含んでもよく、例えば、従来の固体もしくは液体溶媒、または希釈剤、並びに望ましい投与形態に適切な薬学的な添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など）を用いることによって、医薬製剤の分野において周知のものなどの技術に従って、製剤化してもよい。

【0102】

そのため、本発明はさらに、1つ以上の式(I)の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む組成物を含む。

【0103】

「薬学的に許容可能な担体」は、動物、特に哺乳動物に、生理学的に活性な薬剤を送達するために当分野において一般に許容されている溶媒(media)をいう。薬学的に許容可能な担体は、十分に当業者の範囲内である、多くの因子に従って製剤化される。これらとしては、製剤化される活性剤の種類および性質によって限定されないが、薬剤を含む組成物が投与される対象；組成物の意図される投与経路；および標的とされる治療上の適応症が挙げられる。薬学的に許容可能な担体としては、水性および非水性溶媒の両方、並びに様々な固体および半固体剤形が挙げられる。そのような担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、そのようなさらなる成分は、例えば、活性剤の安定化、結合剤など、当業者に周知の様々な理由のために、製剤に含まれる。それらの選択に関わる適切な薬学的に許容可能な担体、および因子の説明は、様々な容易に利用可能な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985などにおいて存在し、これは引用によってその全体が本明細書に援用される。

【0104】

式(I)の化合物は、治療される病状に適切な任意の手段によって投与してもよく、これは部位特異的治療の必要性または送達される薬物の分量に応じて変化しうる。送達の他の形態が考慮されるが、局所投与は一般に、皮膚関連疾患に好ましく、全身療法は癌または前癌状態に好ましい。例えば、化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、またはシロップなどの液体製剤の形態などで、経口的に；溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏の形態などで、局所的に；舌下のに；口腔的に；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射もしくは注入技術（例えば、無菌注入可能な水性または非水性溶液または懸濁液）などで、非経口的に；吸入スプレーなどで、経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態などで、局所的に；坐薬の形態などで、直腸的に；またはリポソーム的に送達されうる。非毒性の薬学的に許容可能な溶媒または希釈剤を含む単位剤形を投与してもよい。化合物は即時放出または持続放出に適切な形態で投与されうる。即時放出または持続放出は、適切な医薬組成物によって、特に持続放出の場合、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置によって達成されうる。

【0105】

局所投与のための組成物の例としては、PLASTIBASE（登録商標）（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所担体が挙げられる。

【0106】

経口投与のための組成物の例としては、例えば、容積を付与するための微結晶セルロース、懸濁化剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘性増強剤としてメチルセルロース、並びに当技術分野において既知のものなどの甘味剤または風味剤を含みうる懸濁液；並びに、例えば、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／またはラクトースおよび／または当技術分野において既知のものなどの、他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含みうる即時放出

10

20

30

40

50

製剤が挙げられる。本発明化合物はまた、例えば、湿製、圧縮、または凍結乾燥錠剤によって、舌下および／またはバツカル投与によって経口的に送達されてもよい。組成物の例としては、マンニトール、ラクトース、スクロース、および／またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤が挙げられる。また、そのような製剤には、セルロース（A V I C E L（登録商標））またはポリエチレングリコール（P E G）などの高分子量賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（S C M C）、および／またはマレイン酸無水物共重合体（例えば、G A N T R E Z（登録商標））などの、粘膜付着を助けるための賦形剤；並びに、ポリアクリル共重合体（例えば、C A R B O P O L 9 3 4（登録商標））などの、放出を制御するための薬剤が含まれる。滑沢剤、流動促進剤、香味剤、着色剤および安定化剤はまた、製造および使用の容易さのために添加される。

10

【0107】

経鼻エアロゾルまたは吸入投与のための組成物の例としては、例えば、ベンジルアルコール、または吸収および／もしくはバイオアベイラビリティを向上させる、他の適切な防腐剤、吸収促進剤、および／または当技術分野において既知のものなどの他の可溶化剤もしくは分散剤を含みうる溶液が挙げられる。

【0108】

非経口投与のための組成物の例としては、例えば、マンニトール、1，3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、生理食塩水などの、適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒、または合成モノまたはジグリセリド、およびオレイン酸などの脂肪酸などの他の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を含みうる、注入可能な溶液または懸濁液が挙げられる。

20

【0109】

直腸投与のための組成剤の例としては、例えば、通常の温度において固体であるが、直腸腔において液化および／または溶解して、薬物を放出する、カカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの適当な非刺激性賦形剤を含みうる坐薬が挙げられる。

【0110】

本発明の化合物の治療上の有効量は、当業者によって決定され、哺乳動物についての投与量の例としては、1日あたり、約0.05～1000mg／体重kg；1～1000mg／体重kg；1～50mg／体重kg；5～250mg／体重kg；250～1000mg／体重kgの活性化化合物が挙げられ、これが単一用量、または1日あたり1～4回などの、個々の分割用量の形態で投与される。任意の特定の対象について、特定の投与量および投与頻度は変化してもよく、用いられる特定の化合物の活性、代謝安定性、および化合物の作用の長さ、対象の種、年齢、体重、健康状態、性別、および食事、投与形態および時間、排出率、薬剤の組み合わせ、並びに特定の病状の重症度などの、様々な因子に応じて変化するであろうことが理解される。治療に好ましい対象としては、動物、最も好ましくは、ヒトなどの哺乳動物種、およびイヌ、ネコ、ウマなどの飼育動物が挙げられる。そのため、本明細書において用語「患者」が用いられる場合、この用語はすべての対象、最も好ましくは、RIPK1酵素量の調節によって影響を受ける哺乳動物種を含むことが意図される。

30

40

【0111】

M L K L リン酸化ハイコンテントアッセイ

H T 2 9 - L 2 3 ヒト大腸腺腫細胞を、10%熱不活性化FBS、1%ペニシリンーストレプトマイシンおよび10mM HEPESを含む、RPMI 1640培地中に維持した。細胞を2,000細胞／ウェルで、384ウェル組織培養処理マイクロプレート（Greiner # 781090-3B）に播種し、37℃（5%CO₂／95%O₂）で2日間インキュベートした。アッセイの日、細胞を6.25から0.106μMの最終濃度で、37℃（5%CO₂／95%O₂）で30分間、試験化合物で処理した。ヒトTNFα（35ng／mL）（Peprotech # 300-01A）、SMAC模倣物（US

50

2015/0322111 A1) (700 nM) および Z-VAD (140 nM) (BD pharmingen #51-6936) の混合物を用いて、ネクロプトーシスを誘導した。37°C (5% CO₂/95% O₂) で6時間インキュベートした後、細胞を4%ホルムアルデヒド (ACROS 11969-0010) で、室温で15分間固定し、次いで0.2% Triton-X-100を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で10分間、透過処理した。抗MLKL (ホスホS358) 抗体 (Abcam #ab187091) (ブロッキング緩衝液 [0.1% BSAを補充したPBS] 中で1:1000希釈) を用いて、4°Cで一晩インキュベーションすることによって、MLKLリン酸化を検出した。PBS中で3回洗浄した後、ブロッキング緩衝液中の抗ウサギ・ヤギ Alexa-488 (1:1000希釈) (Life Technologies, A11008) および Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (1:2000希釈) を、室温で1時間加えた。PBSでさらに3サイクル洗浄した後、マイクロプレートに密閉し、X1カメラを備えた Cellomics ArrayScan VTI high-content imager で、細胞画像を得た。10x対物レンズ、核およびMLKLリン酸化についてそれぞれ、386-23 BGRFRN_BGRFRN および 485-20 BGRFRN_BGRFRN フィルターセットを用いて、蛍光画像を取得した。画像セットを Compartmental Analysis Bioapplication ソフトウェア (Cellomics) を用いて解析した。MLKLリン酸化量を、MEAN_CircRingAvgIntenRatio として定量化した。最大の阻害性応答を、Nec1s (CAS#: 852391-15-2, 6.25 μM) によって誘導される活性によって定義した。IC50値を、最大の阻害の50%を生じる化合物の濃度として定義した。データを、4パラメーター・ロジスティック方程式を用いて適合させ、IC50 および Ymax 値を計算した。

【0112】

RIPK1 HTRF 結合アッセイ

0.2 nM 抗GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB)、90.6 nM プローブおよび1 nM His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) を、FRET 緩衝液 (20 mM HEPES、10 mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4 mM DTT、0.05 mg/mL BSA) 中に包含することによって、溶液を調製した。Formulatrix Tempest を用いて、検出抗体/酵素/プローブ溶液 (2 mL) を、DMSO中に適切な濃度において10 nLの対象の化合物を含む、1536プレート (Black Low Binding ポリスチレン 1536プレート (Corning, 3724)) のウェルに分散させた。プレートを室温で1時間インキュベートした。FRETをEnVisionプレートリーダー (励起: 340 nm、発光: 520 nm/495 nm) を用いて測定した。総シグナル (0%阻害) を、10 nL DMSOのみを含むウェルから計算した。ブランクシグナル (100%阻害) を、10 nLの15 nM スタウロスポリンおよび内部対照を含むウェルから計算した。

【0113】

RIPK1 コンストラクトのクローニングおよびバキュロウイルス発現

5'末端におけるNdeI部位、および3'末端における停止コドンTGAおよびXhoI部位に隣接するヒトRIPK1 (1-324) のコード領域は、最適化されたコドンであり、遺伝子はGenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) によって合成され、N末端His-GST-TVMVタグによって修飾されたpFastBac1ベクター (Invitrogen, Carlsbad, CA) にサブクローン化され、His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) -pFBを生成した。合成フラグメントの忠実度はシーケンシングによって確認した。

【0114】

バキュロウイルスを、製造業者のプロトコルに従って、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系 (Invitrogen) を用いてコンストラクトのために生成した。簡潔には、形質転換したDH10Bac E. coli コンピテント細胞 (Invitro

10

20

30

40

50

gen) から、組み替えバクミドを単離し、スポドプテラ・フルギペルダ (Spodoptera frugiperda) (Sf9) 昆虫細胞 (Invitrogen) への遺伝子導入に用いた。遺伝子導入の72時間後、バキュロウイルスを回収し、新たなSf9細胞に1/1000 (v/v) の比で66時間感染させて、ウイルスストックを調製した。

【0115】

大スケールタンパク質生成のために、ESF921昆虫用培地 (Expression System) において 2×10^6 細胞/mlで増殖させたSf9細胞 (Expression System, Davis, CA) を、66時間、1/100 (v/v) 比でウイルスストックに感染させた。22Lセルバッグ (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA) において10Lスケール、または50Lセルバッグにおいて20Lスケールのいずれかで、WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience) を用いて、生産を行った。SORVALL (登録商標) RC12BP遠心分離機で、4℃において、2000rpmで20分間の遠心分離によって、感染細胞を回収した。細胞ペレットを、タンパク質を精製する前に、-70℃で保管した。

【0116】

HIS-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324) の精製

RIPK1含有細胞ペーストを、50mM Tris pH7.5、150mM NaCl、10mM イミダゾール、5%グリセロール、5mM MgSO₄、1mM TCEP、25U/ml ベンゾナーゼ、およびコンプリートプロテアーゼ阻害剤錠剤 (1/50ml, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) 中に再懸濁させた。525 PSIの非攪拌圧力容器 (Parr Instrument Company, Moline, IL) を用いて、窒素キャビテーションによって細胞を可溶化した。懸濁液を4℃で40分間、136,000xgで遠心分離することによって、清澄化した。溶解物をペレットからデカントし、AKTA Pure (GE Healthcare) を用いて、5ml NINTA Superflow カートリッジ (Qiagen, Valencia, CA) を通した。カラムは、50mM Tris 7.5、150mM NaCl、500mM イミダゾール、5%グリセロール、1mM TCEP中で、10CVの直線状勾配によって溶出した。ピーク画分をプールし、5ml GSTrap 4B カラム (GE Healthcare) に直接ロードした。カラムを50mM Tris 7.0、150mM NaCl、5%グリセロール、1mM DTTで洗浄し、50mM Tris 8.0、150mM NaCl、20mM 還元型グルタチオン、5%グリセロール、1mM DTT中で、10CVの直線状勾配で溶出した。RIPK1を含むSDS-PAGEによって特定した画分をプールし、30kDa MWCO スピンコンセントレーター (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) を用いて濃縮し、25mM Tris 7.5、150mM NaCl、2mM TCEP、5%グリセロールで平衡化したHiLoad 26/600 Superdex 200カラム (GE Healthcare) にロードした。RIPK1タンパク質は、SECカラムから二量体として溶出した。

【0117】

クマシー染色したSDS-PAGEゲル解析によって決定したところ、純度>95%で収率は~8mg/Lであった。タンパク質のLCMS解析によって、タンパク質はN末端のメチオニンを消失し、1つのリン酸化部位を有し、部分的にアセチル化されていたことが示された。タンパク質を分注し、-80℃で保管した。

【0118】

これらのアッセイを用いて、以下の化合物のIC₅₀値を決定した。表Aを参照されたい。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 A

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
1	17	6.1	119	33	110
2	5.5	3.5	120	11	100
3	46	41	121	6.1	7.5
4	11	19	122	12	120
5	6.5	9.0	123	21	75
6	4.2	23	124	26	83
7	8.5	4.6	125	12	8.8
8	28	9.8	126	4.2	6.9
9	7.4	22	127	2.3	3.7
10	3.7	6.4	128	2.3	3.1
11	5.7	223	129	6.8	9.0
12	42	400	130	1.9	3.9
13	5.5	5.1	131	10	2.3
14	8.0	37	132	35	140
15	5.0	3.4	133	12	57
16	2.2	8.6	134	17	7.3
17	21	19	135	89	200

10

20

30

40

50

【表 2】

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
18-1	5.5	7.3	136	19	480
18-2	100	310	137	1.6	2.9
19-1	42	14	138	12	89
19-2	100	64	139	13	28
20	66	27	140	6.9	18
21-1	3.5	8.3	141	25	41
21-2	5.9	13	142	53	120
21-3	22	8.1	143	28	26
21-4	2.0	2.0	144	46	100
22	100	440	145	9.6	200
23	24	140	146	69	400
24	5.4	11	147	31	110
25	23	190	148	54	96
26	82	90	149	33	74
27	2.5	8.0	150	32	110
28	17	37	151	9.8	24
29	32	76	152	20	3.3
30	19	48	153	2.9	6.3
31	2.3	13	154	2.9	58
32	79	19	155	13	22
33	8.9	25	156	3.7	7.9
34	57	92	157	2.1	6.8
35	10	44	158	35	21
36	9.3	20	159	34	110
37	1.7	0.30	160	27	120
38	NA	13	161	25	74
39	NA	8.0	162	43	74
40	NA	5.7	163	47	180
41	NA	0.6	164	5.4	3.7
42	NA	88	165	140	15
43	NA	99	166	83	34
44	30	29	167	12	12

