

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6522592号
(P6522592)

(45) 発行日 令和1年5月29日 (2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019.5.10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08

請求項の数 42 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-517959 (P2016-517959)
(86) (22) 出願日	平成26年6月4日 (2014.6.4)
(65) 公表番号	特表2016-521706 (P2016-521706A)
(43) 公表日	平成28年7月25日 (2016.7.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/040892
(87) 国際公開番号	W02014/197584
(87) 国際公開日	平成26年12月11日 (2014.12.11)
審査請求日	平成29年5月29日 (2017.5.29)
(31) 優先権主張番号	61/831, 834
(32) 優先日	平成25年6月6日 (2013.6.6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	14/292, 082
(32) 優先日	平成26年5月30日 (2014.5.30)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504389991
	ノバルティス アーゲー
	スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
	35
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	ゴーシュ, マライ
	アメリカ合衆国 テキサス 76134,
	フォート ワース, カークランド コ
	ート 4221

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1H-インドール-1-カルボキサミド誘導体を含有する局所水性眼科用組成物および眼疾患の治療へのその使用

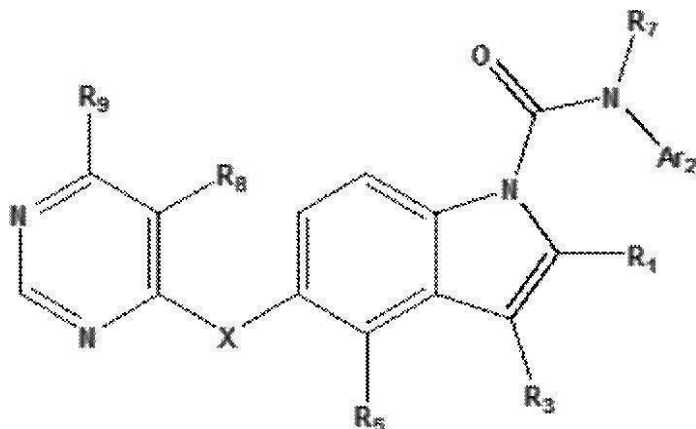
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

反復投与用水性眼科用懸濁液組成物であって、

以下の式 I :

【化1】



I

【式中】

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり ;

R_3 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_5 は水素またはハロゲンであり；

R_7 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は O または S であり；

R_8 は水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；

R_9 は $(CR_{11}R_{12})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_n$ 複素環、 $(CR_{11}R_{12})_nOR_{15}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_nC(O)ER_{13}$ 、および $(CR_{11}R_{12})_nS(O)_mR_{17}$ からなる群より選択され；または

R_8 および R_9 はそれらが結合する原子と互いに組み合わせられて、 N 、 O または S より選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有する飽和 4 ~ 7 員の複素環を形成し、この際、

複素環は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 0、1、または 2 つの基で置換され；

Ar_2 はフェニル、ナフチル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、この際、各ヘテロアリアルは N 、 O または S から選択される 1、2、または 3 つの環ヘテロ原子を有し、またこの際、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリアル基は非置換、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $CO_2C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 つの基により置換され；

m は 0、1、または 2 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

E は O または NR_{18} であり；

R_{11} 、 R_{12} および R_{18} は同一または異なり、および独立して、各存在ごとに、水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；および

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{17} は、独立して、各存在ごとに、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよび複素環からなる群より選択され、各々がヒドロキシル、アミノ、ならびにモノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノより独立して選択される 0、1 または 2 つの基で置換される」

の 1H - インドール - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容可能な塩；

ここで、該組成物中の 1H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、1.0 w/v % 超であるが 4.0 w/v % 未満である；

80 w/v % 以上の水、1H - インドール - 1 - カルボキサミドを懸濁する懸濁化剤、荷電性および/または塩型のカルボキシメチルセルロース (CMC)、保存剤、ならびに界面活性剤、緩衝剤、ポリオール、および浸透圧剤からなる群より選択される成分が含まれる眼科用媒体；

を含み、

ここで、該懸濁化剤がヒドロキシエチルセルロースであり；

ここで、該保存剤が塩化ベンザルコニウムであり；そして

ここで、該組成物が 6.0 ~ 7.8 の範囲の pH、および 200 ~ 450 mOsm/kg の重量オスモル濃度を有する、組成物。

【請求項 2】

緩衝剤およびポリオールを含み、緩衝剤がホウ酸塩である、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3】

ポリオールがマンニトールおよび/もしくはソルビトールを含み、ならびに/またはポリオールがプロピレングリコールおよび/もしくはグリセロールを含む、請求項 1 または 2 に記載の眼科用組成物。

【請求項 4】

10

20

30

40

50

マンニトールおよび/またはソルビトールが組成物中に、約 0.15 w/v % 超かつ約 0.5 w/v % 未満の濃度で存在し、プロピレングリコールおよび/またはグリセロールが組成物中に約 0.5 w/v % 超かつ約 1.8 w/v % 未満の濃度で存在し、およびホウ酸塩が組成物中に、約 0.1 w/v % 超かつ約 0.4 w/v % 未満の濃度で存在する、請求項 3 に記載の眼科用組成物。

【請求項 5】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが次からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 に記載の眼科用組成物：

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

10

5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (メトキシメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

20

5 - (2 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

30

5 - (6 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (7 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

40

5 - (7 - イソプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (7 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロリ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド

50

- ;
- 4 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 10
- 4 - フルオロ - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 20
- 4 - フルオロ - 5 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- ;
- N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 30
- N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 40
- N - (5 - シクロプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサ 50

- ザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - ((2 H - テトラザール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ)
 - N - (5 - シクロプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カ
 ルボキサミド ;
 N - (5 - イソプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)
 メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラザール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1
 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラザール - 3 - イル) 10
 - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - ((2 H - テトラザール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ)
 - N - (5 - イソプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カル
 ボキサミド ;
 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1
 - メチルシクロプロピル) イソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カル
 ボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル
 - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - 20
 イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 5 - (7 - エチル -
 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル
 オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - シクロプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H -
 インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - ((2 H - テトラザール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ)
 - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ; 30
 (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H
 - ピラザール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イ
 ソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサザール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 7 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 40
 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5
 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1
 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シ
 クロプロピル) イソオキサザール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
 ;
 (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 50
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロ

プロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 4 - クロロ - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラ
 ザール - 2 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (4 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) -
 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7
 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
 ール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (5 - イソプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テト
 ラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
 ール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H
 - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン -
 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イ
 ルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾ
 ール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 - クロロ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) -
 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ
 ドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフル
 オロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 -
 カルボキサミド ;

N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テ
 ラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
 ール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H -
 インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル
) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インド
 ール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エタノイル - 6 ,
 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - イ
 ンドール - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (3 - メチルブタノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1

10

20

30

40

50

- (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - イン
ドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
キサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
7 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリ
ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミ
ド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - イソプロ
ピル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
ルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イ
ル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパ
ノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 -
イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロ
パノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル)イソオキサ
ゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 -
メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン
- 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
7 - (3 - メチルブタノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) -
1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - N - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリ
ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル)
- 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 -
d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(R) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

ル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - エタノイル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - エタノイル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エタノイル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - ((エチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -

10

20

30

40

50

50

ル - 1 - カルボキサミド ;

4 - メチル - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - tert - ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 4 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 7(8H) - カルボン酸エチル;

N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 7 - プロパノイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

10

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - ((メチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

20

N - (1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - ((メチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

30

N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

40

N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 7(8H) - カルボン酸エチル;

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリド[3, 4 -

50

d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル ;
 (S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル)
 イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5
 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸メチル ;
 N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
 (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (アミノメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
 (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (1 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 -
 メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (アミノメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 ;
 N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (エチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; および
 (S) - N - (1 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 -
 エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド。

【請求項 6】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドである、請求項 1 ~ 5 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 7】

組成物中の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度が約 1 . 8 w / v % 超、そしてさらに可能ならば 2 . 5 w / v % 超であるが、典型的には約 3 . 3 w / v % 未満、そしてさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である、請求項 1 ~ 6 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 8】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが組成物中に、次の範囲のうち 1 つ：約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満、の濃度で存在する、請求項 1 ~ 7 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 9】

組成物の重量オスモル濃度が 2 4 0 ~ 3 6 0 m O s m / k g の範囲である、請求項 1 ~ 8 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 10】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが抗血管新生薬および / または抗新血管形成剤であり、眼底の病態を治療する (すなわち、抑制、阻止および / または潜在的に改善する) 、請求項 1 ~ 9 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底の病態が眼の網膜または後眼杯での血管新生および / または新血管形成である、前記眼科用組成物。

【請求項 11】

眼底での病態が、加齢黄斑変性 (A M D) (滲出型または萎縮型) 、中心性漿液性網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虹彩血管新

10

20

30

40

50

生、未熟児網膜症、網膜中心静脈閉塞症および網膜分枝静脈閉塞症、炎症性／感染性網膜新血管形成／浮腫（例えば後部ブドウ膜炎、サルコイド、トキソプラズマ症、ヒストプラズマ症、フォークト・小柳・原田病、慢性ブドウ膜炎、結核、梅毒、点状脈絡膜内層症および多巣性脈絡膜内層症）、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、眼腫瘍、網膜剥離、近視性血管新生、網膜色素線条症、イールズ病、静脈うっ血性網膜症（網膜動脈閉塞症、高安病、頸動脈閉塞症）、脈絡膜破裂またはそれらのいずれかの組合せからなる群より選択される、請求項 1 ～ 10 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 12】

眼底の病態が加齢黄斑変性（AMD）である、請求項 1 ～ 11 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

10

【請求項 13】

1H-インドール-1-カルボキサミドが、眼底で、プロテインキナーゼ、具体的にはプロテインチロシンキナーゼ、より具体的にはVEGF受容体より介在される病態を治療する請求項 1 ～ 12 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底での病態は、眼の網膜または後眼杯での血管新生および／または新血管形成である、前記組成物。