10

20

30

40

50

【表 3】

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
45	NA	5.0	168	38	17
46	NA	4.4	169	22	31
47	NA	38	170	7.9	23
48	NA	176	171	71	120
49	NA	21	172	14	28
50	2.4	7.0	173	5.7	66
51	0.7	0.9	174	6.4	14
52	1.8	10	175	9.9	29
53	2.6	10	176	10	16
54	28	120	177	2.9	15
55	12	27	178	38	120
56	8.4	26	179	37	73
57	3.4	110	180	19	39
58	14	5.6	181	27	82
59	2.9	1.1	182	12	83
60	48	16	183	5.9	15
61	21	28	184	7.0	88
62	6.8	26	185	13	110
63	2.3	16	186	95	13
64	8.1	3.0	187	28	78
65	8.3	1.6	188	23	130
66	5.0	350	189	9.6	30
67	4.7	39	190	100	290
68	4.6	28	191	120	89
69	4.5	26	192	110	430
70	21	36	193	260	480
71	80	77	194	67	52
72	390	400	195	36	39
73	4.7	120	196	84	19
74	28	62	197	52	52
75	1.8	4.4	198	6.5	23
76	98	100	199	340	99

10

20

30

40

50

【表 4】

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
77	3.8	78	200	130	79
78	2.7	11	201	11	110
79	1.8	21	202	36	53
80	1.4	20	203	12	95
81	3.1	22	204	12	84
82	0.4	41	205	20	60
83	7.6	47	206	220	3.8
84	45	180	207	53	110
85	3.7	72	208	27	18
86	2.4	4.1	209	33	74
87	3.9	13	210	450	88
88	52	250	211	25	27
89	7.7	85	212	15	28
90	16	47	213	13	21
91	1.8	16	214	9.8	36
92	2.8	12	215	3.9	16
93	1.3	8.3	216	37	30
94	9.9	96	217	8.8	13
95	17	9.3	218	45	32
96	34	4.6	219	12	18
97	8.5	12	220	30	100
98	26	46	221	36	92
99	11	14	222	5.7	14
100	18	63	223	14	28
101	4.5	19	224	17	12
102	21	73	225	43	91
103	70	40	226	57	41
104	40	93	227	11	69
105	54	180	228	58	51
106	9.8	29	229	210	82
107	53	72	230	11	55
108	11	110	231	48	10

10

20

30

40

50

【表 5】

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
109	5.9	15	232	33	26
110	6.3	7.3	233	54	77
111	7.0	20	234	8.7	20
112	4.8	7.6	235	34	48
113	27	9.7	236	37	40
114	38	200	237	6.3	14
115	0.040	100	238	47	41
116	9.6	54			
117	2.6	11			
118	6.2	2.6			

10

【0119】

製造方法

式（I）の化合物、および式（I）の化合物の製造において用いられる中間体は、以下の実施例および関連する方法において示される方法を用いて合成することができる。これらの実施例において用いられる方法および条件、およびこれらの実施例において合成される実際の化合物は、限定することを意図するものではなく、式（I）の化合物をどのように合成することができるかを実証することを意図する。これらの実施例において用いられる出発物質および試薬は、本明細書において記載される方法によって合成されない場合、一般に市販されているか、または化学文献において報告されているか、または化学文献において記載される方法を用いて合成されうる。

20

【0120】

本明細書で用いられる略語は、以下のように定義される：「1 x」は1回、「2 x」は2回、「3 x」は3回、「a q」または「a q .」は水性、「°C」はセルシウス温度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「μL」はマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「ON」は一夜、「RT」は保持時間、「atm」は雰囲気、「psi」は重量ポンド毎平方インチ、「conc .」は濃縮、「sat」または「saturated」は飽和、「CV」はカラム体積、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰、「MS」または「Mass Spec」はマスペクトロメトリー、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能マスペクトロメトリー、「LCMS」または「LC/MS」は液体クロマトグラフィーマスペクトロメトリー、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴スペクトロスコピー、「nOe」は核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」はシングレット、「d」はダブルレット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「MHz」はメガヘルツ、並びに「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者に既知の立体表示である。

30

40

50

【表 6】

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
Bu	ブチル
i-Bu	イソブチル
t-Bu	tert-ブチル
Ph	フェニル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
AcOHまたはHOAc	酢酸
Ac ₂ O	無水酢酸
Boc	(tert-ブトキシ)カルボニル
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチル アミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート
CBz	カルボベンジルオキシ
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル
CDCl ₃	ジュウテロクロロホルム
CHCl ₃	クロロホルム
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
DCE	1,2 ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン

10

20

30

40

50

【表 7】

DIEA/DIPEA/ヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
HCl	塩酸
Hex	ヘキサン
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOAc	酢酸カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MeI	ヨードメタン
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
NaCl	塩化ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム

10

20

【表 8】

Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NH ₃	アンモニア
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム
Pd/C	パラジウム/炭素
PdCl ₂ (dppf)	[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)
PG	保護基
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール
SiO ₂	二酸化ケイ素
TBAI	テトラ-n-ブチルアンモニウム アイオダイド
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

30

40

本発明の化合物は、有機化学の当業者に利用可能な多くの方法によって合成されうる (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981))。本発明の化合物を合成するための一般的な合成スキームは以下に記載する。これらのスキームは例示的であって、本明細書に開示される化合物を合成するために、当業者が用いる可能な技術を限定することを意図しない。本発明の化合物を合成するための異なる方法は、当業者に明らかである。さらに、合成における様々なステップは、目的の化合物を得るために、別の順序で行われうる。

【0122】

一般的なスキームにおいて記載される方法によって合成される、本発明の化合物の例は、後述の中間体および実施例の節において示す。実施例化合物は一般に、ラセミ混合物として合成される。ホモキラルな実施例の合成は、当業者に既知の技術によって行われうる。例えば、ホモキラルな化合物は、キラル相分取HPLCによって、ラセミ生成物の分割によって製造されうる。あるいは、実施例化合物はエナンチオマー的に濃縮された化合物を生じることが既知である方法によって合成されうる。これらとしては、限定はされないが、不斉補助官能基を、変換のジアステレオ選択性を制御するラセミ中間体に組み込み、不斉補助剤の切断によってエナンチオ濃縮された生成物を提供することが挙げられる。

【0123】

スキーム1は、6によって例示される化合物の合成へのアプローチを説明する。出発物質1のアミド形成は、BOPカップリング反応によって達成され、2を得ることができる。混合無水物またはカルボン酸クロライドなどの、当業者に既知の他のカップリング剤もまた、変換に用いることができる。塩基と合わせて BOC_2O を用いて、2の保護が達成され、3を得ることができる。3および7の鈴木カップリング反応 (Miyaura, N. and Suzuki, A. Chemical Reviews, 95:2457-2483, 1995) によって、化合物4を得ることができる。4がカルボン酸の代わりにエステルである場合、鈴木反応の後に加水分解ステップを行うことができる。適切な塩基としては、水酸化リチウム一水和物、水酸化ナトリウム、または当業者に既知の他のものが挙げられる。6によって例示される化合物は、スキームにおいて示されるようなBOP試薬によって介在されるアミドカップリング、または他のアミドカップリング剤によって形成することができる。無水物またはカルボン酸クロライドの使用はまた、この変換に影響しうる。

10

20

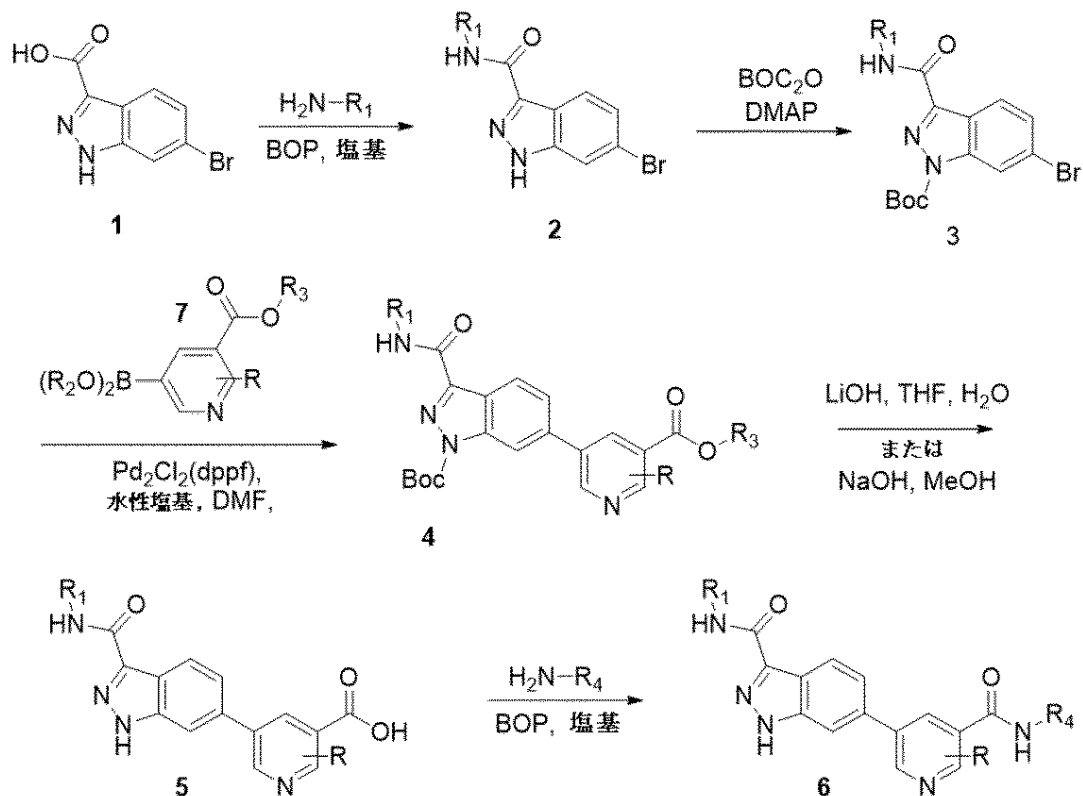
30

40

50

【化 1 2】

スキーム 1



10

20

【0 1 2 4】

スキーム 2 は、10 によって例示される化合物の合成へのアプローチを説明する。鈴木反応は、7 をそれぞれのボロン酸エステルまたはボロン酸にインサイチュで変換し、次いで 3 をカップリングすることによって達成することができる。さらに、7 に由来するボロン酸の個別の単離もまた、変換において用いることができる。9 がカルボン酸の代わりにエステルである場合、鈴木反応の後に加水分解を行うことができる。適切な塩基としては、水酸化リチウム-水和物、水酸化ナトリウム、または当技術分野において既知の他のものが挙げられる。10 によって例示される化合物は、スキームにおいて示されるように BOP によって介在されるアミドカップリング、または他のアミドカップリング剤によって生成することができる。無水物またはカルボン酸クロライドの使用はまた、この変換に用いられうる。

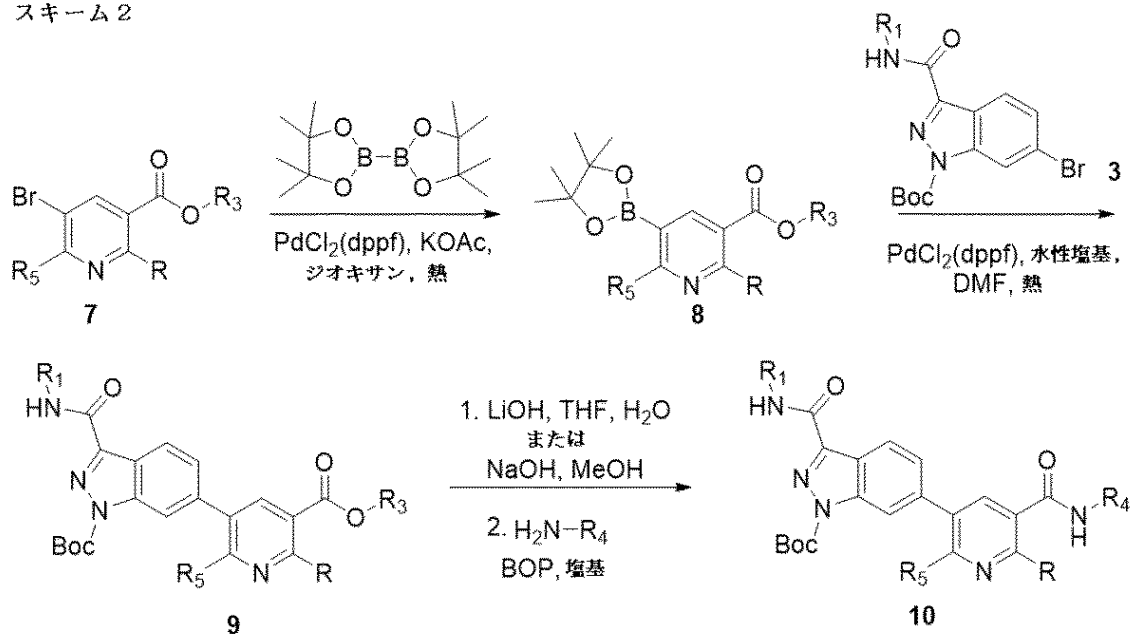
30

40

50

【化 1 3】

スキーム 2



10

20

【0 1 2 5】

スキーム 3 は、18 によって例示される化合物の取得を可能にする別の経路を強調する。11 などのニコチネート誘導体は、水酸化リチウム-水和物または水酸化ナトリウムによって加水分解を受けて、ニコチン酸誘導体を生成することができる。様々な条件下におけるアミドカップリングに加えて、12 はまた、無水物または酸クロライドのカップリングによって取得することもできる。12 の対応するボロン酸エステル 13 への変換は、無水鈴木条件下で進行することができる。13 は、慎重に単離して、または 15 と共に次の鈴木反応にインサイチュで用いて、化合物 16 を生成することができる。前の例のように、化合物 16 を加水分解して、17 などの化合物を得ることができる。18 によって例示される化合物は、スキームにおいて示されるように BOP によって介在されるアミドカップリング、または他のアミドカップリング剤によって生成することができる。

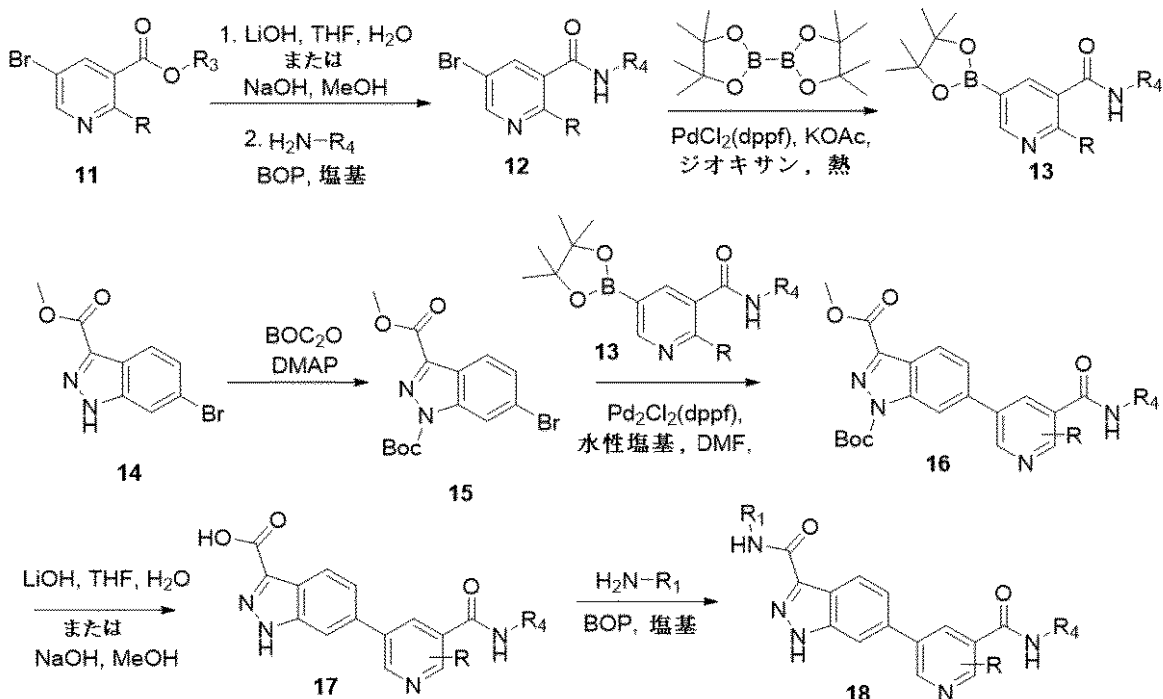
30

40

50

【化 1 4】

スキーム 3



10

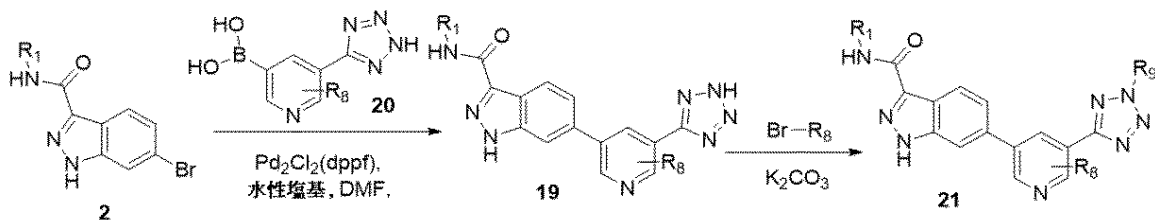
20

【0 1 2 6】

スキーム 3 において示されるように、化合物 2 を、20 と共に鈴木条件下で、19 に変換することができる。塩基性条件下における臭化アルキルとのアルキル化反応によって、21 によって例示される化合物を生成することができる。

【化 1 5】

スキーム 4



30

【0 1 2 7】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかによって行った。I S C O システムにおける順相クロマトグラフィーは、特に断らない限り、予め充填された S i O₂ カートリッジを用いて、ヘキサンおよび酢酸エチル、またはジクロロメタンおよびメタノールのいずれかの勾配によって溶出して行った。逆相分取 H P L C または L C M S は、C 18 カラムを用いて、溶媒 A (90% 水、10% メタノール、0.1% T F A) および溶媒 B (10% 水、90% メタノール、0.1% T F A、U V 220 nm) の勾配、または溶媒 A (95% 水、5% アセトニトリル、0.1% T F A) および溶媒 B (5% 水、95% アセトニトリル、0.1% T F A、U V 220 nm) の勾配、または溶媒 A (98% 水、2% アセトニトリル、0.05% T F A) および溶媒 B (98% アセトニトリル、2% 水、0.05% T F A、U V 254 nm) の勾配、または溶媒 A (10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95% 水、5% アセトニトリル) および溶媒 B (10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95% アセトニトリル、5% 水) の勾配によって溶出して行った。

40

50

【0128】

実施例の大部分は、2回の分析LCMS注入を用いて、最終的な純度を決定した。

方法A：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μM粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50℃；勾配：3分間にわたり、0-100%B、次いで0.75分間、100%Bで保持；流速：1.11 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。

方法B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μM粒子；移動相A：0.1% TFAを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1% TFAを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50℃；勾配：3分間にわたり、0-100%B、次いで0.75分間、100%Bで保持；流速：1.11 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。

【0129】

実施例のうち少数は、分析HPLC注入を用いて最終純度を決定した。

方法C：カラム：Sunfire C18、3.0 x 150 mm、3.5 μM粒子；移動相A：0.1% TFAを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1% TFAを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：10分間にわたり、0-100%B；流速：1 mL/分；検出：220および254 nmにおけるUV

方法D：カラム：Xbridgeフェニル、3.0 x 150 mm、3.5 μM粒子；移動相A：0.1% TFAを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1% TFAを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：10分間にわたり、0-100%B；流速：1 mL/分；検出：220および254 nmにおけるUV

方法E：カラム：XBridge C18、3.0 x 150 mm、3.5 μM粒子；移動相A：10 mM 重炭酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相B：10 mM 重炭酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；勾配：15分間にわたり、0-100%B；流速：1 mL/分；検出：220および254 nmにおけるUV。

方法F：カラム：XBridgeフェニル、3.0 x 150 mm、3.5 μM粒子；移動相A：10 mM 重炭酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相B：10 mM 重炭酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；勾配：15分間にわたり、0-100%B；流速：1 mL/分；検出：220および254 nmにおけるUV。

【0130】

質量スペクトルのほとんどは以下のように行った：LCMS (ESI) m/z：[M+H]⁺ BEH C18、2.11 x 50 mm、1.7 μm；移動相A：0.1% TFAを含む、2：98 水：アセトニトリル；移動相B：0.1% TFAを含む、98：2 アセトニトリル：水；勾配：2分間にわたり、0-100%B；流速：0.8 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。

【0131】

NMRスペクトルは、特に断らない限り、水抑制によって行った。水抑制がNMRによる化合物の特性評価に影響を与える場合、本文中にその旨を記載する。

【0132】

実施例1 N-[(1, 1, 2, 2, 2-ジユウテロエチル)-6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2, 2, 2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル})-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

10

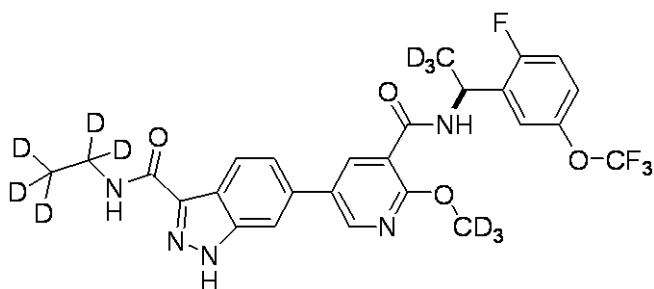
20

30

40

50

【化 16】



1A: (S, E)-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド: チタン(IV)イソプロポキシド(5.69 mL、19.22 mmol)を、2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(2.0 g、9.61 mmol)および(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(1.165 g、9.61 mmol)のTHF(20 mL)溶液に室温に加え、72時間攪拌した。ブライン(10 mL)およびヘキサン(10 mL)を0℃で加えて、反応をクエンチした。混合物を、セライトパッドを介して濾過し、パッドを酢酸エチル(2 x 10 mL)でゆすいだ。有機性溶液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製生成物を得て、これをシリカゲルカラム上でヘキサン/EtOAc(100/0から50/50)によって精製し、(S, E)-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.83 g、8.73 mmol、収率91%)を得た。

MS ESI m/z 312.0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 7.90 (dd, J=4.7, 3.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 1H), 1.30 (s, 9H)。

【0133】

1B: (S)-N-((R)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d₃)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(a)および(S)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d₃)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(b): (S, E)-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.827 g、9.08 mmol)のTHF(40 mL)中の溶液に、メチル-d₃-マグネシウム アイオダイド(Et₂O中に1 M)(13.62 mL、13.62 mmol)を-40℃で滴下して加え、これを6時間維持し、次いで12時間にわたり23℃に昇温させた。反応混合物を10 mLの体積に濃縮し、0℃で飽和NH₄Cl溶液(50 mL)によってクエンチした。水層をEtOAc(50 mL x 3)によって抽出した。有機層を合わせて、ブライン(50 mL)によって洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、(S)-N-((R, S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d₃)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.2 g、9.12 mmol、収率100%)を得た。(S)-N-((R, S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d₃)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.2 g、9.12 mmol)を以下の条件: 分取カラム: (R, R) Welch-O1 (5 x 50 cm、10 μm)、BPR圧力: 100 bar、温度: 49℃、流速: 320 mL/分、移動相: CO₂/IPA: ヘプタン[60:40 (v/v)](85/15)、検出波長: 215 nmによって、分取SFCによって分離した。ピーク1からの画分を合わせて、(S)-N-((R)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2-d₃)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.61 g、4.84 mmol、収率50%、キラル純度: 99.9%)を得た。

MS ESI m/z 331.0 (M+H)。

【0134】

ピーク2からの画分を合わせて、(S)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.97 g、2.87 mmol、収率30%、キラル純度: 99.9%) を得た。

MS ESI m/z 331.0 (M+H)。

【0135】

1C(a): (R)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-2,2,2- d_3 -1-アミン、HCl: (S)-N-((R)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.61 g、4.87 mmol) および HCl (ジオキサン中に4M) (7.30 mL、29.2 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を、23°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エーテル (10 mL) で取りチュレートした。固形物を (R)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-2,2,2- d_3 -1-アミン、HCl (996 mg、3.79 mmol、収率78%) として回収した。

MS ESI m/z 227.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 – 7.34 (m, 3H), 4.75 (s, 1H)。

【0136】

(b): (S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-2,2,2- d_3 -1-アミン、HCl: (S)-N-((S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.97 g、2.94 mmol) および HCl (ジオキサン中の4M) (4.40 mL、17.62 mmol) の、THF (8 mL) 中の溶液を、23°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エーテル (10 mL) でトリチュレートした。固形物を (S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-2,2,2- d_3 -1-アミン、HCl (592 mg、2.25 mmol、収率77%) として回収した。

MS ESI m/z 227.1 (M+H)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 4.75 (s, 1H)。

【0137】

1D: 2-エチル d_5 -イソインドリン-1,3-ジオン: フタルアミドカリウム (1.0 g、5.40 mmol) およびヨードエタン- d_5 (0.446 mL、5.40 mmol) の NMP (15 mL) 中の溶液を、マイクロ波下150°Cで60分間加熱した。反応混合物を EtOAc (120 mL) で希釈し、次いで水 (50 mL)、10% LiCl 溶液 (50 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム上で、ヘキサン/EtOAc (100/0から50/50) によって精製し、2-エチル d_5 -イソインドリン-1,3-ジオン (637.3 mg、3.54 mmol、収率66%) を得た。

MS ESI m/z 181.1 (M+H)。

【0138】

1E: エタン- d_5 -1-アミン、HCl: 2-エチル d_5 -イソインドリン-1,3-ジオン (637.3 mg、3.54 mmol) の、HCl 中の溶液 (6N 溶液) (0.589 mL、3.54 mmol) を、マイクロ波下160°Cで60分間加熱した。反応混合物を濾過し、水層を濃縮した。粗製物質をエーテル (20 mL) 中でトリチュレートした。固形物をエタン- d_5 -1-アミン、HCl (319.3 mg、3.69 mmol、収率100%) として回収した。

【0139】

1F: 6-ブロモ-N-(エチル-d₅)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド: 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (0.5 g、2.074 mmol)、エタン-d₅-1-アミン、HCl (0.180 g、2.074 mmol)、および DIPEA (0.906 mL、5.19 mmol) の、DMF (10 mL) 中の溶液に、BOP (1.147 g、2.59 mmol) を加えた。反応混合物を 23°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) と共に分液漏斗に移した。有機層を水 (20 mL x 2) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得て、これを MeOH (3 mL) 中でトリチュレートした。固形物を回収して、目的の生成物を得た。濾液を濃縮し、シリカゲル カラム上でヘキサン/EtOAc (100/0 から 0/100) によって精製し、目的の生成物の第二バッチを得た。生成物を、6-ブロモ-N-(エチル-d₅)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (416 mg、1.52 mmol、収率 74%) として合わせた。MS ESI m/z 273.1 (M+H)。

10

【0140】

1G: tert-ブチル 6-ブロモ-3-((エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート: 6-ブロモ-N-(エチル-d₅)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (416 mg、1.523 mmol)、DMAP (18.61 mg、0.152 mmol) および TEA (0.212 mL、1.523 mmol) の、CH₂Cl₂ (6 mL) 中の溶液に、0°C で Boc 無水物 (0.354 mL、1.523 mmol) を加え、反応混合物を 23°C に昇温させ、6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム上でヘキサン/EtOAc (100/0 から 0/100) によって精製し、tert-ブチル 6-ブロモ-3-((エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (430 mg、1.149 mmol、収率 75%) を得た。

20

MS ESI m/z 373.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 9H)。

【0141】

1H: メチル d₃ 5-ブロモ-2-メトキシ d₃-ニコチネート: ナトリウム (1.156 g、50.3 mmol) を CD₃OD (20 mL) に加え、反応が完了するまで攪拌した。混合物にメチル 5-ブロモ-2-クロロニコチネート (4.5 g、17.97 mmol) を加え、攪拌を 16 時間継続した。反応混合物を、pH 7 まで濃 HCl 溶液で酸性化した。溶液を CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって、メチル d₃ 5-ブロモ-2-メトキシ d₃-ニコチネート (4.189 g、15.99 mmol、収率 89%) を得た。

30

MS ESI m/z 251.1 (M+H)。

【0142】

1I: メチル-d₃ 2-(メトキシ-d₃)-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)ニコチネート: メチル d₃ 5-ブロモ-2-メトキシ d₃-ニコチネート (330 mg、1.309 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (399 mg、1.571 mmol)、酢酸カリウム (193 mg、1.964 mmol)、および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加体 (64.1 mg、0.079 mmol) の、ジオキサン (6 mL) 中の脱気した溶液を、65°C で 16 時間加熱した。反応混合物を、セライトを介して濾過した。溶液を濃縮して生成物を得て、これをそのまま用いた。MS ESI m/z 218.1 (ボロン酸の M+H)。

40

【0143】

1J: tert-ブチル 3-((エチル-d₅)カルバモイル)-6-(6-(メトキ

50

シー-d₃)-5-(メトキシ-d₃)カルボニル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート:tert-ブチル 6-ブロモ-3-(エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(430mg、1.152mmol)、(6-メトキシ-d₃-5-(メトキシ-d₃-カルボニル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(275mg、1.267mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(56.4mg、0.069mmol)およびリン酸カリウム三塩基性、2M溶液(1.728mL、3.46mmol)の、DMF(6mL)中の脱気した溶液を、23℃で2時間攪拌した。EtOAc(100mL)を反応混合物に加えた。有機層を10%LiCl溶液(20mL×2)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム上でCH₂Cl₂/MeOH(100/0から90/10)によって精製し、tert-ブチル 3-(エチル-d₅)カルバモイル)-6-(6-(メトキシ-d₃)-5-(メトキシ-d₃)カルボニル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(536mg、1.152mmol、収率100%)を得た。
MS ESI m/z 466.3 (M+H)。