【請求項 14】

240 ～ 360 mOsm/kg の範囲の重量オスモル濃度を有する、請求項 1 ～ 13 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 15】

HEC が組成物中に約 0.25 w/v % 超かつ約 0.7 w/v % 未満の濃度で存在する、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

20

【請求項 16】

HEC の重量平均分子量が典型的には約 50,000 ～ 約 2,000,000、より典型的には約 250,000 ～ 約 1,500,000、さらにより典型的には約 700,000 ～ 約 1,300,000、そしてさらにより典型的には約 900,000 ～ 約 1,100,000 である、請求項 15 に記載の眼科用組成物。

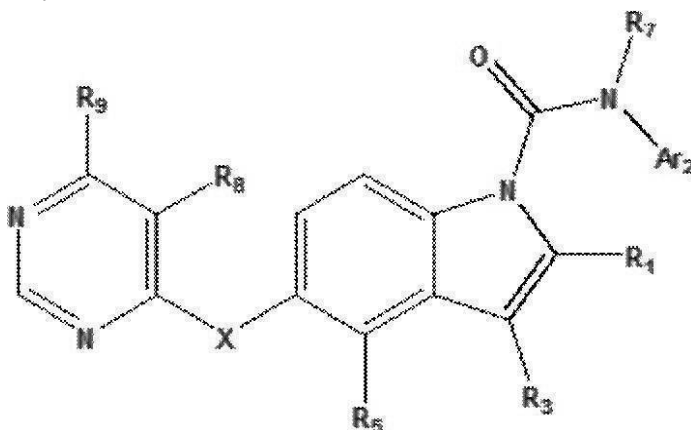
【請求項 17】

眼科用組成物であって、

以下の式 I：

【化 1】

30



40

I

[式中：

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

R₃ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

R₅ は水素またはハロゲンであり；

R₇ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

X は O または S であり；

R₈ は水素および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択され；

50

R_9 は $(CR_{11}R_{12})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_n$ 複素環、 $(CR_{11}R_{12})_nOR_{15}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_nC(O)ER_{13}$ 、および $(CR_{11}R_{12})_nS(O)_mR_{17}$ からなる群より選択され；または

R_8 および R_9 はそれらが結合する原子と互いに組み合わせられて、N、O または S より選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有する飽和 4 ~ 7 員の複素環を形成し、この際、複素環は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 0、1、または 2 つの基で置換され；
 Ar_2 はフェニル、ナフチル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールであり、この際、各ヘテロアリールは N、O または S から選択される 1、2、または 3 つの環ヘテロ原子を有し、またこの際、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール基は非置換、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $CO_2C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 つの基により置換され；

m は 0、1、または 2 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

E は O または NR_{18} であり；

R_{11} 、 R_{12} および R_{18} は同一または異なり、および独立して、各存在ごとに、水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；および

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} および R_{17} は、独立して、各存在ごとに、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよび複素環からなる群より選択され、各々がヒドロキシル、アミノ、ならびにモノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノより独立して選択される 0、1 または 2 つの基で置換される]

の 1H - インドール - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容可能な塩；

ここで、該組成物中の 1H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、1.0 w/v % 超であるが 4.0 w/v % 未満である；

80 w/v % 以上の水、保存剤、ならびに界面活性剤、緩衝剤、ポリオール、および浸透圧剤からなる群より選択される 1 つの成分が含まれる眼科用媒体；

を含み、

該組成物は、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、スルホアルキルエーテル - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるシクロデキストリン誘導体を、1.5 w/v % 以上かつ 10.0 w/v % 以下の濃度でさらに含み；

ここで、該 1H - インドール - 1 - カルボキサミドが溶液に溶解しており；

ここで、該組成物が pH 調節剤として硫酸を使用して調節された 4.0 以上かつ 5.5 以下の pH を有し；

ここで、該保存剤が、高分子第 4 級アンモニウム化合物である、
眼科用組成物。

【請求項 18】

シクロデキストリン誘導体がヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンおよびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項 17 に記載の眼科用組成物。

【請求項 19】

シクロデキストリン誘導体が、組成物中に、1.5 w/v % 以上、より典型的には 3.0 w/v % 以上、さらにより可能ならば 3.5 w/v % 以上、そしてさらに可能ならば 4.5 w/v % 以上であるが、典型的には 10.0 w/v % 以下、より典型的には 7.2 w/v % 以下、さらにより典型的には 5.5 w/v % 以下、そしてさらに可能ならば 4.5 w/v % 以下の濃度で存在する、請求項 18 に記載の眼科用組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

シクロデキストリン誘導体が組成物中に 3.5 w/v % 以上かつ 7.2 w/v % 以下、そしてより典型的には 4.5 w/v % 以上かつ 5.5 w/v % 以下の濃度で存在する、請求項 18 に記載の眼科用組成物。

【請求項 21】

4.3 以上であるが、典型的には 5.0 以下、そしてさらにより典型的には 4.7 以下 の pH を有する、請求項 17 ~ 20 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 22】

4.0 以上かつ 5.0 以下、そしてより好ましくは 4.3 以上かつ 4.7 以下 の pH を有する、請求項 17 ~ 21 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

10

【請求項 23】

硫酸が pH 調節剤の実質的な部分 (substantial portion) (70 重量 % 以上)、実質的にその全体 (90 wt % 以上) またはその全体である、請求項 17 に記載の眼科用組成物。

【請求項 24】

pH 調節剤が、組成物中に、0.001 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、より典型的には 0.05 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、そしてさらにより典型的には 0.5 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満の濃度で存在する、請求項 23 に記載の眼科用組成物。

【請求項 25】

荷電性および/または塩型の CMC が NaCMC である、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

20

【請求項 26】

組成物中の懸濁化剤の濃度が、約 0.05 w/v % 以上、より典型的には 約 0.1 w/v % 以上、そしてさらにより典型的には 約 0.15 w/v % 以上、かつ、約 0.7 w/v % 未満、より典型的には 約 0.5 w/v % 未満、そしてさらにより典型的には 約 0.3 w/v % 未満である、請求項 25 に記載の眼科用組成物。

【請求項 27】

懸濁化剤の濃度が 約 0.05 w/v % 以上かつ 約 0.7 w/v % 未満；約 0.1 w/v % 以上かつ 約 0.5 w/v % 未満；約 0.15 w/v % 以上かつ 約 0.3 w/v % 未満である、請求項 25 に記載の眼科用組成物。

30

【請求項 28】

組成物中の NaCMC 濃度が、約 0.3 w/v % 以上、より典型的には 約 0.6 w/v % 以上、そしてさらにより典型的には 約 0.8 w/v % 以上であるが、典型的には 約 2.0 w/v % 以下、より典型的には 約 1.5 w/v % 以下、そしてさらにより典型的には 約 1.3 w/v % 以下である、請求項 25 ~ 27 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 29】

NaCMC の濃度が、約 0.3 w/v % 以上かつ 約 2.0 w/v % 以下；約 0.6 w/v % 以上かつ 約 1.5 w/v % 以下；約 0.8 w/v % 以上かつ 約 1.3 w/v % 以下である、請求項 25 ~ 27 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

40

【請求項 30】

組成物の粘度が 5 センチポアズ (cP) 以上、さらに 約 12 cP 以上、そしてさらにより典型的には 約 20 cP 以上であり、かつ、典型的には 約 100 cP 未満、より典型的には 約 65 cP 未満、そしてさらにより典型的には 約 50 cP 未満である、請求項 25 ~ 29 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 31】

組成物の粘度が 約 5 cP 以上かつ 約 100 cP 以下、約 15 cP 以上かつ 約 65 cP 以下；約 20 cP 以上かつ 約 50 cP 以下である、請求項 25 ~ 29 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 32】

50

請求項 1 ~ 3 1 のうちいずれかに記載の眼科用組成物を眼の角膜に送達するように構成されたディスペンサ内に設けられる、請求項 1 ~ 3 1 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 3 3】

ディスペンサが、組成物の個々の点眼薬を眼の角膜の外面に投薬する点眼器である、請求項 3 2 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3 4】

眼を治療するための請求項 1 ~ 3 3 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼科用組成物が眼の角膜に局所的に投薬され、請求項 3 2 および 3 3 の場合に、眼科用組成物がディスペンサを使用して眼の角膜に投薬されることを特徴とする、前記眼科用組成物。

10

【請求項 3 5】

組成物中の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度が約 1 . 8 w / v % 超、そしてさらに可能ならば 2 . 5 w / v % 超であるが、典型的には約 3 . 3 w / v % 未満、そしてさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である、請求項 1 7 ~ 2 4 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 3 6】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが組成物中に、次の範囲のうち 1 つ：約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満、の濃度で存在する、請求項 1 7 ~ 2 4 または 3 5 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

20

【請求項 3 7】

組成物の重量オスモル濃度が 2 4 0 ~ 3 6 0 m O s m / k g の範囲である、請求項 1 7 ~ 2 4、3 5 または 3 6 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 3 8】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが抗血管新生薬および／または抗新血管形成剤であり、眼底の病態を治療する（すなわち、抑制、阻止および／または潜在的に改善する）、請求項 1 7 ~ 2 4 または 3 5 ~ 3 7 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底の病態が眼の網膜または後眼杯での血管新生および／または新血管形成である、前記眼科用組成物。

30

【請求項 3 9】

眼底での病態が、加齢黄斑変性（A M D）（滲出型または萎縮型）、中心性漿液性網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虹彩血管新生、未熟児網膜症、網膜中心静脈閉塞症および網膜分枝静脈閉塞症、炎症性／感染性網膜新血管形成／浮腫（例えば後部ブドウ膜炎、サルコイド、トキソプラズマ症、ヒストプラズマ症、フォークト・小柳・原田病、慢性ブドウ膜炎、結核、梅毒、点状脈絡膜内層症および多巣性脈絡膜内層症）、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、眼腫瘍、網膜剥離、近視性血管新生、網膜色素線条症、イールズ病、静脈うっ血性網膜症（網膜動脈閉塞症、高安病、頸動脈閉塞症）、脈絡膜破裂またはそれらのいずれかの組合せからなる群より選択される、請求項 1 7 ~ 2 4 または 3 5 ~ 3 8 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