【0144】

1K:5-(3-(エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メトキシ-d₃)ニコチン酸、ナトリウム塩:tert-ブチル 3-(エチル-d₅)カルバモイル)-6-(6-(メトキシ-d₃)-5-(メトキシ-d₃)カルボニル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(536mg、1.151mmol)およびNaOH(1M溶液)(2.88mL、2.88mmol)の、MeOH(10mL)中の溶液を、マイクロ波下110℃で15分間加熱した。反応混合物を濃縮して、5-(3-(エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メトキシ-d₃)ニコチン酸、ナトリウム塩(651mg、1.76mmol、定量粗収量)を得た。

MS ESI m/z 349.1 (M+H)。

【0145】

1:5-(3-(エチル-d₅)カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メトキシ-d₃)ニコチン酸、ナトリウム塩(20mg、0.057mmol)、(S)-1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-2,2,2-d₃-1-アミン、HCl(15.08mg、0.057mmol)、およびDIPEA(0.030mL、0.172mmol)の、DMF(1mL)中の溶液に、BOP(30.5mg、0.069mmol)を加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌した。粗製物質を以下の条件:カラム:XBridge C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:10mM酢酸アンモニウムを含む、5:95アセトニトリル:水;移動相B:10mM酢酸アンモニウムを含む、95:5アセトニトリル:水;勾配:20分にわたり、34-74%B、次いで4分間、100%Bで保持;流速:20mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-{ [(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(7.3mg、13.1μmol、収率23%)を単離した。

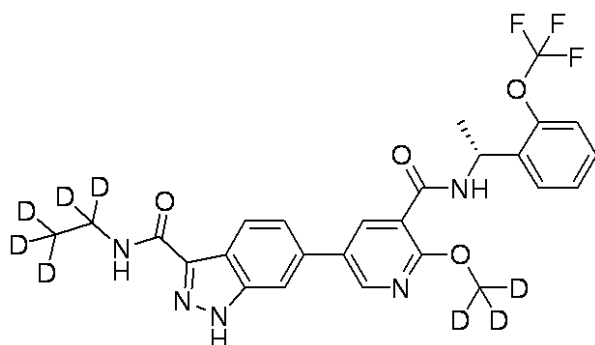
MS ESI m/z 557.3 (M+H)

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89(br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.72(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.31-8.23(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 7.42-7.29(m, 2H), 5.37(br d, J=7.3 Hz, 1H)。

【0146】

実施例2 (R)-N-(エチル-d₅)-6-(6-(メトキシ-d₃)-5-(1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-

イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド
【化 1 7】



10

2 A : (R, E) - 2 - メチル - N - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド : 1 A において記載されたものと実質的に同様の方法を用いて、(R, E) - 2 - メチル - N - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (2.61 g、8.89 mmol、収率 85%) を得た。
MS ESI m/z 294.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.12 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。

【0147】

20

2 B : (R) - 2 - メチル - N - ((S) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (a) および (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (b) : 1 B において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R) - 2 - メチル - N - ((S) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (a) (1.67 g、5.40 mmol、収率 60%、キラル純度 : 99.8%) を得た。

MS ESI m/z 310.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H クロロホルムと融合した), 4.98 (dd, J=6.7, 4.6 Hz, 1H), 1.59 - 1.55 (m, 3H), 1.21 (s, 9H)。

30

【0148】

(R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (b) (0.773 g、2.474 mmol、収率 27%、キラル純度 : 98.5%)。

MS ESI m/z 310.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H クロロホルムと融合した), 4.92 (qd, J=6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)。

【0149】

40

2 C (a) : (S) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタナミン、HCl : 2 C において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(S) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタナミン、HCl (1.3 g、5.38 mmol、収率 100%) を得た。

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 4.80 (q, J=6.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0150】

(b) : (R) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタナミン、HCl : (R) - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタナミン、HCl (548 mg、2.27 mmol、収率 91%)。

50

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 4.81 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0151】

2 : 5 – (3 – ((エチル- d_5)カルバモイル) – 1H-インダゾール-6-イル) – 2 – (メトキシ- d_3)ニコチン酸 (1H) (20 mg、0.057 mmol)、(R) – 1 – (2 – (トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン、HCl (2C – b) (13.87 mg、0.057 mmol)、およびDIPEA (0.030 mL、0.172 mmol) の、DMF (1 mL) 中の溶液に、BOP (30.5 mg、0.069 mmol) を加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル：水；勾配：20分にわたり、34 – 74% B、次いで4分間、100% Bで保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取LC / MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。(R) – N – (エチル- d_5) – 6 – (6 – (メトキシ- d_3) – 5 – ((1 – (2 – (トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル) – 1H-インダゾール-3-カルボキサミド (9.2 mg、17.2 μmol 、収率30%) を単離した。

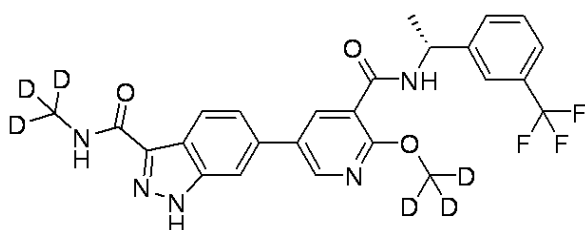
MS ESI m/z 536.2 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 5.44 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

【0152】

実施例3 (R) – 6 – (6 – (メトキシ- d_3) – 5 – ((1 – (3 – (トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル) – N – (メチル- d_3) – 1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化18】



3A : (R) – 1 – (3 – (トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン、HCl : 1C (a) までと同様の手順を用いて、(R) – 1 – (3 – (トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン、HCl (201 mg、0.836 mmol、収率80%) を得た。

MS ESI m/z 190.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 4.59 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0153】

3B : 2 – (メトキシ- d_3) – 5 – (3 – ((メチル- d_3)カルバモイル) – 1H-インダゾール-6-イル)ニコチン酸 : 1H までと同様の手順を用いて、2 – (メトキシ- d_3) – 5 – (3 – ((メチル- d_3)カルバモイル) – 1H-インダゾール-6-イル)ニコチン酸 (283 mg、0.852 mmol) を得た。

【0154】

3 : 1 において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R) – 6 – (6 – (

メトキシ- d_3) - 5 - ((1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピリジン-3-イル) - N - (メチル- d_3) - 1 H-インダゾール-3-カルボキサミド (10.9 mg、21.6 μmol 、収率48%) を得た。

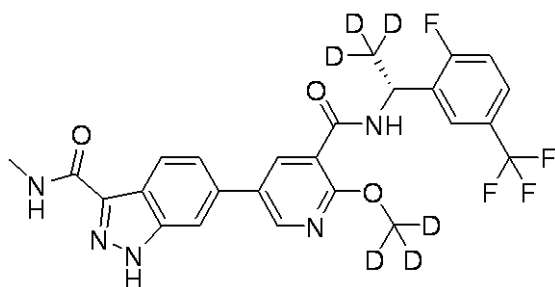
MS ESI m/z 504.3 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 5.26 (quin, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0155】

実施例4 (R) - 6 - (5 - ((1 - (2-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル-2, 2, 2- d_3) カルバモイル) - 6 - (メトキシ- d_3) ピリジン-3-イル) - N - メチル-1 H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA

【化19】



4A: (R) - 1 - (2-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタン-2, 2, 2- d_3 -1-アミン、HCl: 1C(a) までと同様の手順を用いて、(R) - 1 - (2-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタン-2, 2, 2- d_3 -1-アミン、HCl (624 mg、2.472 mmol、収率98%) を得た。

MS ESI m/z 211.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.48 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H)。

【0156】

4B: 2 - (メトキシ- d_3) - 5 - (3 - (メチルカルバモイル) - 1 H-インダゾール-6-イル) ニコチン酸: 1H までと同様の手順を用いて、2 - (メトキシ- d_3) - 5 - (3 - (メチルカルバモイル) - 1 H-インダゾール-6-イル) ニコチン酸 (266 mg、0.808 mmol) を得た。

MS ESI m/z 330.1 (M+H)。

【0157】

4: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R) - 6 - (5 - ((1 - (2-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル-2, 2, 2- d_3) カルバモイル) - 6 - (メトキシ- d_3) ピリジン-3-イル) - N - メチル-1 H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA (7.2 mg、11.3 μmol 、収率25%) を得た。

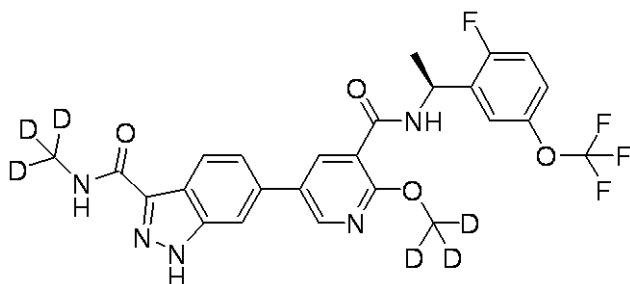
MS ESI m/z 522.2 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.34 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.90 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=4.6$ Hz, 3H)。

【0158】

実施例5 (S) - 6 - (5 - ((1 - (2-フルオロ-5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) カルバモイル) - 6 - (メトキシ- d_3) ピリジン-3-イル) - N - (メチル- d_3) - 1 H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化 20】



10

5A: (S)-1-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-amine、HCl: 1C(b) までと同様の方法を用いて、(S)-1-(2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-amine、HClを得た。

【0159】

5: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(S)-6-(5-(1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-6-(methoxy-d3)pyridin-3-yl)-N-(methyl-d3)-1H-indazole-3-carboxamide (10.4 mg、19.3 μmol 、収率43%)を得た。
MS ESI m/z 538.2 (M+H)

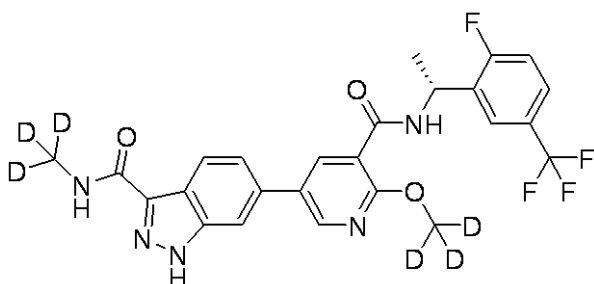
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 5.39 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

20

【0160】

実施例6 (R)-6-(5-(1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-6-(methoxy-d3)pyridin-3-yl)-N-(methyl-d3)-1H-indazole-3-carboxamide

【化 21】



30

【0161】

6A: (R)-1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-amine、HCl: 1C(a) までと同様の方法を用いて、(R)-1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-amine、HClを得た。

40

【0162】

6: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R)-6-(5-(1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-6-(methoxy-d3)pyridin-3-yl)-N-(methyl-d3)-1H-indazole-3-carboxamide (9.2 mg、17.6 μmol 、収率39%)を得た。

MS ESI m/z 522.3 (M+H)

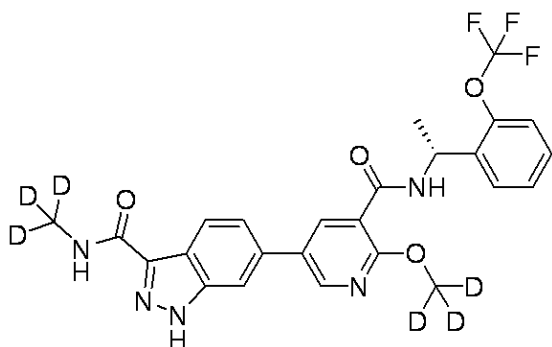
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 2H), 7.96 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 5.44 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

50

【0163】

実施例7 (R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化22】



10

1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(21.1mg、40.6μmol、収率90%)を得た。

MS ESI m/z 520.4 (M+H)

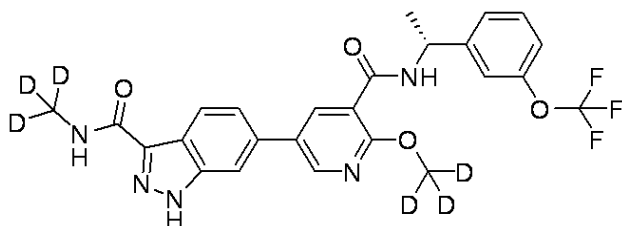
20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0164】

実施例8 (R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA

【化23】



30

【0165】

8A: (R)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン、HCl: 1C(a)までと同様の手順を用いて、(R)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン、HCl (R)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン、HCl (542mg、2.158mmol、収率90%)を得た。

40

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.56 (q, J=6.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0166】

8: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-(メチル-d3)-1H-インダゾール-3-

50

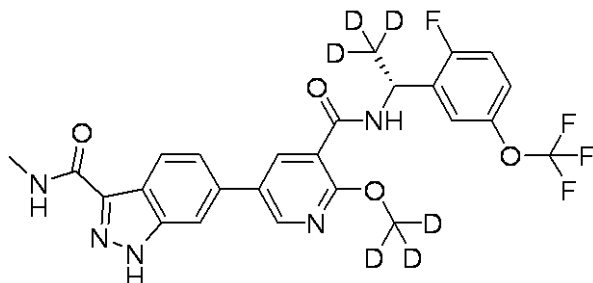
カルボキサミド、TFA (11 mg、17.4 μ mol、収率39%)を得た。

MS ESI m/z 520.2 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 – 8.64 (m, 2H), 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.29 – 5.17 (m, 1H), 1.52 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0167】

実施例9 (R)-6-(5-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)カルバモイル)-6-(メトキシ- d_3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA
【化24】



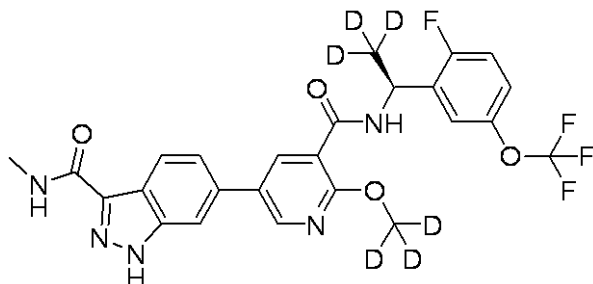
1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(R)-6-(5-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)カルバモイル)-6-(メトキシ- d_3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA (3.1 mg、4.8 μ mol、収率10%)を得た。

MS ESI m/z 537.9 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 5.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.6 Hz, 3H)。