40

【請求項 4 0】

眼底の病態が加齢黄斑変性（A M D）である、請求項 1 7 ~ 2 4 または 3 5 ~ 3 9 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 4 1】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが、眼底で、プロテインキナーゼ、具体的にはプロテインチロシンキナーゼ、より具体的には V E G F 受容体より介在される病態を治療する請求項 1 7 ~ 2 4 または 3 5 ~ 4 0 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底での病態は、眼の網膜または後眼杯での血管新生および／または新血管形成である、前記組成物。

【請求項 4 2】

50

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドである、請求項 17 ~ 24 または 35 ~ 41 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドを含有する反復投与用局所眼科用組成物、および眼の病態または疾患の治療へのその使用に関する。より具体的には、本発明は、1 H - インドール - 1 - カルボキサミド（例えば、N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド) を含有する、反復投与での水性眼科用組成物（例えば、溶液、懸濁液、乳剤等）、および加齢黄斑変性（AMD）等の眼底での眼の病態または疾患を治療するためのその使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

AMD等の眼疾患は、眼底、特に網膜、脈絡膜およびその周辺組織に悪影響を及ぼすものであり、その治療は非常に困難である。眼底への到達性（accessibility）が、この困難さの主因の1つである。最近では、大部分の眼底または網膜／脈絡膜疾患が、硝子体内注射を使用して治療され、これは網膜に近接する硝子体で薬剤を送達する。この手法では、眼底が、薬剤が眼底での疾患を治療するのに有効であり得る十分高い薬剤濃度に曝露される。

20

【0003】

当然、薬剤の硝子体内投与は、重大な欠点に悩まされる。患者は、典型的には針を眼に差し込むことを嫌う。さらに、薬剤のそのような投与は、通常、医師または他の訓練された者により実施されるべきであり、彼らは、典型的には患者に病院または他の医療機関を頻繁に訪れてそのような投与を受けるよう求める。これらの欠点の両方が、患者の薬剤投与の低コンプライアンス、当然であるスケジューリングの問題、および人回避（human avoidance）等を引き起こし得る。さらに、硝子体内治療での、注射に関連する危険性、例えば眼内炎、網膜剥離、白内障、眼内炎症および投与に関連するその他等が、この手段を魅力ないものとしている。

30

【0004】

これらの欠点に対応して、眼科用医薬品業界は、硝子体内投与によりなお供給されるが長期間にわたり薬剤をもたらす徐放性処方物を提供する努力を行ってきた。これらの処方物は患者に頻繁には投与されず、これにより患者への投与負担を軽減し得る。しかし、そのような処方物は、眼に処方物を導入するために比較的大きなゲージ針をしばしば使用し、この針は、標準的な硝子体内注射に関連する上述の多様な危険性を増加させ得ることから、さらなる危険性を与え得る。

【0005】

眼科用医薬品業界はまた、徐放性をもたらし得、および／または詰め替え可能である薬剤送達装置を創出する努力を行ってきた。そのような装置は、徐放性処方物のように、患者への薬剤投与負担を低減し、また、典型的には硝子体内注射の必要性を回避し得る。しかし、そのような装置の適用は比較的侵襲的な手術の実施を必要とする場合が多く、また、詰め替え可能な装置である場合、患者は典型的には病院または他の医療機関を比較的頻繁に訪問する必要があるとしてある。

40

【0006】

注射および装置とは異なり、眼科用医薬品業界は、水性組成物の局所投与が非侵襲的で非常に便利であることを見出してきた。しかし、そのような組成物の局所投与は、AMD、糖尿病網膜症およびその他多くの眼底疾患治療に有効でないことが見出されてきた。眼科用医薬品業界は、概して、局所的に投薬すると直ちに、眼底に薬剤の十分な濃度をもた

50

らすように角膜、強膜および／または結膜に浸透する薬剤を発見できていない。したがって、角膜、強膜および／または結膜に浸透する薬剤の発見は、それ自体重要な成果である。しかし、そのような薬剤の発見後、他の障害が、これらの薬剤が眼に安全に、有効に（effectively）、および効果的に（efficaciously）適用し得る水性の局所眼科用組成物に有効に処方されるのを妨げている。例えば、効力を達成するために、組成物中に非常に高濃度の薬剤を提供する必要があるが、そのような濃度は有毒性や所望されない全身曝露等の副作用を引き起こす可能性がある。別の例では、そのような薬剤は、薬剤の疎水性、局所眼科用組成物で通常使用される賦形剤との薬剤の高い反応性に起因して、または他の理由で、水性組成物で提供するのは困難な場合がある。

【 0 0 0 7 】

10

凝集は、本明細書で記載される疎水性の眼科用薬剤には特に厄介である可能性がある。疎水性薬剤は水性の局所眼科用組成物内で特に凝集する傾向があることが知られ、そのような凝集を防ぐのは特に困難であり得、またそのような凝集は組成物の安定性問題や潜在的な他の品質の問題を引き起こし得る。さらに、薬剤の凝集に関する追加的または代替的な要因が眼科用組成物に存在する可能性があり、また、凝集が薬剤の疎水性に起因するという予測からこれらを特定することが特に困難であり得ることが認められてきた。そのような状況では、追加的または代替的な要因は非常に様々であり予測できず、特に解決が難しい上記要因を作り出している。

【 0 0 0 8 】

上述を考慮すると、局所的に投薬され得、薬剤を眼底の疾患または眼底に関連する疾患を治療するのに所望される濃度で眼底に供給し得、また眼科用医薬品業界が眼底を治療するために薬剤を局所的に投薬することを以前より試みてきた際に遭遇した問題を回避する、眼科用組成物を提供することが特に所望されると考えられる。

20

【発明の概要】

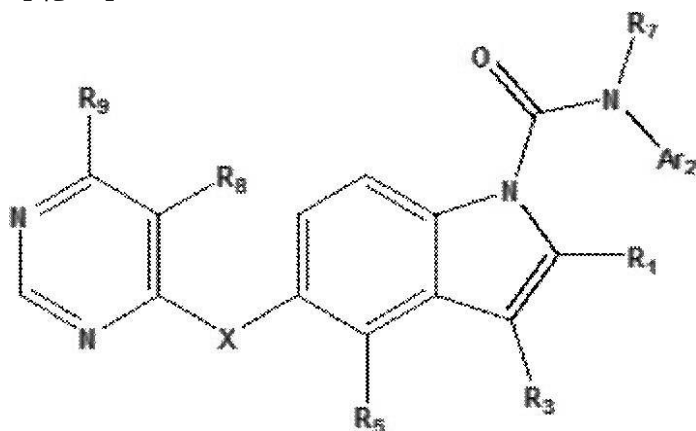
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

本発明によれば、反復投与用の水性眼科用組成物が提供される。組成物は眼底での病態を治療するのに好適な有効濃度の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、ここで 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは以下の式 I からの化合物であり：

30

【化 1】



40

I

式中：

R₁ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

R₃ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

R₅ は水素またはハロゲンであり；

R₇ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

X は O または S であり；

R₈ は水素および C₁ - C₄ アルキルからなる群より選択され；

50

R_9 は $(CR_{11}R_{12})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_n$ 複素環、 $(CR_{11}R_{12})_nOR_{15}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_nC(O)ER_{13}$ 、および $(CR_{11}R_{12})_nS(O)_mR_{17}$ からなる群より選択されるか；または

R_8 および R_9 は、それらが結合する原子と互いに組み合わされて、N、OまたはSより選択される1または2つの環ヘテロ原子を有する飽和4～7員の複素環を形成し、この際、複素環は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ-およびジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される0、1、または2つの基より置換され；

10

Ar_2 はフェニル、ナフチル、5または6員の単環式ヘテロアリアルであり、その際、各ヘテロアリアルはN、OまたはSから選択される1、2、または3つの環ヘテロ原子を有し、またこの際、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリアル基は非置換、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $CO_2C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される1、2、または3つの基により置換され；

m は0、1、または2であり；

n は1、2、または3であり；

E はOまたは NR_{18} であり；

20

R_{11} 、 R_{12} および R_{18} は同一または異なり、および独立して、各存在ごとに、水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；および

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は独立して、各存在ごとに、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよび複素環からなる群より選択され、各々がヒドロキシル、アミノ、およびモノ-およびジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノより独立して選択される0、1または2つの基で置換される。組成物はさらに、80w/v%以上の水、ならびに界面活性剤、緩衝剤、ポリオール、懸濁化剤、浸透圧剤および保存剤からなる群より選択される2以上の成分が含まれる眼科用媒体を含む。組成物は、好ましくは4～9のpH、および200～450mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。

30

【0010】

好ましい実施形態では、眼科用組成物は、緩衝剤およびポリオールを含み、この場合、緩衝剤はホウ酸塩である。追加的または代替的な好ましい実施形態では、ポリオールはマンニトールおよび/またはソルビトールを含み、および/または、ポリオールはプロピレングリコールおよび/またはグリセロールを含む。マンニトールおよび/またはソルビトールは、組成物中に存在する場合、好ましくは、組成物中に約0.15w/v%超かつ約0.5w/v%未満の濃度で存在する。プロピレングリコールおよび/またはグリセロールは、組成物中に存在する場合、好ましくは組成物中に、約0.5w/v%超かつ約1.8w/v%未満の濃度で存在する。ホウ酸塩は、組成物中に存在する場合、好ましくは、組成物中に、約0.1w/v%超かつ約0.4w/v%未満の濃度で存在する。

40

【0011】

追加的または代替的な好ましい実施形態では、保存剤が組成物中に存在し、塩化ベンザルコニウムおよび高分子第4級アンモニウム化合物からなる群より選択される。さらなる追加的または代替的な好ましい実施形態では、組成物のpHは、6.0～7.8の範囲であり、組成物の重量オスモル濃度は240～360mOsm/kgの範囲である。