【0168】

実施例10 (S)-6-(5-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)カルバモイル)-6-(メトキシ- d_3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド
【化25】



1に記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(S)-6-(5-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル-2,2,2- d_3)カルバモイル)-6-(メトキシ- d_3)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (5 mg、9.3 μ mol、収率20%)を得た。

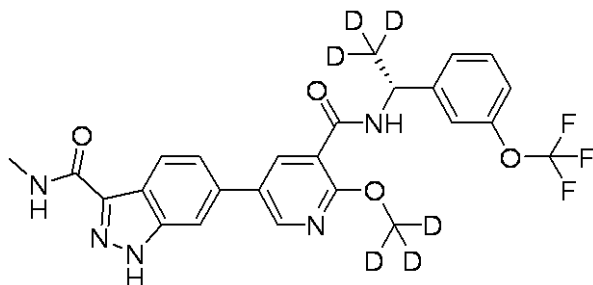
MS ESI m/z 538 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.5

4 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 5.37 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 2.85 (d, J=4.6 Hz, 3H)。
【0169】

実施例 11 (R) – 6 – (6 – (メトキシ-d3) – 5 – ((1 – (3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル – 2, 2, 2-d3) カルバモイル) ピリジン – 3 – イル) – N – メチル – 1H – インダゾール – 3 – カルボキサミド、TFA

【化26】



10

【0170】

11A: (R) – 1 – (3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタン – 2, 2, 2-d3 – 1 – アミン: 1C(a) までと同様の方法を用いて、(R) – 1 – (3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル) エタン – 2, 2, 2-d3 – 1 – アミン (345.2 mg、1.636 mmol、収率90%) を得た。

20

MS ESI m/z 209.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dt, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H)。

【0171】

11: 1に記載されたものと実質的に同様の方法を用いて、(R) – 6 – (6 – (メトキシ-d3) – 5 – ((1 – (3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル – 2, 2, 2-d3) カルバモイル) ピリジン – 3 – イル) – N – メチル – 1H – インダゾール – 3 – カルボキサミド、TFA (7.6 mg、12 μmol、収率25%) を得た。

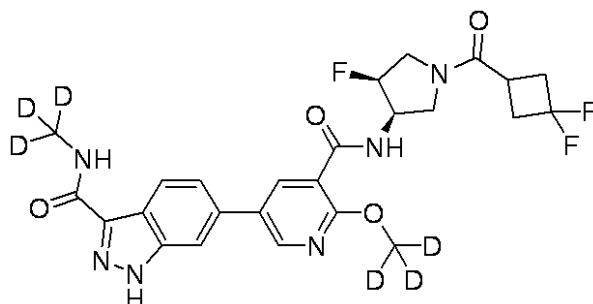
MS ESI m/z 520.2 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.37 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.31 – 8.22 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 7.26 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.20 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.9 Hz, 3H)。

30

【0172】

実施例 12 6 – (5 – ((3R, 4S) – 1 – (3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル) – 4-フルオロピロリジン – 3-イル) カルバモイル) – 6 – メトキシ d3 – ピリジン – 3 – イル) – N – メチル d3 – 1H – インダゾール – 3 – カルボキサミド
【化27】



40

12A: 1-tert-ブチル 3-メチル 6-ブロモ-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキシレート: メチル 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (0.5 g、1.960 mmol)、DMAP (0.024 g、0.196 mmol)、

50

およびTEA (0.478 mL、3.43 mmol) の、CH₂Cl₂ (14 mL) 中の溶液に、Boc無水物 (0.683 mL、2.94 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を23℃に昇温させて、24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeOH (5 mL) でトリチュレートした。固形物をtert-ブチル 3-メチル 6-ブロモ-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキシレート (520 mg、1.45 mmol、収率74%) として回収した。

MS ESI m/z 355.1 (M+H)

【0173】

12B: メチル d3 5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチネート: ナトリウム (0.51 g、22.36 mmol) を、CD₃OD (10 mL) に加え、反応が完了するまで攪拌した。反応混合物にメチル 5-ブロモ-2-クロロニコチネート (2.0 g、7.98 mmol) を加え、攪拌を16時間継続した。反応混合物を濃縮HCl溶液で酸性化し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した。有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、メチル d3 5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチネート (1.67 g、6.62 mmol、収率83%) を得た。

MS ESI m/z 251.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.6 Hz, 1H)。

【0174】

12C: 5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチン酸、ナトリウム塩: メチル d3 5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチネート (800 mg、3.17 mmol) およびNaOH (4.76 mL、4.76 mmol) の、MeOH (15 mL) 中の溶液を、マイクロ波下100℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチン酸、ナトリウム塩を得た。物質を次の反応でそのまま用いた。

MS ESI m/z 236.9 (M+H)。

【0175】

12D: (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチンアミド)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート: 5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチン酸、ナトリウム塩 (750 mg、3.19 mmol)、シス-1-boc-3-アミノ-4-フルオロピロリジン (652 mg、3.19 mmol)、およびDIPEA (0.669 mL、3.83 mmol) の、DMF (15 mL) 中の溶液に、BOP (1693 mg、3.83 mmol) を加えた。反応混合物を23℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。EtOAc (150 mL) を粗製物質に加えた。有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得て、これを水 (50 mL) 中でトリチュレートした。固形物を(3R, 4S)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチンアミド)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (1.23 g、2.92 mmol、収率92%) のシス異性体の混合物として回収した。

MS ESI m/z 421.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 – 8.31 (m, 2H), 5.34 – 5.07 (m, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.78 – 3.54 (m, 2H), 3.22 (td, J=10.3, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0176】

ラセミ混合物を、キラルSFC条件を用いて分離して、2つのピーク12D-1 (414.6 mg、0.984 mmol) および12D-2 (426.0 mg、1.011 mmol) を得た。12D-2を次の化学に用いた。

12D-1:

MS ESI m/z 421.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 – 8.39 (m, 1H), 8.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.33 – 5.11 (m, 1H), 4.81 – 4.65 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.77 – 3.55 (

10

20

30

40

50

m, 2H), 3.22 (td, J=10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

12D-2:

MS ESI m/z 421.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 – 8.39 (m, 1H), 8.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.33 – 5.08 (m, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.77 – 3.55 (m, 2H), 3.22 (td, J=10.4, 5.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H)。

【0177】

12E: 5-ブロモ-N-((3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド、TFA: (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(5-ブロモ-2-メトキシ d3-ニコチンアミド)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.475 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中の溶液に、TFA (0.914 mL、11.87 mmol) を加えた。23℃で1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (5 mL) 中でトリチュレートした。固形物を5-ブロモ-N-((3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド、TFAとして回収した。

MS ESI m/z 320.9 (M+H)。

【0178】

12F: 5-ブロモ-N-((3R, 4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド: 5-ブロモ-N-((3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド、TFA (207 mg、0.476 mmol)、3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (64.7 mg、0.476 mmol)、および DIPEA (0.291 mL、1.665 mmol) の、DMF (3 mL) 中の溶液に、BOP (252 mg、0.571 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (80 mL) と共に分液漏斗に移した。有機層を水 (20 mL x 3)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム上でヘキサン/EtOAc (100/0 から 0/100) によって精製し、5-ブロモ-N-((3R, 4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド (183 mg、0.417 mmol、収率 88%) を得た。

MS ESI m/z 439.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 – 8.35 (m, 2H), 5.40 – 5.14 (m, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.63 (m, 2H), 3.44 (t, J=10.2 Hz, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 4H)。

【0179】

12G: N-((3R, 4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチンアミド: 5-ブロモ-N-((3R, 4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-ニコチンアミド (183 mg、0.417 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (138 mg、0.542 mmol)、酢酸カリウム (65.4 mg、0.667 mmol)、および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加体 (27.2 mg、0.033 mmol) の、ジオキサン (3 mL) 中の脱気した溶液を、65℃で8時間加熱した。反応混合物を、セライトを介して濾過した。溶液を濃縮して生成物を得て、これをそのまま用いた。

MS ESI m/z 405.1 (ボロン酸のM+H)。

【0180】

12H: 1-tert-ブチル 3-メチル 6-(5-((3R, 4S)-1-(3

、3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-6-メトキシ d3-ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキシレート: N-((3R, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-メトキシ d3-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチンアミド (205 mg、0.421 mmol)、1-tert-ブチル 3-メチル 6-ブromo-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキシレート (136 mg、0.383 mmol)、リン酸カリウム三塩基性 2M 溶液 (0.57 mL、1.149 mmol)、および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体 (18.76 mg、0.023 mmol) の、DMF (3 mL) 中の脱気した溶液を、23 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。EtOAc (80 mL) を残留物に加え、これを水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮によって粗生成物を得て、これを MeOH (2 mL) でトリチュレートした。固形物を 1-tert-ブチル 3-メチル 6-(5-((3R, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-6-メトキシ d3-ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキシレート (167.6 mg、0.264 mmol、収率 69%) として回収した。

MS ESI m/z 635.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (dd, J=5.1, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=10.0, 7.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 1H), 4.92 - 4.61 (m, 1H), 4.09 - 3.58 (m, 6H), 3.42 - 3.26 (m, 1H 水と融合した), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 4H), 1.71 (s, 9H)。

【0181】

12I: 6-(5-((3R, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-6-メトキシ d3-ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸: 1H において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6-(5-((3R, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-6-メトキシ d3-ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (130 mg、0.245 mmol、収率 93%) を得た。

MS ESI m/z 521.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (t, J=3.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.63 (m, 1H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 1H MeOH と融合した), 4.21 - 3.68 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H)。

【0182】

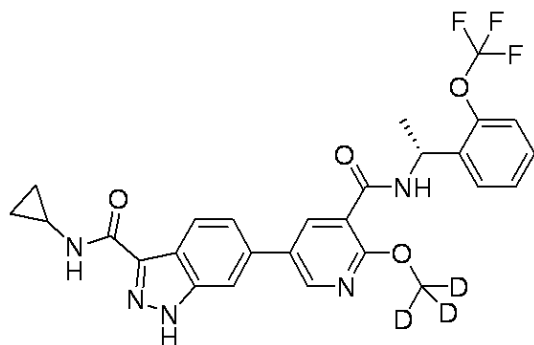
12: 1 に記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6-(5-((3R, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-6-メトキシ d3-ピリジン-3-イル)-N-メチル d3-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (3.9 mg、7.3 μmol、収率 38%) を得た。

MS ESI m/z 537.3 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (dd, J=5.5, 2.4 Hz, 1H), 8.49 (br dd, J=11.9, 7.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.12 - 3.29 (m, 4H 水ピークの下), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 4H)。

【0183】

実施例 13 (R)-N-シクロプロピル-6-(6-メトキシ d3-5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド
【化 28】



10

1を得るために用いたものと同様のプロトコルを用いて、(R)-N-シクロプロピル-6-(6-メトキシ d3-5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (6.5 mg、12 μmol、収率 29%) を得た。

MS ESI m/z 543.3 (M+H)

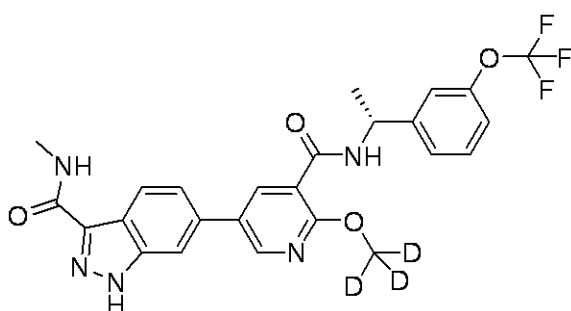
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (dd, J=3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.43 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 – 0.62 (m, 4H)。

20

【0184】

実施例 14 (R)-6-(6-メトキシ d3-5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化 29】



30

8を得るために用いられるものと同様の手順を用いて、(R)-6-(6-メトキシ d3-5-((1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (25.8 mg、50 μmol、収率 26%) を得た。

40

MS ESI m/z 517.1 (M+H)

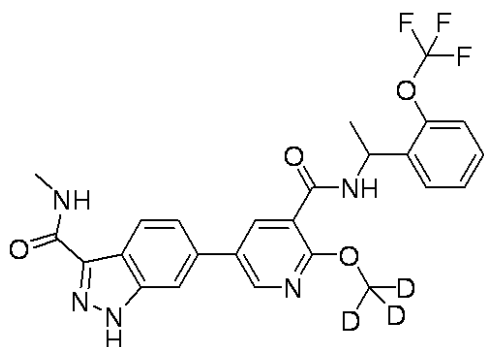
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 5.31 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0185】

実施例 15 6-(6-メトキシ d3-5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾ

50

ールー３－カルボキサミド、ホモキラル、未知のエナンチオマー
【化３０】



【０１８６】

１５Ａ：（＋／－）－１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタナミン、
HCl：１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（３．８２ｇ、１８．７
１mmol）、酢酸アンモニウム（８．６５ｇ、１１２mmol）およびシアノ水素化ホ
ウ素ナトリウム（２．９４ｇ、４６．８mmol）の、エタノール（３７mL）中の溶液
を、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、固形物を除去し、濾液を濃縮した
。飽和ブライン溶液（８０mL）を加えた。水層をエーテル（５０mL x ３）で抽出した
。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって、粗生成物を
得た。粗生成物をエーテル（１００mL）中に溶解させた。反応混合物に、１，４－ジオ
キサン中に４．０MのHCl（７．０２mL、２８．１mmol）を加え、３０分間攪拌
した。白色の固形物を、（＋／－）－１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エ
タナミン、HCl（１．３６ｇ、５．６３mmol、収率３０％）として回収した。

MS ESI m/z 206.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【０１８７】

１５：１までと同様の手順を用いて、（＋／－）－６－（６－メトキシ d₃－５－（
１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）ピリジン－３－
イル）－N－メチル－１H－インダゾール－３－カルボキサミド（１２３mg、０．２３
７mmol、収率６５％）を得た。

MS ESI m/z 517.4 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.56 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 5.41 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 2.83 (br d, J=4.3 Hz, 3H), 1.46 (br d, J=7.0 Hz, 3H)。

【０１８８】

６－（６－メトキシ d₃－５－（（１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－N－メチル－１H－インダゾール－３－カルボキサミド（１２３mg、０．２３７mmol）を、以下の条件：セルロース－４（３ x 25 cm、５μm、＃６３７３９９）、BPR圧力：１００bar、温度：３５℃、流速：２００mL／分、移動相：CO₂／MeOH（６５／３５）、検出波長：２２０nmを用いて、分取SFCによって分離した。ピーク１からの画分を合わせて、６－（６－メトキシ d₃－５－（（１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）－N－メチル－１H－インダゾール－３－カルボキサミド（２６．９mg、５２．１μmol、２２．１％。キラル純度：９９．５％）を得た。

MS ESI m/z 517.1 (M+H)

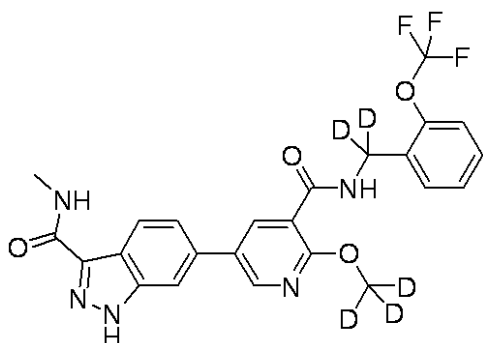
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.6, 1.