【0012】

追加的または代替的な好ましい実施形態では、1H-インドール-1-カルボキサミドはN-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(6-(メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミドである。好ましくは、1H-インドール-1-カルボキサミド

50

、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、組成物中では、約 0 . 1 w / v % 超、より典型的には約 0 . 4 w / v % 超、さらにより典型的には約 1 . 0 w / v % 超、および潜在的には約 1 . 8 w / v % 超およびさらに可能ならば 2 . 5 w / v % 超であるが、典型的には約 5 . 0 w / v % 未満、より典型的には約 4 . 0 w / v % 未満、およびさらにより典型的には約 3 . 3 w / v % 未満、およびさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である。

【 0 0 1 3 】

追加的または代替的には、1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは、組成物中に、次の範囲のうち 1 つの濃度：約 0 . 4 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；約 0 . 4 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満；約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満で、存在する。

【 0 0 1 4 】

別の追加的または代替的な実施形態では、眼科用組成物は懸濁化剤を含む。好ましくは、懸濁化剤はセルロース誘導体である。より好ましくは、懸濁化剤はヒドロキシエチルセルロース (H E C) である。組成物に存在する場合、セルロース誘導体、特に H E C は、組成物中に、約 0 . 2 5 w / v % 超かつ約 0 . 7 w / v % 未満の濃度で存在する。H E C では、好ましい重量平均分子量は、典型的には約 5 0 , 0 0 0 ~ 約 2 , 0 0 0 , 0 0 0 、より典型的には約 2 5 0 , 0 0 0 ~ 約 1 , 5 0 0 , 0 0 0 、さらにより典型的には約 7 0 0 , 0 0 0 ~ 約 1 , 3 0 0 , 0 0 0 、およびさらにより典型的には約 9 0 0 , 0 0 0 ~ 約 1 , 1 0 0 , 0 0 0 である。

【 0 0 1 5 】

別の追加的または代替的な実施形態では、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは抗血管新生薬および / または抗新血管形成剤 (anti-neovascularization agent) であり、眼底での病態を治療し (すなわち、抑制、阻止および / または潜在的に改善する) 、この場合、眼底での病態は、眼の網膜または後眼杯での血管新生および / または新血管形成である。別の追加的または代替的な実施形態として、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは眼底でのプロテインキナーゼ、具体的にはプロテインチロシンキナーゼ、より具体的には V E G F 受容体による病態を治療し、この場合、眼底の病態は眼の網膜または後眼杯での血管新生および / または新血管形成である。眼の眼底での病態は、好ましくは、加齢黄斑変性 (A M D) (滲出型または萎縮型) 、中心性漿液性網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虹彩血管新生、未熟児網膜症、網膜中心静脈閉塞症および網膜分枝静脈閉塞症、炎症性 / 感染性網膜新血管形成 / 浮腫 (例えば後部ブドウ膜炎、サルコイド、トキソプラズマ症、ヒストプラズマ症、フォークト・小柳・原田病、慢性ブドウ膜炎、結核、梅毒、点状脈絡膜内層症および多巣性脈絡膜内層症 (multifocal inner choroidopathy)) 、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、眼腫瘍、網膜剥離、近視性血管新生、網膜色素線条症、イールズ病、静脈うっ血性網膜症 (網膜動脈閉塞症、高安病、頸動脈閉塞症) 、脈絡膜破裂またはそれらのいずれかの組合せからなる群より選択される。1 つの非常に好ましい実施形態では、眼底での病態は加齢黄斑変性 (A M D) である。

【 0 0 1 6 】

非常に好ましい実施形態では、眼科用組成物は、懸濁化剤として H E C を使用して上述のような懸濁形態となる場合、組成物はさらに、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの凝集を改善する荷電性および / または塩型の C M C を含み得る。好ましくは、荷電性および / または塩型の C M C は N a C M C である。懸濁化剤、特に H E C の濃度は、組成物中で、約 0 . 0 5 w / v % 以上、より典型的には約 0 . 1 w / v % 以上、およびさらにより典型的には約 0 . 1 5 w / v % 以上であり、また、約 0 . 7 w / v % 未満、より典型的

には約 0.5 w/v % 未満、およびさらにより典型的には約 0.3 w/v % 未満である。追加的または代替的には、懸濁化剤、特に HEC の濃度は、約 0.05 w/v % 以上かつ約 0.7 w/v % 未満；約 0.1 w/v % 以上かつ約 0.5 w/v % 未満；約 0.15 w/v % 以上かつ約 0.3 w/v % 未満である。荷電性および/または塩型の CMC、特に NaCMC の濃度は、組成物で、約 0.3 w/v % 以上、より典型的には約 0.6 w/v % 以上、およびさらにより典型的には約 0.8 w/v % 以上であるが、典型的には約 2.0 w/v % 以下、より典型的には約 1.5 w/v % 以下、およびさらにより典型的には約 1.3 w/v % 以下である。追加的または代替的には、荷電性および/または塩型の CMC、NaCMC の濃度は、約 0.3 w/v % 以上かつ約 2.0 w/v % 以下；約 0.6 w/v % 以上かつ約 1.5 w/v % 以下；約 0.8 w/v % 以上かつ約 1.3 w/v % 以下である。そのような実施形態では、組成物の粘度は、5 センチポアズ (cP) 以上、さらに約 12 cP 以上、およびさらにより典型的には約 20 cP 以上、および典型的には約 100 cP 未満、より典型的には約 65 cP 未満、およびさらにより典型的には約 50 cP 未満である。追加的または代替的には、組成物の粘度は、約 5 cP 以上約 100 cP 以下、約 15 cP 以上約 65 cP 以下；約 20 cP 以上約 50 cP 以下である。

【0017】

別の特に好ましい代替的または追加的な実施形態では、1H-インドール-1-カルボキサミドは溶液に溶解され、懸濁した 1H-インドール-1-カルボキサミドを有するものとは対照的に、局所水性 (local aqueous) 組成物を形成する。そのような実施形態では、組成物は、好ましくはさらに - シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるシクロデキストリン誘導体を含む。より好ましくは、シクロデキストリン誘導体は、ヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンおよびそれらの組合せからなる群より選択される。シクロデキストリン誘導体は、存在する場合、典型的には、組成物中に、1.5 w/v % 以上、より典型的には 3.0 w/v % 以上、さらにより可能ならば 3.5 w/v % 以上、およびさらにより可能ならば 4.5 w/v % 以上であるが、典型的には 10.0 w/v % 以下、より典型的には 7.2 w/v % 以下、さらにより典型的には 5.5 w/v % 以下、およびさらにより可能ならば 4.5 w/v % 以下の濃度で存在し、および/または、この際、シクロデキストリン誘導体は、組成物中に、1.5 w/v % 以上かつ 10.0 w/v % 以下、より典型的には 3.5 w/v % 以上かつ 7.2 w/v % 以下、およびさらにより典型的には 4.5 w/v % 以上かつ 5.5 w/v % 以下の濃度で存在する。1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解を促進するために、組成物 (すなわち溶液) は、好ましくは 4.0 以上およびさらにより典型的には 4.3 以上であるが、典型的には 5.5 以下、より典型的には 5.0 以下およびさらにより典型的には 4.7 以下の pH を有し、および/または、組成物は、4.0 以上かつ 5.0 以下、およびより好ましくは 4.3 以上かつ 4.7 以下の pH を有する。1H-インドール-1-カルボキサミドの可溶化をなおさらに促進するために、組成物はさらに、硫酸、リン酸、乳酸、酢酸、グルコロン酸 (glucuronic acid) またはメタスルホン酸 (methanesulfonic acid) およびそれらの組み合わせからなる群より選択される pH 調節剤を含む。なおより好ましくは、pH 調節剤は、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。硫酸が、pH 調節剤の実質的な部分 (70 重量% 以上)、実質的にその全体 (90 重量% 以上) またはその全体として特に好ましい。pH 調節剤は、組成物中に、0.001 w/v % 以上、より典型的には 0.05 w/v % 以上、およびさらにより典型的には 0.5 w/v % 以上であるが、5.0 w/v % 未満の濃度で存在する。したがって、pH 調節剤は、好ましくは、組成物中に、0.001 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、より典型的には 0.05 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、およびさらにより典型的には 0.5 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満の濃度で存在する。

【0018】

別の追加的または代替的な実施形態では、組成物は、組成物を眼の角膜まで送達するように構成されたディスペンサ内に設けられる。ディスペンサは、好ましくは、組成物の各

10

20

30

40

50

液滴を眼の角膜外表面に投薬する (dispense) 点眼器である。

【0019】

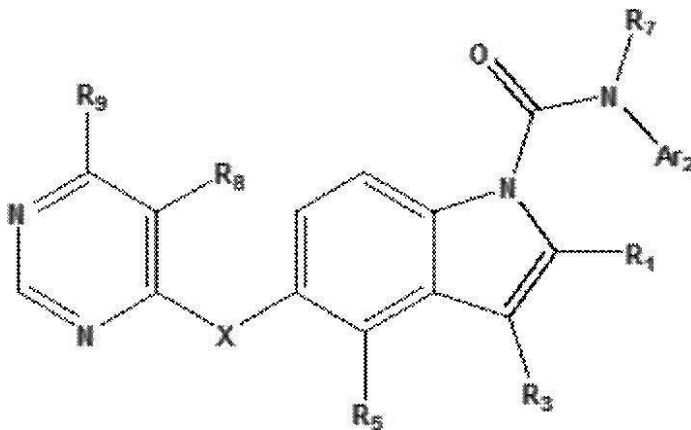
本発明はまた、眼の治療方法に関する。方法は、上述または後述の実施形態での方法のうちいずれかで、組成物を眼の角膜に局所的に投薬することを含み、ディスペンサに設けられる場合、眼科用組成物は、ディスペンサを使用して眼の角膜に投薬される。

特定の実施系では、例えば以下が提供される：

(項目1)

眼底での病態を治療するのに好適な有効濃度の1H-インドール-1-カルボキサミド、ここで1H-インドール-1-カルボキサミドは以下の式Iからの化合物：

【化1】



I

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中：

R_1 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_3 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_5 は水素またはハロゲンであり；

R_7 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は O または S であり；

R_8 は水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；

R_9 は $(CR_{11}R_{12})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_n$ 複素環、 $(CR_{11}R_{12})_nOR_{15}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_nCOER_{13}$ 、および $(CR_{11}R_{12})_nS(O)_mR_{17}$ からなる群より選択され；または

R_8 および R_9 はそれらが結合する原子と互いに組み合わせられて、N、O または S より選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有する飽和 4 ~ 7 員の複素環を形成し、この際、複素環は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 0、1、または 2 つの基より置換され；

Ar_2 はフェニル、ナフチル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールであり、この際、各ヘテロアリールは N、O または S から選択される 1、2、または 3 つの環ヘテロ原子を有し、またこの際、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール基は非置換、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $CO_2C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 つの基により置換され；

m は 0、1、または 2 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

E は O または NR_{18} であり；

10

20

30

40

50

R_{11} 、 R_{12} および R_{18} は同一または異なり、および独立して、各存在ごとに、水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；および

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、各存在ごとに、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよび複素環からなる群より選択され、各々がヒドロキシル、アミノ、およびモノ-およびジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノより独立して選択される 0、1 または 2 つの基で置換される；および

80 w/v % 以上の水、ならびに界面活性剤、緩衝剤、ポリオール、懸濁化剤、浸透圧剤および保存剤からなる群より選択される 2 以上の成分が含まれる眼科用媒体；

を含む反復投与用水性眼科用組成物であって、

該組成物が pH 4 ~ 9 の範囲であり、200 ~ 450 mOsm/kg の重量オスモル濃度である、組成物。

10

(項目 2)

緩衝剤およびポリオールを含み、緩衝剤がホウ酸塩である、項目 1 に記載の眼科用組成物。

(項目 3)

ポリオールがマンニトールおよび/もしくはソルビトールを含み、ならびに/またはポリオールがプロピレングリコールおよび/もしくはグリセロールを含む、項目 1 または 2 に記載の眼科用組成物。

(項目 4)

マンニトールおよび/またはソルビトールが組成物中に、約 0.15 w/v % 超かつ約 0.5 w/v % 未満の濃度で存在し、プロピレングリコールおよび/またはグリセロールが組成物中に約 0.5 w/v % 超かつ約 1.8 w/v % 未満の濃度で存在し、およびホウ酸塩が組成物中に、約 0.1 w/v % 超かつ約 0.4 w/v % 未満の濃度で存在する、項目 3 に記載の眼科用組成物。

20

(項目 5)

保存剤が組成物中に存在し、塩化ベンザルコニウムおよび高分子第 4 級アンモニウム化合物からなる群より選択される、項目 1 ~ 4 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 6)

1H-インドール-1-カルボキサミドが次からなる群より選択される、項目 1 ~ 5 に記載の眼科用組成物：

30

N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

40

5-(2-((メチルアミノ)メチル)ピリジン-4-イルオキシ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-((2H-テトラゾール-2-イル)メチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

5-(6-((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イルオキシ)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インドール-1-カルボキサミド；

N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(6-((メチルア

50

ミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
5 - (6 - ((シクロプロピルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (
2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
キサミド ;
N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - (メチルスル
ホニルメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
5 - (7 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H -
インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン -
4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
5 - (7 - イソプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
ン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インド
ール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (7 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1
- カルボキサミド ;
5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
4 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン -
4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリ
フルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキ
キサミド ;
N - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
4 - フルオロ - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
N - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール
- 1 - カルボキサミド ;
N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H -
インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
4 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - イ
ンドール - 1 - カルボキサミド ;
N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 6 , 7
- ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
ール - 1 - カルボキサミド ;
4 - フルオロ - 5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (
3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - (メチルスル
ホニルメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5

10

20

30

40

50

H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ)

10

20

30

40

50

- N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H
 - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 7 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3
 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5
 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1
 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シ
 クロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
 ;
 (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロ
 プロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 4 - クロロ - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラ
 ザール - 2 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (4 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) -
 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7
 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (5 - イソプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テ
 ラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H
 - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン -
 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イ
 ルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾ
 ール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - クロロ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (3 - メチルブタノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロブ

10

20

30

40

50

ロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d]
] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロ
 ピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール -
 2 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼ
 ピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1
 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カ
 ルボキサミド ;
 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ
) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - (2 - ヒ
 ドロキシエチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5
 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インド
 ール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1
 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((
 メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
 キサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 7 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリ
 ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミ
 ド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - イソプロ
 ピル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 -
 テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イ
 ル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパ
 ノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 -
 イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロ

10

20

30

40

50

パノイル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - (3 - メチルブタノイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - N - エチル - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボキサミド;
 (S) - N - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1, 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (R) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - ブチル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - イソペンチル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (R) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (6 - メチル - 7 - プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - プロパノイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - ブタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (6, 7 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 5 - (8 - エチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4, 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

50

- 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ
- 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 -
カルボキサミド ;
N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルア
ミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
5 - (6 - ((エチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソ
プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5
- イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミ
ド ;
N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (
(メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カル
ボキサミド ;
N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
(6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
N - (5 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H -
インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H
- インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1
- メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インド
ール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
(7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノ
イル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エ
タノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール -

10

20

30

40

50

3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
(7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリ
フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサ
ミド ;
N - (1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7
- ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
ール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5
- (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - (
(メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カル
ボキサミド ;
N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル -
5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インド
ール - 1 - カルボキサミド ;
4 - メチル - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H -
インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイ
ル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
(S) - N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5
- (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1
- カルボキサミド ;
N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチル
アミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミ
ド ;
N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 -
((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カ
ルボキサミド ;
N - (5 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((
メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
キサミド ;
N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 -
(6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
N - (5 - tert - ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 -
((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カ
ルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル ;

N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 7 - プロパノイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - (メチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - (メチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1

10

20

30

40

50

- カルボキサミド；

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

(S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル；

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル；

(S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸メチル；

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

5 - (6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

(S) - N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

(S) - N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

5 - (6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；

N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((エチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド；および

(S) - N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド。

(項目 7)

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドである、項目 1 ~ 6 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 8)

組成物中の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度が約 0 . 1 w / v % 超、より典型的には約 0 . 4 w / v % 超、さらにより典型的には約 1 . 0 w / v % 超、および潜在的には約 1 . 8 w / v % 超、およびさらに可能ならば 2 . 5 w / v % 超であるが、典型的には約 5 . 0 w / v % 未満、より典型的には約 4 . 0 w / v % 未満およびさらにより典型的には約 3 . 3 w / v % 未満およびさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である、項目 1 ~ 7 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 9)

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが組成物中に、次の範囲のうち 1 つ：約 0 . 4 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；約 0 . 4 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満；約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満、の濃度で存在する、項目 1 ~ 8 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 10)

組成物の pH が 6 . 0 ~ 7 . 8 の範囲であり、組成物の重量オスモル濃度が 240 ~ 360 mOsm / kg の範囲である、項目 1 ~ 9 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 11)

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが抗血管新生薬および / または抗新血管形成剤であり、眼底の病態を治療する (すなわち、抑制、阻止および / または潜在的に改善する)、項目 1 ~ 10 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底の病態が眼の網膜または後眼杯での血管新生および / または新血管形成である、前記眼科用組成物。

(項目 12)

眼底での病態が、加齢黄斑変性 (AMD) (滲出型または萎縮型)、中心性漿液性網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虹彩血管新生、未熟児網膜症、網膜中心静脈閉塞症および網膜分枝静脈閉塞症、炎症性 / 感染性網膜新血管形成 / 浮腫 (例えば後部ブドウ膜炎、サルコイド、トキソプラズマ症、ヒストプラズマ症、フォークト・小柳・原田病、慢性ブドウ膜炎、結核、梅毒、点状脈絡膜内層症および多巣性脈絡膜内層症)、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、眼腫瘍、網膜剥離、近視性血管新生、網膜色素線条症、イールズ病、静脈うっ血性網膜症 (網膜動脈閉塞症、高安病、頸動脈閉塞症)、脈絡膜破裂またはそれらのいずれかの組合せからなる群より選択される、項目 1 ~ 11 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 13)

眼底の病態が加齢黄斑変性 (AMD) である、項目 1 ~ 12 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 14)

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが、眼底で、プロテインキナーゼ、具体的にはプロテインチロシンキナーゼ、より具体的には VEGF 受容体より介在される病態を治療する項目 1 ~ 13 のうちいずれかに記載の眼科用組成物であって、眼底での病態は、眼の網膜または後眼杯での血管新生および / または新血管形成である、前記組成物。

(項目 15)

6 . 0 ~ 7 . 8 の範囲の pH を有し、240 ~ 360 mOsm / kg の範囲の重量オスモル濃度を有する、項目 1 ~ 14 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 16)

懸濁化剤を含む、項目 1 ~ 15 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 17)

懸濁化剤がセルロース誘導体である、項目 1 ~ 16 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 18)

懸濁化剤がヒドロキシエチルセルロース (HEC) である、項目 1 ~ 17 のうちいずれ

10

20

30

40

50

かに記載の眼科用組成物。

(項目 19)

H E C が組成物中に約 0 . 2 5 w / v % 超かつ約 0 . 7 w / v % 未満の濃度で存在する、項目 18 に記載の眼科用組成物。

(項目 20)

H E C の重量平均分子量が典型的には約 50,000 ~ 約 2,000,000、より典型的には約 250,000 ~ 約 1,500,000、さらにより典型的には約 700,000 ~ 約 1,300,000 およびさらにより典型的には約 900,000 ~ 約 1,100,000 である、項目 18 または 19 に記載の眼科用組成物。

(項目 21)