4 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 5.57 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0189】

実施例16 6-(6-メトキシ D3-5-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル D2)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化31】



1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6-(6-メトキシ D3-5-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル D2)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (7.8 mg、12.6 μmol、収率27%)を得た。

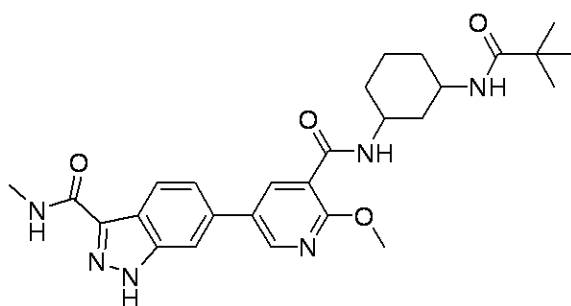
MS ESI m/z 505 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 2.84 (d, J=4.6 Hz, 3H)。

【0190】

実施例17 6-(6-メトキシ-5-(3-ピバルアミドシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、キラル、未知の異性体

【化32】



17A: tert-ブチル (3-(2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチンアミド)シクロヘキシル)カルバメート (ジアステレオマー混合物): 2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチン酸 (300 mg、0.919 mmol)、1-N-Boc-1,3-シクロヘキシルジアミン (236 mg、1.10 mmol)、および DIPEA (0.482 mL、2.76 mmol) の、DMF (4 mL) 中の溶液に、BOP (488 mg、1.103 mmol) を加えた。反応混合物を 23 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを水 (30 mL) でトリチュレートした。固形物を、tert-ブチル (3-(2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチンアミド)シクロヘキシル)カルバメート (ジス

テレオマー混合物)として回収した。

MS ESI m/z 523.1 (M+H)

【0191】

17B: 6-(5-((3-アミノシクロヘキシル)カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、2TFA (ジアステレオマー混合物): tert-ブチル(3-(2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチンアミド)シクロヘキシル)カルバメート(480mg、0.918mmol)の、CH₂Cl₂(5mL)中の溶液に、TFA(1.769mL、22.96mmol)を加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、6-(5-((3-アミノシクロヘキシル)カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、2TFA(ジアステレオマー混合物、517mg、0.793mmol、収率86%)を得た。

MS ESI m/z 423.3 (M+H)。

【0192】

17: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6-(6-メトキシ-5-((3-ピバルアミドシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物、331mg、0.653mmol)を得た。

【0193】

粗製混合物を、以下の条件: キラルIC(3x25cm、5μm)、BPR圧力: 100bar、温度: 35℃、流速: 250mL/分、移動相: CO₂/MeOH(65/35)、検出波長: 220nmを用いて、分取SFCによって分離した。ピーク3からの画分を合わせて、6-(6-メトキシ-5-((3-ピバルアミドシクロヘキシル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(32.7mg、65μmol、9.88%、キラル純度: 92%)を得た。

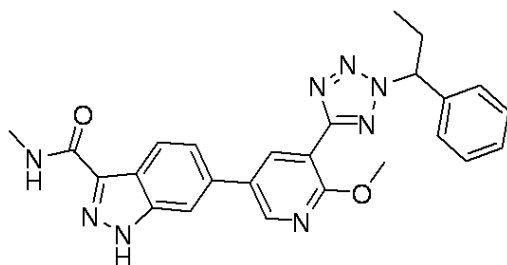
MS ESI m/z 507.4 (M+H)

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.40(br d, J=2.3 Hz, 2H), 8.34(br d, J=7.2 Hz, 1H), 8.25(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.58(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17(br d, J=4.8 Hz, 1H), 4.25(br s, 1H), 4.08(s, 3H), 3.99-3.90(m, 1H), 2.83(d, J=4.6 Hz, 3H), 1.77(br d, J=13.0 Hz, 1H), 1.70-1.52(m, 6H), 1.35(br d, J=9.5 Hz, 1H), 1.11-1.07(m, 9H)。

【0194】

実施例18 6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知のエナンチオマー

【化33】



18A: (rac)- (1-プロモプロピル)ベンゼン: 1-フェニルプロパン-1-オール(0.5g、3.67mmol)および三臭化リン(0.693mL、7.34mmol)のCHCl₃(10mL)中の溶液を、70℃で16時間加熱した。反応混合物を氷(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で希釈した。有機層を分離し、水(20mL)、次いでブライン(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥させ、真空で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーを用いてヘキサン／CH₂Cl₂（4／1）によって精製して、（rac）-（1-ブロモプロピル）ベンゼン（540mg、2.71mmol、収率74%）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.29 (m, 5H), 4.91 (dd, J=7.9, 7.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.12 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0195】

18B：5-ブロモ-2-メトキシ-3-（1H-テトラゾール-5-イル）ピリジン：5-ブロモ-2-メトキシニコチノニトリル（1.09g、5.12mmol）、およびアジドトリブチルスズ（1.402mL、5.12mmol）の、DMF（15mL）中の溶液を、マイクロ波下150℃で2.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、MeOH（19mL）／水（13.5mL）／HOAc（5.5mL）の混合物で希釈した。白色の固形物が沈殿した。混合物を室温で1時間攪拌した。固形物を回収し、トルエン（10mL）中でトリチュレートした。白色の固形物を、5-ブロモ-2-メトキシ-3-（1H-テトラゾール-5-イル）ピリジン（1.172g、4.45mmol、収率87%）として回収した。

MS ESI m/z 256.0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 – 8.53 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0196】

18C：（rac）-（5-ブロモ-2-メトキシ-3-（2-（1-フェニルプロピル）-2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン：5-ブロモ-2-メトキシ-3-（1H-テトラゾール-5-イル）ピリジン（300mg、1.172mmol）、（+/-）-（1-ブロモプロピル）ベンゼン（292mg、1.465mmol）、およびK₂CO₃（243mg、1.757mmol）の、DMF（8mL）中の溶液を、23℃で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc（100mL）で希釈した。有機層を10%LiCl溶液（30mL）、ブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および濃縮によって粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーを用いてヘキサン／EtOAc（2／1）によって精製し、（rac）-（5-ブロモ-2-メトキシ-3-（2-（1-フェニルプロピル）-2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン（286.7mg、0.738mmol、収率63%）を得た。

MS ESI m/z 374.0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 5.87 (dd, J=8.9, 6.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 1H), 2.50 – 2.30 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0197】

18D：（rac）-2-メトキシ-3-（2-（1-フェニルプロピル）-2H-テトラゾール-5-イル）-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）ピリジン：（rac）-5-ブロモ-2-メトキシ-3-（2-（1-フェニルプロピル）-2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン（276mg、0.738mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（225mg、0.885mmol）、酢酸カリウム（109mg、1.106mmol）、および1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロライド ジクロロメタン複合体（60.2mg、0.074mmol）の、ジオキサン（5mL）中の脱気した溶液を、80℃で16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム上でヘキサン／EtOAc（100／0から60／40）によって精製し、（rac）-2-メトキシ-3-（2-（1-フェニルプロピル）-2H-テトラゾール-5-イル）-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）ピリジン（312mg、0.741mmol、収率100%）を得た。

MS ESI m/z 422.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 6.01 (dd, J=8.9, 6.6 Hz, 1H), 4.08

10

20

30

40

50

(s, 3H), 2.76 – 2.26 (m, 2H), 1.39 (s, 12H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0198】

18E: tert-ブチル 6-ブロモ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート: 1Gまでと同様の手順を用いて、tert-ブチル 6-ブロモ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (346 mg、0.978 mmol、収率34%)を得た。

MS ESI m/z 354.1 (M+H)

【0199】

18: (rac)-6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド: tert-ブチル 6-ブロモ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (130 mg、0.367 mmol)、2-メトキシ-3-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)-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)ピリジン (155 mg、0.367 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体 (17.98 mg、0.022 mmol)、およびリン酸カリウム三塩基性 2M溶液 (0.551 mL、1.101 mmol)の、DMF (2 mL)中の脱気した溶液を、100℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、Combiflash RF200上で、カラム: 100g C18 Red iSep Rf High performance Gold、溶媒A: 0.1% TFAを含む、水/MeOH (90/10)、溶媒B: 0.1% TFAを含む、水/MeOH (10/90)、流速: 60 mL/分、開始%B: 10%、最終%B: 100%、波長1: 254、波長2: 220によって精製し、(rac)-6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (92.7 mg、0.198 mmol、収率54%)を得た。

MS ESI m/z 469.0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.65 – 6.53 (m, 3H), 5.23 (dd, J=8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.65 (dt, J=14.2, 6.9 Hz, 1H), 0.18 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0200】

物質を以下の条件: Chiralcel OJ-H (3x25 cm、5 μm)、BPR圧力: 100 bar、温度: 40℃、流速: 160 mL/分、移動相: CO₂/MeOH w 0.1% NH₄OH (78/22)、検出波長: 250 nmを用いて、分取SFCによって分離した。

【0201】

18-1: ピーク1からの画分を合わせて、6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (a) (32 mg、0.068 mmol、35%、キラル純度: 99.5%)を得た。

MS ESI m/z 469.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 6.04 (dd, J=9.0, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0202】

18-2: ピーク2からの画分を合わせて、6-(6-メトキシ-5-(2-(1-フェニルプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (b) (32 mg、0.068 mmol、35%、キラル純度: 99.4%)を得た。

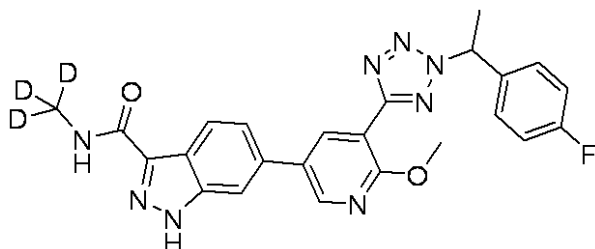
MS ESI m/z 469.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.37 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 6.17 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 1H DMSOと融合した), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0203】

実施例19 6- (5- (2- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -2H-テトラゾール-5-イル) -6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知のエナンチオマー

【化34】



19A: 6-ブromo-N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド: 1Fまでと同様の手順を用いて、6-ブromo-N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (231mg、0.895mmol) を得た。

MS ESI m/z 257.1 (M+H)

【0204】

19B: tert-ブチル 6-ブromo-3- ((メチル- d_3) カルバモイル) -1H-インダゾール-1-カルボキシレート: 1Gまでと同様の方法を用いて、tert-ブチル 6-ブromo-3- ((メチル- d_3) カルバモイル) -1H-インダゾール-1-カルボキシレート (149mg、0.414mmol、収率79%) を得た。

MS ESI m/z 357.0 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 – 8.37 (m, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 1.76 (s, 9H)。

【0205】

19C: 6- (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド: 1Lに記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6- (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (97mg、0.305mmol、収率73%) を得た。

MS ESI m/z 311.1 (M+H)

【0206】

19D: 6- (6-メトキシ-5- (1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド: 18Bに記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6- (6-メトキシ-5- (1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (32mg、0.091mmol、収率29%) を得た。

MS ESI m/z 354.1 (M+H)

【0207】

19E: (+/-) -6- (5- (2- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -2H-テトラゾール-5-イル) -6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド: 18Cに記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(+/-) -6- (5- (2- (1- (4-フルオロフェニル) エチル) -2H-テトラゾール-5-イル) -6-メトキシピリジン-3-イル) -N- (メチル- d_3) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (32mg、0.091mmol、収率29%) を得た。

ル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - (メチル - d 3) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド (16 mg、0.033 mmol、収率 37%) を得た。

MS ESI m/z 476.1 (M+H)。

【0208】

19-1: 180に記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6 - (5 - (2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - (メチル - d 3) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド PK1 (a) (2.1 mg、0.0042 mmol、収率 13%) を得た。

MS ESI m/z 476.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (br s, 1H), 8.57 (q, J=2.5 Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.18 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.15 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0209】

19-2: PK2 (b): 6 - (5 - (2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - (メチル - d 3) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド PK2 (b) (4.6 mg、0.0097 mmol、収率 29%)。

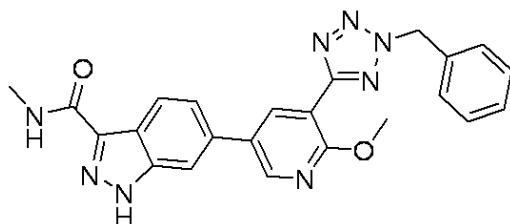
MS ESI m/z 476.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.32 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.12 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0210】

実施例 20 6 - [5 - (2 - ベンジル - 2 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

【化 35】



19までと同様の方法を用いて、6 - [5 - (2 - ベンジル - 2 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド (6.0 mg、0.013 mmol、収率 19%) を得た。

MS ESI m/z 441.2 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 8.26 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 6.04 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.83 (br d, J=4.4 Hz, 3H)。

【0211】

実施例 21 6 - {6 - メトキシ - 5 - [(3 - フェニルシクロヘキシル) カルバモイル] ピリジン - 3 - イル} - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、ホモキラル、未知の異性体

10

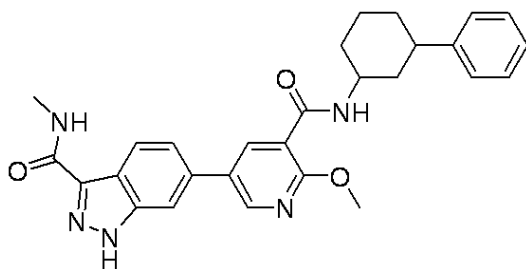
20

30

40

50

【化 3 6】



【0 2 1 2】

21A: 2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチン酸: 1Hまでと同様の手順を用いて、2-メトキシ-5-(3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)ニコチン酸(735mg、2.072mmol、収率96%)を得た。

MS ESI m/z 327.1 (M+H)

【0 2 1 3】

21: 1に記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(ジアステレオマー混合物、251mg、0.510mmol、収率83%)を得た。粗製混合物を以下の条件: Chiralpak OD (3x25cm、5μm)、BPR圧力: 100bar、温度: 40℃、流速: 170mL/分、移動相: CO₂/MeOH (68/32)、検出波長: 220nmを用いて、分取SFCによって分離した。

【0 2 1 4】

21-1: ピーク1からの画分を合わせて、6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(78mg、158μmol、30%、キラル純度: 98.7%)を得た。

MS ESI m/z 484.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 (br s, 1H), 8.72 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 4H), 2.02 - 1.47 (m, 8H)。

【0 2 1 5】

21-2: ピーク3からの画分を合わせて、6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(11.4mg、24μmol、4.5%、キラル純度: 99.5%)を得た。

MS ESI m/z 484.1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.64 (br s, 1H), 8.68 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (dq, J=11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 4H)。

【0 2 1 6】

21-3: ピーク2からの画分を合わせて、6-{6-メトキシ-5-[(3-フェニルシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(63mg、130μmol、25%、キラル純度: 98.7%)を得た。

10

20

30

40

50

MS ESI m/z 484.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.65 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 3H), 8.26 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.01 – 1.47 (m, 8H)。

【0217】

21-4: ピーク4からの画分を合わせて、6- {6-メトキシ-5- [(3-フェニルシクロヘキシル) カルバモイル] ピリジン-3-イル} -N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (8.4 mg、17 μmol 、3.4%、キラル純度: 92.6%) を得た。

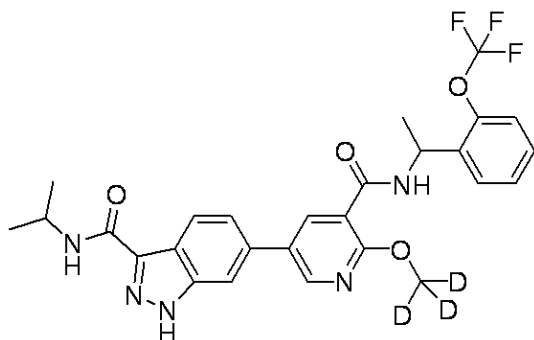
MS ESI m/z 484.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (br s, 1H), 8.68 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.43 – 8.31 (m, 2H), 8.27 – 8.22 (m, 1H), 8.19 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 2.83 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.59 – 1.10 (m, 4H)。

【0218】

実施例22 (rac)-N-イソプロピル-6-(6-メトキシ d_3 -5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化37】



【0219】

22A: 5-(3-(イソプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-メトキシ d_3 -ニコチン酸: 1Hまでと同様の手順を用いて、5-(3-(イソプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-メトキシ d_3 -ニコチン酸 (273 mg) を得た。

MS ESI m/z 358.2 (M+H)

【0220】

22: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、(rac)-N-イソプロピル-6-(6-メトキシ d_3 -5-((1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (5.1 mg、8.99 μmol 、収率21%) を得た。

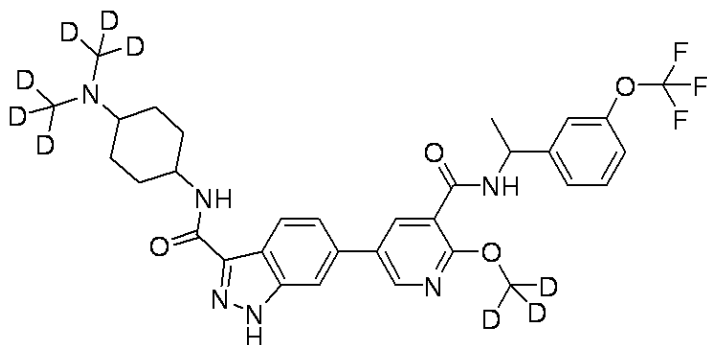
MS ESI m/z 545.1 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.24 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 4H), 5.48 – 5.36 (m, 1H), 4.18 (dq, $J=13.7, 6.5$ Hz, 1H), 1.47 (br d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.21 (br d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

【0221】

実施例 23 N-(4-(ジメチル d6-アミノ)シクロヘキシル)-6-(6-メトキシ d3-5-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物)

【化 38】



23A: tert-ブチル (4-(ビス(メチル-d3)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (ジアステレオマー混合物): N-4-Boc-アミノシクロヘキサノン (100mg、0.469mmol)、ジメチル d6-アミン (103mg、1.172mmol)、およびトリエチルアミン (0.163mL、1.172mmol) の、MeOH (2mL) および THF (2mL) 中の溶液に、23℃で、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (73.7mg、1.172mmol) を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、濃縮した。残留物を EtOAc (30mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20mL) に分配した。有機層をブライン (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥した溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル (4-(ビス(メチル-d3)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (ジアステレオマー混合物、93mg、372μmol、収率79%) を得た。

MS ESI m/z 249.4 (M+H)

【0222】

23B: N1, N1-ビス(メチル-d3)シクロヘキサノン-1, 4-ジアミン (ジアステレオマー混合物): tert-ブチル (4-(ジメチル d6-アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (92.5mg、0.372mmol) および TFA (0.717mL、9.31mmol) の、CH₂Cl₂ (2mL) 中の溶液を、23℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、N1, N1-ビス(メチル-d3)シクロヘキサノン-1, 4-ジアミン (ジアステレオマー混合物、148mg、393μmol、収率100%) を得た。

【0223】

23C: 5-(3-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メトキシ-d3)ニコチン酸 (ジアステレオマー混合物): 1Hまでと同様の手順を用いて、5-(3-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メトキシ-d3)ニコチン酸 (ジアステレオマー混合物、93mg) を得た。

MS ESI m/z 447.1 (M+H)

【0224】

23: 1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、N-(4-(ビス(メチル-d3)アミノ)シクロヘキシル)-6-(6-(メトキシ-d3)-5-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (ジアステレオマー混合物、4.4mg、6.80μmol、収率17%) を得た。

MS ESI m/z 634.3 (M+H)

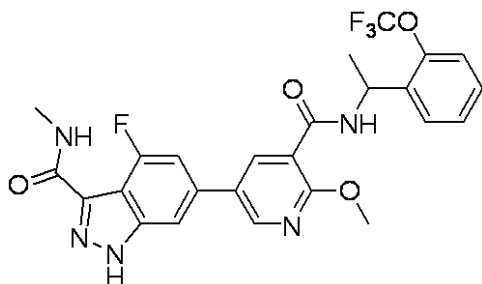
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36

— 8.04 (m, 3H), 7.87 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.63 — 7.56 (m, 1H), 7.53 — 7.42 (m, 3H), 7.25 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.21 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.27 — 3.82 (m, 1H), 2.10 — 1.93 (m, 3H), 1.90 — 1.76 (m, 2H), 1.76 — 1.44 (m, 7H)。

【0225】

実施例24 4-フルオロ-6-[6-メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド

【化39】



10

1において記載されるものと実質的に同様の方法を用いて、4-フルオロ-6-[6-メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド（ラセミ体、6.3 mg、11 μmol 、収率34%）を得た。

20

MS ESI m/z 532.3 ($M+H$)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.38 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 — 7.63 (m, 1H), 7.46 — 7.33 (m, 4H), 5.47 — 5.36 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0226】

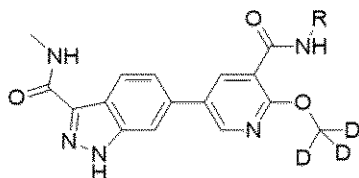
表1. 表1の化合物は、実施例1と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体である。

30

40

50

【表 9】



実施例	名前	R	M+H
25	6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[(1S)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		517.1
26	tert-ブチル 3-{[2-(ジェウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}プロパノエート		457.2
27	6-(5-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		497.3
28	tert-ブチル 3-{[2-(ジェウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}-2,2-ジメチルプロパノエート、TFA		485.1
29	tert-ブチル (3R)-3-{[2-(ジェウテロ)メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド}ブタノエート		471.4
30	6-(5-[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル)-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		535.2

10

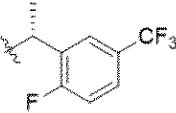
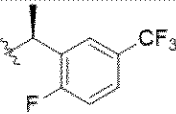
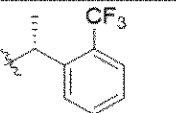
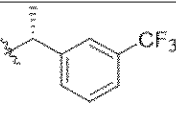
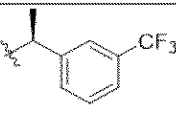
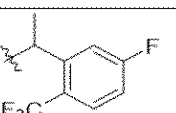
20

30

40

50

【表 10】

31	6-(5-[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル)-8-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		519.1
32	6-(5-[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル)-8-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		519.3
33	6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		501.2
34	6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[(1R)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		501.2
35	6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[(1S)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		501.0
36	6-[5-(1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル)-8-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		519.0

【0227】

表 2. 表 2 の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。R 1 が水素でない場合、全てのアミンは R 基の欄に示される。

10

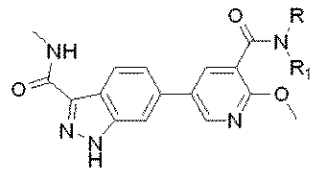
20

30

40

50

【表 1 1】



実施例	名前	R	M+H
37	8-{8-メトキシ-5-[(3-フェニルブチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		461.3
38	8-(5-{[3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		490.3
39	8-(5-{[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		496.4

10

20

30

40

50

【表 1 2】

40	8-(5-([3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		478.0
41	8-(5-([3-(4-フルオロフェニル)ブチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		478.0
42	8-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		474.1
43	8-[5-([[(1S,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル		474.0
44	8-[5-([[(1S,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル		474.0
45	8-(8-メトキシ-5-([[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		442.0
46	8-(8-メトキシ-5-([[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		442.0
47	8-(8-メトキシ-5-([2-(フェニルスルファモイル)エチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		509.0
48	8-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、cis、ホモキラル		474.3
49	8-[5-([2-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、cis、ホモキラル		474.1
50	8-[5-([4-フルオロ-2-(オキサネ-4-イルオキシ)フェニル]メチル]カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		534.1
51	8-[6-メトキシ-5-([[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]メチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		458.3

10

20

30

40

50

【表 13】

52	6-[6-メトキシ-5-({[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		458.1
53	6-[6-メトキシ-5-({[2-(モルホリン-4-イル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.9
54	6-[5-({[2-({ジメチルアミノ}メチル)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		472.9
55	6-[6-メトキシ-5-({[3-フェノキシプロピル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		480.2
56	6-[5-({[2-(ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		478.1
57	6-[5-({[2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		529.2
58	6-[6-メトキシ-5-({[2-メトキシフェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		448.2
59	6-[6-メトキシ-5-({[2-(2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		488.0
60	6-[5-({[3-(tert-ブトキシ)プロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		440.3
61	6-[6-メトキシ-5-({[3-(オキサン-2-イルオキシ)プロピル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		488.2
62	6-[5-({[3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		488.3

10

20

30

40

50

【表 1 4】

63	8-(5-([3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		478.3
64	8-(6-メトキシ-5-([3-(2-メチルプロポキシ)プロピル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		440.3
65	8-(5-([3-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		485.0
66	8-(5-([2-メタンスルホニルフェニル]メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		494.1
67	8-(6-メトキシ-5-([1-(1S,3R)-3-フェニルシクロペンチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		470.0
68	8-[6-メトキシ-5-([1-(フェノキシメチル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		488.2
69	8-[6-メトキシ-5-([2-(プロパン-1-スルホニル)フェニル]メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		521.9
70	8-[5-([1(1R,2R)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、trans、ホモキラル		474.2
71	8-[5-([1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		474.2
72	8-(6-メトキシ-5-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]シクロプロピル]メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		540.3
73	tert-ブチル N-{2-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド]メチル]フェニル}カルバメート		531.4
74	tert-ブチル 3-([2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル]ホルムアミド)プロパノエート		454.1

10

20

30

40

50

【表 15】

75	6-[6-メトキシ-5-([2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		514.4
76	6-[6-メトキシ-5-([2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.3
77	tert-ブチル N-[(1R,2S)-2-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル)ホルムアミド]メチル]シクロヘキシル]カルバメート		537.1
78	6-[5-([2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		482.2
79	6-(6-メトキシ-5-[(2-フェニルオキサン-3-イル)メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.3
80	6-[6-メトキシ-5-([2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		522.2
81	6-(5-[(2,2-ジメチルシクロヘキシル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		450.1
82	6-(5-[(2-エチルフェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		444.2
83	6-(5-[(2-tert-ブチルオキサン-3-イル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		480.1
84	6-(5-[(2-シアノフェニル)メチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		441.0

10

20

30

40

50

【表 16】

85	8-[5-({[2-(シクロプロピルスルファモイル)フェニル]メチル}カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		535.2
86	8-[5-({[2-(シクロブチルメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.2
87	8-(8-メトキシ-5-{{[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)シクロヘキシル]カルバモイル}ピリジン-3-イル})-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		508.3
88	エチル 3-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-8-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート		454.2
89	8-(5-{{[3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル]メチル}カルバモイル}-8-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		482.2
90	tert-ブチル 3-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-8-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート		482.2
91	8-[5-({2-({[4-フルオロフェニル]メチル}カルバモイル)-2,2-ジメチルエチル}カルバモイル)-8-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		533.3
92	8-[8-メトキシ-5-({[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.2
93	8-[8-メトキシ-5-({[2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		473.9
94	8-(8-メトキシ-5-{{[2-メトキシピリジン-3-イル]メチル}カルバモイル}ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		447.2
95	8-(8-メトキシ-5-[3-フェニルアダマンタン-1-イル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		538.3

10

20

30

40

50

【表 17】

96	8-[6-メトキシ-5-({[1-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		547.2
97	8-[6-メトキシ-5-({[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.1
98	8-(6-メトキシ-5-({[3-(モルホリン-4-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		521.4
99	8-(6-メトキシ-5-({[3-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		505.3
100	8-[6-メトキシ-5-({[3-[メチル(プロピル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		507.0
101	8-[6-メトキシ-5-({[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		488.2
102	8-[6-メトキシ-5-({[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		484.2
103	8-(5-({[2,2-ジフルオロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		462.0
104	8-[5-({[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		502.0
105	8-[5-({[1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		516.3
106	8-[5-({[3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		486.1
107	8-[5-({[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.3

10

20

30

40

50

【表 18】

108	6-[6-メトキシ-5-({2-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		484.2
109	6-[6-メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		498.0
110	6-[5-({2-(シクロペンチルメトキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.0
111	6-[6-メトキシ-5-({3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		474.0
112	6-[5-({2-(シクロブチルメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		501.2
113	6-[5-({2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.1
114	6-[5-({2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		502.0
115	6-[5-({3-(シクロブチルメトキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.2
116	6-[5-({2,2-ジメチルシクロペンチル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		436.0
117	6-[5-({3-(シクロブチルメトキシ)ピリジン-2-イル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		500.9
118	6-{6-メトキシ-5-[(3-フェノキシシクロヘキシル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		500.0

10

20

30

40

50

【表 19】

119	6-[5-({[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		518.1
120	6-[5-({[3-(ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		479.0
121	6-[5-({[3-(ジエチルカルバモイル)シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		507.1
122	6-[5-({[3-[エチル(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		493.0
123	6-[5-({[3-[(シクロプロピルメチル)(プロピル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		547.2
124	6-[5-({[3-[(シクロブチルメチル)(エチル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		547.2
125	6-[5-({[3-[(シクロプロピル(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル]カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		505.2
126	6-[5-({[3,5-ジフルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		510.1
127	6-[5-({[2-フルオロ-6-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		492.0
128	6-[5-({[2-(シクロプロピルメトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		522.0