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが溶液に溶解している、項目 1 ~ 14 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 22)

- シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体およびそれらの組合せからなる群より選択されるシクロデキストリン誘導体をさらに含む、項目 21 に記載の眼科用組成物。

(項目 23)

シクロデキストリン誘導体がヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンおよびそれらの組合せからなる群より選択される、項目 22 に記載の眼科用組成物。

(項目 24)

シクロデキストリン誘導体が、組成物中に、1 . 5 w / v % 以上、より典型的には 3 . 0 w / v % 以上、さらにより可能ならば 3 . 5 w / v % 以上、およびさらに可能ならば 4 . 5 w / v % 以上であるが、典型的には 10 . 0 w / v % 以下、より典型的には 7 . 2 w / v % 以下、さらにより典型的には 5 . 5 w / v % 以下、およびさらに可能ならば 4 . 5 w / v % 以下の濃度で存在する、項目 22 または 23 に記載の眼科用組成物。

(項目 25)

シクロデキストリン誘導体が組成物中に 1 . 5 w / v % 以上かつ 10 . 0 w / v % 以下、より典型的には 3 . 5 w / v % 以上かつ 7 . 2 w / v % 以下、およびさらにより典型的には 4 . 5 w / v % 以上かつ 5 . 5 w / v % 以下の濃度で存在する、項目 22 または 23 に記載の眼科用組成物。

(項目 26)

4 . 0 以上およびさらにより典型的には 4 . 3 以上であるが、典型的には 5 . 5 以下、より典型的には 5 . 0 以下およびさらにより典型的には 4 . 7 以下の p H を有する、項目 21 ~ 25 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 27)

4 . 0 以上かつ 5 . 0 以下、およびより好ましくは 4 . 3 以上かつ 4 . 7 以下の p H を有する、項目 21 ~ 26 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 28)

硫酸、リン酸、乳酸、酢酸、グルコロン酸 (glucuronic acid) またはメタスルホン酸 (methasulfonic acid) およびそれらの組み合わせからなる群より選択される p H 調節剤をさらに含む、項目 21 ~ 27 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 29)

p H 調節剤が、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 28 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 30)

p H 調節剤が硫酸を含む、項目 29 に記載の眼科用組成物。

(項目 31)

硫酸が p H 調節剤の実質的な部分 (substantial portion) (70 重量 % 以上)、実質的にその全体 (90 w t % 以上) またはその全体である、項目 30 に記載の眼科用組成物

10

20

30

40

50

°

(項目 3 2)

pH 調節剤が、組成物中に、0.001 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、より典型的には 0.05 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満、およびさらにより典型的には 0.5 w/v % 以上かつ 5.0 w/v % 未満の濃度で存在する、項目 28 ~ 31 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 3 3)

荷電性および / または塩型の CMC をさらに含む、項目 16 ~ 20 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 3 4)

荷電性および / または塩型の CMC が NaCMC である、項目 33 に記載の眼科用組成物。

(項目 3 5)

組成物中の懸濁化剤の濃度が、約 0.05 w/v % 以上、より典型的には約 0.1 w/v % 以上、およびさらにより典型的には約 0.15 w/v % 以上、かつ、約 0.7 w/v % 未満、より典型的には約 0.5 w/v % 未満、およびさらにより典型的には約 0.3 w/v % 未満である、項目 33 または 34 に記載の眼科用組成物。

(項目 3 6)

懸濁化剤の濃度が約 0.05 w/v % 以上かつ約 0.7 w/v % 未満；約 0.1 w/v % 以上かつ約 0.5 w/v % 未満；約 0.15 w/v % 以上かつ約 0.3 w/v % 未満である、項目 33 または 34 に記載の眼科用組成物。

(項目 3 7)

組成物中の NaCMC 濃度が、約 0.3 w/v % 以上、より典型的には約 0.6 w/v % 以上およびさらにより典型的には約 0.8 w/v % 以上であるが、典型的には約 2.0 w/v % 以下、より典型的には約 1.5 w/v % 以下、およびさらにより典型的には約 1.3 w/v % 以下である、項目 34 ~ 36 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 3 8)

NaCMC の濃度が、約 0.3 w/v % 以上かつ約 2.0 w/v % 以下；約 0.6 w/v % 以上かつ約 1.5 w/v % 以下；約 0.8 w/v % 以上かつ約 1.3 w/v % 以下である、項目 34 ~ 36 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 3 9)

組成物の粘度が 5 センチポアズ (cP) 以上、さらに約 12 cP 以上、およびさらにより典型的には約 20 cP 以上であり、かつ、典型的には約 100 cP 未満、より典型的には約 65 cP 未満、およびさらにより典型的には約 50 cP 未満である、項目 33 ~ 38 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 4 0)

組成物の粘度が約 5 cP 以上かつ約 100 cP 以下、約 15 cP 以上かつ約 65 cP 以下；約 20 cP 以上かつ約 50 cP 以下である、項目 33 ~ 38 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 4 1)

項目 1 ~ 40 のうちいずれかに記載の眼科用組成物を眼の角膜に送達するように構成されたディスペンサ内に設けられる、項目 1 ~ 40 のうちいずれかに記載の眼科用組成物。

(項目 4 2)

ディスペンサが、組成物の個々の点眼薬を眼の角膜の外面に投薬する点眼器である、項目 41 に記載の眼科用組成物。

(項目 4 3)

眼の治療方法であって、
項目 1 ~ 42 のうちいずれかに記載の組成物を眼の角膜に局所的に投薬することを含み、
項目 41 および 42 の場合に、眼科用組成物がディスペンサを使用して眼の角膜に投薬される、前記方法。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、1H-インドール-1-カルボアミを含有する複数の異なる反復投与用局所眼科用組成物の、対照と比較した場合の、有効性および効力(efficacy)を示すグラフである。

【図2】図2は、0%1H-インドール-1-カルボキサミドを含有する対照と比較した場合の、1H-インドール-1-カルボキサミドを含有する反復投与用の局所眼科用組成物の追加の効力を示すグラフである。

【図3】図3は、N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミドを含有する局所水性眼科用組成物の投薬後の眼の複数箇所でのN-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミドの濃度対時間のグラフを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0021】

(発明の詳細な説明)

本発明は、1H-インドール-1-カルボキサミドを含有する、反復投与での局所眼科用組成物の提供を前提とし、この場合、その組成物は点眼薬または別の手段として局所的に眼に投薬され得、眼底での眼疾患を有効に治療し得る。治療される眼の病態(例えば、疾患)は、血管新生および/または新血管形成の存在の一因となる、またはそれに代表されるいずれの疾患でもあり得る。したがって、本発明の1H-インドール-1-カルボキサミドは、抗血管新生薬および/または抗新血管形成剤であり、網膜または後眼杯での血管新生および/または新血管形成を治療する(すなわち、抑制、阻止および/または潜在的に改善する(reverse))。本明細書で用いられる場合、後眼杯は脈絡膜、網膜色素上皮、および強膜を含む。しかし、後眼杯の治療は、脈絡膜、網膜色素上皮、および強膜のうちいずれか1つまたはいずれかの組み合わせの治療を含み得る。追加的または代替的には、1H-インドール-1-カルボキサミドは、眼底でのプロテインキナーゼ、具体的にはプロテインチロシンキナーゼ、より具体的にはVEGF受容体が介在する病態を治療し、この場合、眼底の病態は眼の網膜または後眼杯での血管新生および/または新血管形成である。

20

30

【0022】

眼底に悪影響を及ぼし、1H-インドール-1-カルボキサミドを含有する本発明の組成物により治療され得る眼の病態および疾患の例としては、これに限定されないが、加齢黄斑変性(AMD)(滲出型または萎縮型)、中心性漿液性網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病網膜症、増殖性糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、虹彩血管新生、未熟児網膜症、網膜中心静脈閉塞症および網膜分枝静脈閉塞症、炎症性/感染性網膜新血管形成/浮腫(例えば後部ブドウ膜炎、サルコイド、トキソプラズマ症、ヒストプラズマ症、フォークト・小柳・原田病、慢性後部ブドウ膜炎、結核、梅毒、点状脈絡膜内層症および多巣性脈絡膜内層症)、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、眼腫瘍、網膜剥離、近視性血管新生、網膜色素線条症、イールズ病、静脈うっ血性網膜症(網膜動脈閉塞症、高安病、頸動脈閉塞症)、脈絡膜破裂またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

40

【0023】

眼科用組成物が局所適用用であることから、眼底に悪影響を及ぼす疾患または病態の治療が本発明の眼科用組成物の特に有益かつ驚くべき態様であることが当然理解される。しかしながら、当業者は、本明細書での開示を読むと、眼科用組成物が眼の前面の病態または疾患、コンタクトレンズ装用状態、ドライアイ、眼瞼炎、角膜ジストロフィ、外傷および角膜の手術既往(角膜移植片、LASIK、LASEK)、角膜感染症(細菌性、ウイルス性、寄生性、ヘルペス性)、角膜熱傷(化学性、アルカリ性、酸性)、角膜移植後拒絶反応、免疫性角膜疾患(類天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群)、および角膜

50

変性症 (degenerative corneal disease) またはそれらの組合せ等を治療するために使用され得ることを、すぐに理解するであろう。

【 0 0 2 4 】

好ましい実施形態では、本発明の眼科用組成物は、眼に局所的に投薬され、網膜または後眼杯のこれらの病態のうち 1 以上を有効に治療し得る。組成物は好ましくは水性組成物 (すなわち、溶液、懸濁液または乳剤) である。非常に好ましい実施形態では、水性組成物は、懸濁化剤としてセルロース系材料を使用した懸濁液である。

【 0 0 2 5 】

別段の定めがない限り、本発明の眼科用組成物の成分に用いられるパーセントは、重量 / 体積 (w / v) パーセントである。

10

【 0 0 2 6 】

本明細書で用いられる場合、用語「ホウ酸塩」は、ホウ酸、ホウ酸塩、ホウ酸塩誘導体および他の薬学的に許容可能なホウ酸塩、またはそれらの組み合わせを指す。好適な大部分は：ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、ホウ酸カルシウム、ホウ酸マグネシウム、ホウ酸マンガン、および他のそのようなホウ酸塩である。