10

20

30

40

50

【表 20】

129	6-[6-メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラ、未知の異性体		498.0
130	6-[5-({5-フルオロ-2-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		492.2
131	6-[6-メトキシ-5-({2-[(3-メチルシクロペンチル)オキシ]フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.2
132	6-(5-{{3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)シクロヘキシル}カルバモイル}-6-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		527.2
133	シクロヘキシル 1-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]シクロプロパン-1-カルボキシレート、TFA		506.0
134	6-[5-[(3S)-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		502.1
135	tert-ブチル 4-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート		468.0
136	tert-ブチル (3S)-3-{2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-アミド}ピロリジン-1-カルボキシレート		495.4
137	6-[5-({2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		518.2
138	6-[5-[(シクロヘキシルメチル)カルバモイル]-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		421.9

10

20

30

40

50

【表 2 1】

139	tert-ブチル (3S)-3-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート		488.4
140	シクロペンチル 1-[(2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)メチル]シクロプロパン-1-カルボキシレート		492.3
141	tert-ブチル (3R)-3-({2-メトキシ-5-[3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]ピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート		488.2
142	6-[5-({3-[シクロプロピル(シクロプロピルメチル)カルバモイル]プロピル}カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		505.1
143	6-[6-メトキシ-5-({[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		485.1

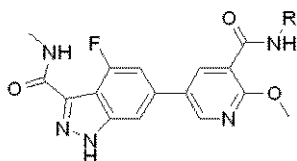
10

20

【0 2 2 8】

表 3. 表 3 の化合物は、実施例 2 6 と同様に合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

【表 2 2】



30

実施例	名前	R	M+H
144	tert-ブチル 3-({5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート		500.2
145	6-(5-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-4-フルオロ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		512.4
146	tert-ブチル (3S)-3-({5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ホルムアミド)ブタノエート		486.3
147	4-フルオロ-6-[6-メトキシ-5-({[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		532.2

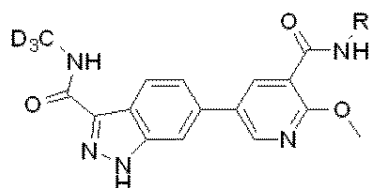
40

50

【0229】

表4．表4の化合物は、実施例1および12と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

【表23】



実施例	名前	R	M+H
148	オキサン-4-イル 3-[(2-メトキシ-5-{3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾール-6-イル}ピリジン-3-イル)ホルムアミド]-2,2-ジメチルプロパノエート		513.2
149	tert-ブチル 3-[(2-メトキシ-5-{3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾール-6-イル}ピリジン-3-イル)ホルムアミド]-2,2-ジメチルプロパノエート		485.2
150	tert-ブチル 3-[(2-メトキシ-5-{3-[(ジウテロ)メチルカルバモイル]-1H-インダゾール-6-イル}ピリジン-3-イル)ホルムアミド]プロパノエート		457.0
151	8-[8-メトキシ-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		517.0
152	8-[8-メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		517.4
153	-[8-メトキシ-5-({2-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(ジウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		503.0

【0230】

表5．表5に示される化合物は、実施例1と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

10

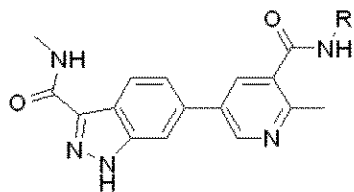
20

30

40

50

【表 2 4】



実施例	名前	R	M+H
154	N-メチル-6-(6-メチル-5-[(1S,3R)-3-フェニルシクロペンチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		454.0
155	N-メチル-6-[6-メチル-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知の異性体		498.3
156	N-メチル-6-[6-メチル-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知の異性体		498.1
157	6-[5-({[2-(シクロペンチルオキシ)-5-フルオロフェニル]メチル}カルバモイル)-6-メチルピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		502.2

【0 2 3 1】

表 6 . 表 6 の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

10

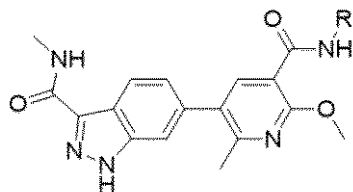
20

30

40

50

【表 2 5】



実施例	名前	R	M+H
158	6-[6-メトキシ-2-メチル-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		528.1
159	6-(5-{[(2,2-ジメチルシクロペンチル)メチル]カルバモイル}-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		450.2
180	6-[6-メトキシ-2-メチル-5-({3-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.2
181	6-[5-({[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル]-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		532.2

【0232】

表 7 . 表 7 の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

10

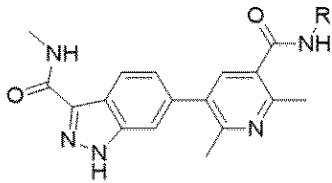
20

30

40

50

【表 2 6】



実施例	名前	R	M+H
162	6-[2,6-ジメチル-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		511.9
163	6-[2,6-ジメチル-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知の異性体		512.1
164	6-[2,6-ジメチル-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、ホモキラル、未知の異性体		512.1

【0233】

表 8 . 表 8 の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

10

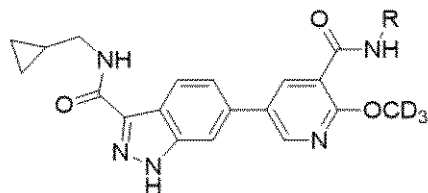
20

30

40

50

【表 27】

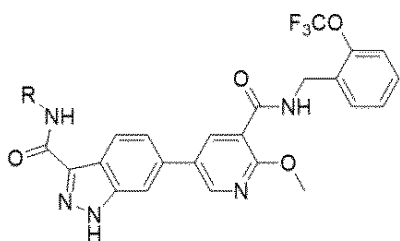


実施例	名前	R	M+H
185	tert-ブチル 3-[(5-{3-[(シクロプロピルメチル)カルバモイル]-1H-インダゾール-6-イル}-2-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド]プロパノエート		497.6
186	N-(シクロプロピルメチル)-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		557.4
187	6-(5-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		537.3
188	N-(シクロプロピルメチル)-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-({1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		557.2

【0234】

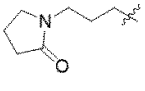
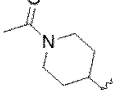
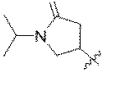
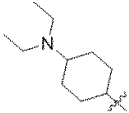
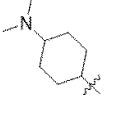
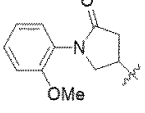
表9．表9の化合物は、実施例24および25と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

【表 28】



実施例	名前	R	M+H
169	N-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		647.5
170	N-エチル-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		514.4
171	N-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		554.3
172	N-(シクロプロピルメチル)-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		540.4
173	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		613.2
174	N-シクロプロピル-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		525.9
175	N-ブチル-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		542.2
176	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		528.2

【表 29】

177	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		611.2
178	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		568.1
179	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(プロパン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		528.4
180	N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		611.3
181	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[5-オキソ-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		611.2
182	N-(2-ヒドロキシエチル)-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		530.0
183	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		519.1
184	N-[4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル]-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		639.5
185	N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		611.1
186	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-[1-(2-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		675.3
187	8-[6-メトキシ-5-({[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		583.1

10

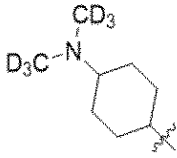
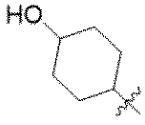
20

30

40

50

【表 3 0】

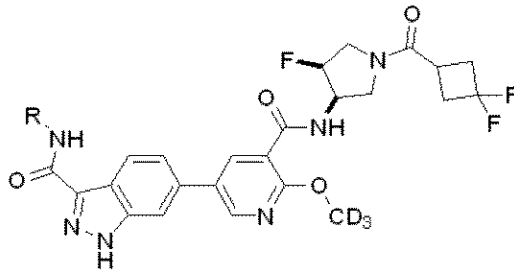
188	N-{4-[ジ(ジュウテロ)メチルアミノ]シクロヘキシル}-6-[6-メトキシ-5-({2-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		817.5
189	6-[6-メトキシ-5-({2-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}-N-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		584.4

10

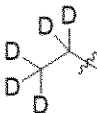
【 0 2 3 5】

表 1 0 . 表 1 0 の化合物は、実施例 1 2、2 4、および 2 5 と同様の方法で合成した。全ての化合物はホモキラルである。

【表 3 1】



20

実施例	名前	R	M+H
190	N-シクロプロピル-6-(5-[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		560.1
191	6-(5-[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		810.1
192	6-(5-[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-[(1,1,2,2,2-ジュウテロ)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		553.2
193	6-(5-[(3R,4S)-1-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバモイル}-6-(ジュウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		594.2

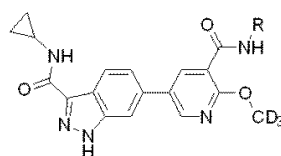
40

【 0 2 3 6】

50

表 1 1 . 表 1 1 の化合物は、実施例 1 および 1 2 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

【表 3 2】



実施例	名前	R	M+H
194	N-シクロプロピル-6-(5-([1S]-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)カルバモイル)-8-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		545.2
195	tert-ブチル (3S)-3-(5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド)ブタノエート		497.5
196	tert-ブチル (3R)-3-(5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド)ブタノエート		497.0
197	N-シクロプロピル-6-[8-(ジユテロ)メトキシ-5-([1-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		543.3
198	8-(5-([3S]-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)-8-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		523.4
199	N-シクロプロピル-6-(5-([3R,4S]-1-(3,3-ジフルオロシクロペンタンカルボニル)-4-フルオロピロリジン-3-イル)カルバモイル)-8-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		574.5
200	tert-ブチル 3-(5-[3-(シクロプロピルカルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド)-2,2-ジメチルプロパノエート		511.4
201	N-シクロプロピル-6-(5-([1R]-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル)カルバモイル)-8-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		581.1
202	N-シクロプロピル-6-[8-(ジユテロ)メトキシ-5-([1R]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル)カルバモイル]ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		543.2
203	N-シクロプロピル-6-(5-([3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル)-8-(ジユテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		570.0

10

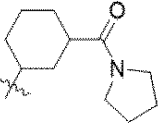
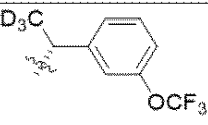
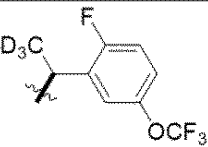
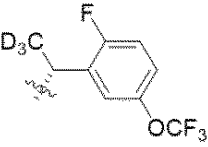
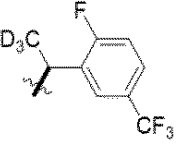
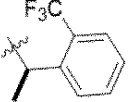
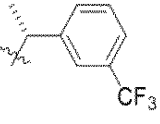
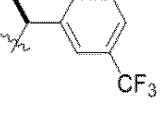
20

30

40

50

【表 3 3】

204	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		534.4
205	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジェウテロ)エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		548.0
206	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジェウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		584.2
207	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジェウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		584.1
208	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-ジェウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジェウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		548.3
209	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		527.2
210	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		527.3
211	N-シクロプロピル-6-[6-(ジェウテロ)メトキシ-5-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		527.2

【0237】

表 1 2 . 表 1 2 の化合物は、実施例 1 および 1 2 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

10

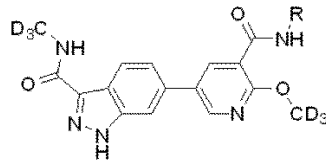
20

30

40

50

【表 3 4】



実施例	名前	R	M+H
212	8-[5-({1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		522.2
213	8-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		522.2
214	8-[8-(ジユウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		504.2
215	8-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		525.2
216	8-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		541.2
217	8-[8-(ジユウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、TFA		523.2
218	8-(5-{[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル}-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		538.1
219	8-[8-(ジユウテロ)メトキシ-5-{[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		504.4

10

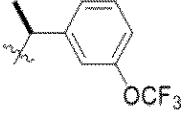
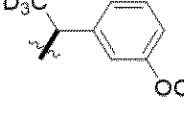
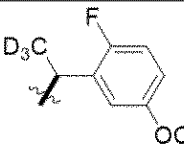
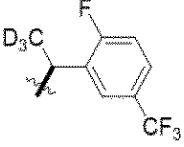
20

30

40

50

【表 3 5】

220	6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		520.3
221	6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-{[(1S)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		523.2
222	6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		541.2
223	6-(5-{[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-(ジユウテロ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		525.4

10

20

【0 2 3 8】

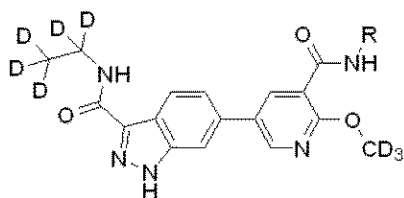
表 1 3 . 表 1 3 の化合物は、実施例 1 および 1 2 と同様の方法で合成した。本文中で特に断らない限り、描写されていない立体化学はラセミ体またはジアステレオマー体である。

30

40

50

【表 3 6】



実施例	名前	R	M+H
224	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[[[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル]-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		554.3
225	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[[[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル]-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		553.8
226	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[[[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		538.0
227	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[[[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		537.9
228	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[5-({1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバモイル)-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		538.1
229	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-[[[(1R)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		520.2

10

20

30

40

50

【表 3 7】

230	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-[(1S)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		520.1
231	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-[(1R)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		538.3
232	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-[(1R)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		539.1
233	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル)-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		557.2
234	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[(1R)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル)-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		541.3
235	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-[6-(ジユウテロ)メトキシ-5-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		520.2
236	N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-6-(5-[(1S)-1-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル](2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル)-8-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		541.2
237	8-(5-[(3R)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-6-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル)-N-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサミド		518.2
238	tert-ブチル (3S)-3-[[5-(3-[(1,1,2,2,2-ジユウテロ)エチル]カルバモイル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(ジユウテロ)メトキシピリジン-3-イル]ホルムアミド}ブタノエート		490.3

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ジュンチン・グオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チェン・ジエ

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キャロリン・ダイアン・ジアーバ

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エイミー・シー・ハート

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 グアンリン・ルオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・イー・マコー

アメリカ合衆国 1 8 9 7 7 ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、コマンダーズ・ドライブ 5 5 番

(72)発明者 ウィリアム・ジェイ・ピッツ

アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、グラディオラ・サークル 1 番

(72)発明者 シン・ユエン・シット

アメリカ合衆国 0 6 4 5 0 コネチカット州メリデン、ハーキンス・レイン 4 6 番

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 0 0 6 7 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)