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いられる場合、用語「ポリオール」は、互いに対しトランス配置ではない 2 隣接炭素原子の各々に少なくとも 1 つの水酸基を有するいずれの化合物を含む。ポリオールは、得られた複合体が水溶性かつ薬学的に許容可能であるのであれば、直鎖状もしくは環状、置換もしくは非置換、またはその混合物であり得る。そのような化合物の例としては、糖、糖アルコール、糖酸およびウロン酸が挙げられる。好ましいポリオールは糖、糖アルコール、および糖酸であり、例えばこれらに限定されるものではないが：マンニトール、グリセリン、キシリトール、ソルビトールおよびプロピレングリコール、それらの組合せ等が挙げられる。ホウ酸塩は、ポリオールと相互作用してホウ酸ポリオール複合体を形成し得る。そのような複合体の種類および比率は、互いに対しトランス配置ではない隣接炭素原子上のポリオールの OH 基数により決まる。成分、ポリオールおよびホウ酸塩の重量 / 体積パーセントが、複合体の一部としてに関わらず、それらの量を含むことが当然理解されよう。

20

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、特定濃度 (例えば、1 w / v %) に関する語句「未満」は、特定の構成成分 (例えば、抗菌性保存剤) が組成物中に全く存在しないか、または特定限界 (例えば、1 w / v %) 未満の濃度で存在するかのいずれかを意味する。

30

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、語句「の有効量」は、特定の構成成分が組成物中に、組成物の治療能 (therapeutic capability)、緩衝能、保存能 (preservative capability) および / または抗菌能に対する影響力を有するのに十分な量で存在することを意味する。

【 0 0 3 0 】

本明細書で用いられる場合、眼科用組成物の成分を指す場合の語句「実質的にない (free)」は、眼科用溶液にその特定の成分が全くないか、またはその特定の成分の少量のみを含むと考えられることを意味する。

40

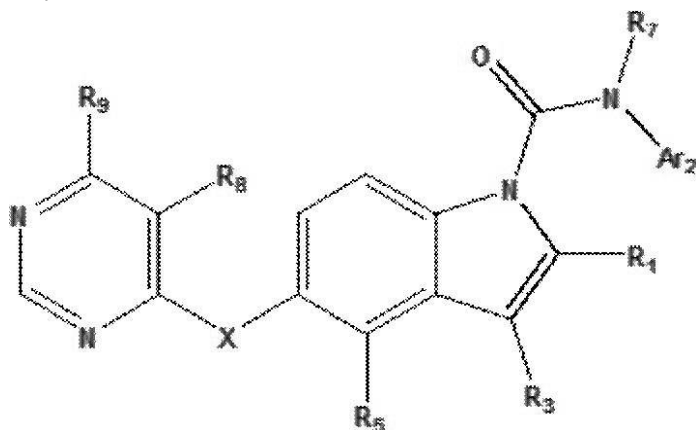
【 0 0 3 1 】

国際特許公開第 2 0 1 0 / 0 6 6 6 8 5 号に開示された固有の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド化合物に関する合成ならびに関連する物理的および生物学的データは、引用により本明細書に組み込まれる。前記化合物および組成物は、本発明での使用に好適である。

【 0 0 3 2 】

本明細書で用いられる場合、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは以下の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を指す：

【化 2】



10

I

式中：

R_1 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_3 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_5 は水素またはハロゲンであり；

R_7 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は O または S であり；

R_8 は水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；

20

R_9 は、 $(CR_{11}R_{12})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_n$ 複素環、 $(CR_{11}R_{12})_nOR_{15}$ 、 $(CR_{11}R_{12})_nC(O)ER_{13}$ 、および $(CR_{11}R_{12})_nS(O)_mR_{17}$ からなる群より選択され；または

R_8 および R_9 はそれらが結合する原子と互いに組み合わせられて、 N 、 O または S より選択される 1 または 2 つの環ヘテロ原子を有する飽和 4 ~ 7 員の複素環を形成し、この際、複素環は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_1 - C_4$ アルキル、複素環 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される 0、1、または 2 つの基より置換され；

30

Ar_2 はフェニル、ナフチル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールであり、その際、各ヘテロアリールは N 、 O または S から選択される 1、2、または 3 つの環ヘテロ原子を有し、またこの際、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール基は非置換、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $CO_2C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、および $C_3 - C_7$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1、2、または 3 つの基により置換され；

m は 0、1、または 2 であり；

n は 1、2、または 3 であり；

E は O または NR_{18} であり；

R_{11} 、 R_{12} および R_{18} は、同一または異なり、独立して、各存在ごとに、水素および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群より選択され；および

40

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、独立して、各存在ごとに、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよび複素環からなる群より選択され、各々がヒドロキシル、アミノ、およびモノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノより独立して選択される 0、1 または 2 つの基で置換される。

【0033】

好ましい 1H - インドール - 1 - カルボキサミドの例としては、これに限定されないが、以下のものを含む：

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド

50

- ;
- 5 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフル
オロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - (メトキシメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリ
フルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 10
- 5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ)
- N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1
- カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (4
- フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
キサミド ;
- N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (6 - ((メチルア
ミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
; 20
- 5 - (6 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2
- フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
キサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (6 - (メチルスル
ホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
;
- 5 - (7 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H -
インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ; 30
- 5 - (7 - イソプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
ン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドー
ル - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (7 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1
- カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
; 40
- 4 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン -
4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (ト
リフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキ
サミド ;
- N - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール -
1 - カルボキサミド ; 50

4 - フルオロ - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - 5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 10
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 20
- (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - (メチルスルホニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 30
- 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 40
- 4 - クロロ - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (4 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ; 50

- N - (5 - t e r t - ブチル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピル - 4 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (4 - クロロ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ

ヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフル
 オロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1
 - カルボキサミド

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - (3 - メチルブタノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ
 ドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフル
 オロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 -
 カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5
 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H
 - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (2
 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキ
 サミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール -
 2 - イル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1
 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロ
 ピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロ
 ピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール -
 2 - イル) - 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリミド [4 , 5 - c] アゼ
 ピン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1
 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カ
 ルボキサミド ;

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
 N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール
 - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ
) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - (2 - ヒ
 ドロキシエチル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5
 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドー
 ル - 1 - カルボキサミド ;

5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1
 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - イン
 ドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メ
 チルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
 キサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル -
 7 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリ
 ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミ
 ド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - イソプロ

10

20

30

40

50

- ピル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - プロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 5 - (6 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (2 - メチルプロパノイル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - (2 - メチルプロパノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - (3 - メチルブタノイル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - N - エチル - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (R) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (7 - ブチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - イソペンチル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
 (R) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (6 - メチル - 7 - プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 7 - プロパノイル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - ブタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (6, 7 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] 10
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 5 - (8 - エチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピリミド [4, 5 - c] アゼピン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] 20
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - (シクロブタンカルボニル) - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] 30
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] 40
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] 50
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (1 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 5 - (6 - エタノイル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4

- イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - メチルシクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - エタノイル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - ((エチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- N - (5 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- 5 - (5 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 -

50

5 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - tert - ブチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - tert - ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル ;

N - (1 - メチル - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 7 - プロパノイル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3

10

20

30

40

50

, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 4 - メチル - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - エチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (7 - (シクロプロパンカルボニル) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

(S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル;

(S) - 4 - (1 - (5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸エチル;

(S) - 6 - メチル - 4 - (1 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - カルボン酸メチル;

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - (アミノメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

(S) - N - (1 - シクロプロピル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 (S) - N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;

5 - (6 - (アミノメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド;
 ;

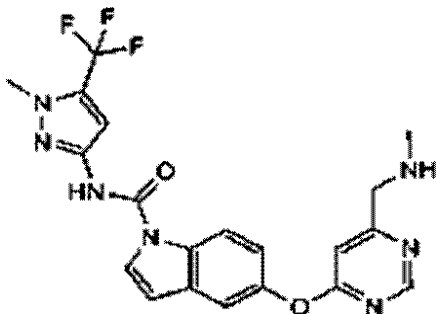
N - (5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (6 - ((エチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド; および

(S) - N - (1, 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (7 - エタノイル - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド。

【0034】

1つの非常に好ましい1H - インドール - 1 - カルボキサミドは、N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドである。この1H - インドール - 1 - カルボキサミドの化学構造を以下に示す:

【化3】



【0035】

本発明の眼科用組成物は、本明細書に記載の1H - インドール - 1 - カルボキサミドのうちいずれか1つ、または2、3、4もしくはそれ以上のいずれかの組合せを含み得ることは、理解されるべきである。

【0036】

1H - インドール - 1 - カルボキサミドは、その天然型または塩型で組成物中に添加されてもよい。好適な塩型としては、これに限定されないが、1H - インドール - 1 - カルボキサミドの塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩もしくはクエン酸塩、またはそれらの組み合わせが挙げられる。1H - インドール - 1 - カルボキサミドの塩酸塩が非常に望ましいことが認められている。

【0037】

1H - インドール - 1 - カルボキサミド、特にN - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、本発明の組成物中で、典型的には約0.1 w/v%超、より典型的には約0.4 w/v%超、さらにより典型的には約1.0 w/v%超、および潜在的には約1.8 w/v%超、およびさらに可能ならば2.5 w/v%超である。さらに、1H - インドール - 1 - カルボキサミド、特にN - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、本発明の組成物中で、典型的には約5.

10

20

30

40

50

0 w / v % 未満、より典型的には約 4 . 0 w / v % 未満、およびさらにより典型的には約 3 . 3 w / v % 未満、およびさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である。具体的には、1 H - インドール - 1 - カルボキサミド濃度の下限のいずれかが 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の好ましい範囲は、組成物中では以下のとおりである：約 0 . 4 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；約 0 . 4 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満；約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満。本明細書での 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドのみの濃度を指し、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが組成物中の塩型で提供される場合の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド塩の重量または濃度を考慮にいていない。

10

【0038】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの平均粒度は、本発明の組成物中では、典型的には約 0 . 0 1 μ m 以上、より典型的には約 0 . 2 μ m 以上、さらにより典型的には約 0 . 5 μ m 以上、および潜在的には約 1 . 0 μ m 超である。さらに、1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの平均粒度は、組成物中では、典型的には約 5 . 0 μ m 以下、より典型的には約 3 . 0 μ m 以下、およびさらにより典型的には約 2 . 0 μ m 以下である。具体的には、1 H - インドール - 1 - カルボキサミド濃度の下限のいずれかが 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の好ましい範囲は、組成物中では、以下のとおりである：約 0 . 0 1 μ m 以上かつ約 5 . 0 μ m 以下；約 0 . 2 μ m 以上かつ約 3 . 0 μ m 以下；約 0 . 5 μ m 以上かつ約 2 . 0 μ m 未満。懸濁液での粒度は、Microtrac社の装置 Blue wave で実施されるレーザ光散乱法を用いて測定される。

20

30

【0039】

1 H - インドール - カルボキサミドを含有する眼科用組成物は、眼の病態または疾患を治療するために単独で使用されてもよく、または他薬剤もしくは他の治療法と併用してもよい。他の薬剤または治療法の例としては、これに限定されないが、MACUGEN (登録商標)、VEGF trap (EYLEA (登録商標))、光線力学的治療法、酢酸アネコルタブ、ステロイド、非ステロイド抗炎症性 (例えばナプロキセン、イブプロフェン、ジクロフェナク) Cox - 1 および Cox - 2 阻害剤、シクロスポリン、デキサメタゾン、mTOR (ラパマイシンの哺乳類標的) 阻害剤 (ラパマイシン、エベロリムス等)、PKC (プロテインキナーゼC) ベータ阻害剤、腫瘍壊死アルファ阻害剤、インターロイキン 1 阻害剤、血小板由来成長因子 (PDGF) および および受容体阻害剤、抗 PDGF 抗体、抗 PDGFR 抗体、抗 PDGF アプタマー、LUCENTIS (登録商標)、AVASTIN (登録商標)、VEGF 抗体、PLGF 抗体、VEGF s c F v 抗体、VEGF ファミリー (A ~ E、PLGF、ニューロピリン) / VEGF 受容体に対する siRNA、古典経路、第二経路およびレクチン経路を標的とする補体阻害剤、IL - 10 阻害剤、C5aR 阻害剤、C3aR 阻害剤、ならびにスフィンゴシン - 1 - リン酸阻害剤および受容体が挙げられる。

40

【0040】

本発明の組成物は、典型的には保存剤を含む。見込まれる保存剤としては、これに限定

50

されないが、過酸化水素、ポリヘキシルメチレンビグアニジン (polyhexylmethylene biguanidine) (PHMB)、高分子第4級アンモニウム化合物 (例えば、ポリクオタニウム-1)、塩素含有保存剤 (塩化ベンザルコニウム (BAK)、亜塩素酸系の保存剤、またはその他が挙げられる。本発明の組成物はまた、自己保存されてもよく、保存剤を含まなくてもよい。

【0041】

本発明の組成物に有用な高分子第4級アンモニウム化合物は、抗菌効果を有し、眼科的に許容されるものである。この種類の好ましい化合物は、米国特許第3,931,319号;第4,027,020号;第4,407,791号;第4,525,346号;第4,836,986号;第5,037,647号および第5,300,287号;およびPCT出願国際公報第91/09523号(Dzibaら)に記載されている。最も好ましい高分子アンモニウム化合物は、2,000~30,000の数平均分子量を有するポリクオタニウム1であり、別名POLYQUAD(登録商標)またはONAMERM(登録商標)として知られている。好ましくは、数平均分子量は3,000~14,000である。

【0042】

使用される場合、高分子第4級アンモニウム化合物は、概して、本発明の組成物で、眼科用組成物の約0.00001w/v%超、より典型的には約0.0003w/v%超、およびさらにより典型的には約0.0007w/v%超の量で使用される。さらに、高分子第4級アンモニウム化合物は、本発明の組成物で使用される場合、概して、眼科用組成物の約0.03w/v%未満、より典型的には約0.003w/v%未満、およびさらにより典型的には約0.0015w/v%未満で使用される。具体的には、高分子第4級アンモニウム化合物の濃度の下限のいずれもが高分子第4級アンモニウム化合物の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中での高分子第4級アンモニウム化合物の濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである:約0.0003w/v%超かつ約0.003w/v%未満;約0.0003w/v%超かつ約0.0015w/v%未満;約0.0007w/v%超かつ約0.003w/v%未満;および約0.0007w/v%超かつ約0.0015w/v%未満。

【0043】

使用される場合、BAKは、典型的には、組成物中で、眼科用組成物の0.0005w/v%以上、より典型的には約0.001w/v%超、およびさらに可能ならば約0.007w/v%超の濃度で存在する。さらに、BAKは、組成物に使用される場合、概して、眼科用組成物の約0.1w/v%未満、より典型的には約0.02w/v%未満、およびさらに可能ならば約0.0035w/v%未満の濃度で使用される。具体的には、BAKの濃度の下限のいずれもがBAKの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのBAKの濃度について好ましい範囲は以下のとおりである、約0.001w/v%超かつ約0.02w/v%未満;約0.001w/v%超かつ約0.0035w/v%未満;約0.007w/v%超かつ約0.02w/v%未満;および約0.007w/v%超かつ約0.0035w/v%未満。

【0044】

上述に提示したように、眼科用組成物は、1以上のポリオールを含み得る。概して、これらのポリオールは、ホウ酸塩と組み合わせて、組成物の保存性を促進し得る。

【0045】

好ましい実施形態では、組成物は、アルキル鎖で炭素の実質的な部分(すなわち、50、70または90%超または全部)に結合する水酸基(-OH基)を有するアルキル鎖を含む糖アルコールのような適切に記載されたポリオールを含む。このポリオールのアルキル鎖は、典型的には、5炭素(ペンタン)、6炭素(ヘキサン)、7炭素(ヘプタン)またはそれらのいずれの組合せを含む。このカテゴリーに該当する好適なポリオールの例としては、これに限定されないが、マンニトール((2R,3R,4R,5R)-ヘキサン-1,2,3,4,5,6-ヘキサオール)、ソルビトール((2R,3S,4S,5S

) - ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサオール)、それらの組合せ等が挙げられる。そのような別のポリオールは、キシリトール((2R, 4S) - ペンタン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール)である。含有する場合、ポリオールのこの種類は、典型的には、眼科用組成物の約0.01w/v%以上、より典型的には約0.15w/v%以上、およびさらにより典型的には約0.25w/v%以上である。ポリオールのこの種類はまた、典型的には眼科用組成物の約5w/v%未満、より典型的には約1.6w/v%未満、およびさらにより典型的には約0.5w/v%未満である。具体的には、ポリオールのこの種類の濃度の下限のいずれもが、ポリオールのこの種類の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのポリオールのこの種類の濃度の好ましい範囲は以下のとおりである：約0.15w/v%超かつ約1.6w/v%未満；約0.15w/v%超かつ約0.5w/v%未満；約0.25w/v%超かつ約1.6w/v%未満；および約0.25w/v%超かつ約0.5w/v%未満。

10

【0046】

追加的または代替的に、組成物は、アルキル鎖で炭素の実質的な部分(すなわち、50、70または90%超または全部)と結合する水酸基(-OH基)を有するアルキル鎖を含む、糖アルコールでもあるポリオールを含み得る。しかしながら、この代替または追加のポリオールのアルキル鎖は、典型的には2炭素(エタン)、3炭素(プロパン)または4炭素(ブタン)を含む。そのようなポリオールの例としては、これに限定されないが、グリセロール(プロパン - 1, 2, 3 - トリオール)、プロピレングリコール(プロパン - 1, 2 - ジオール)、それらの組合せ等が挙げられる。含有する場合、ポリオールのこの種類の濃度は、典型的には、眼科用組成物の約0.015w/v%以上、より典型的には約0.2w/v%以上、およびさらにより典型的には約0.5w/v%以上である。含有する場合、ポリオールのこの種類はまた、眼科用組成物の典型的には約7w/v%未満、より典型的には約5w/v%未満、さらにより典型的には約1.8w/v%未満、およびさらにより典型的には約1.2w/v%未満である。具体的には、ポリオールのこの種類の濃度の下限のいずれもが、ポリオールのこの種類の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのポリオールのこの種類の濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約0.2w/v%超かつ約1.8w/v%未満；約0.2w/v%超かつ約1.2w/v%未満；約0.5w/v%超かつ約1.8w/v%未満；および約0.5w/v%超かつ約1.2w/v%未満。

20

30

【0047】

ホウ酸塩、特にホウ酸は、本発明の組成物の非常に好ましい緩衝剤である。本発明では、典型的には、組成物中でのホウ酸塩の濃度は、眼科用組成物の約0.05w/v%以上、より典型的には約0.1w/v%以上、およびさらにより典型的には約0.25w/v%以上である。さらに、組成物中でのホウ酸塩の濃度は、眼科用組成物の典型的には約1.5w/v%未満、より典型的には約0.8w/v%未満、およびさらにより典型的には約0.4w/v%未満、およびさらに可能ならば約0.35w/v%未満である。具体的には、ホウ酸塩の濃度の下限のいずれもがホウ酸塩の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのホウ酸塩の濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約0.1w/v%超かつ約0.8w/v%未満；約0.1w/v%超かつ約0.4w/v%未満；約0.25w/v%超かつ約0.8w/v%未満；および約0.25w/v%超かつ約0.4w/v%未満。

40

【0048】

本発明の組成物は、さらに、以下の成分のいずれの組み合わせも含み得る：1以上の界面活性剤(例えば、ポリソルベート、チロキサポール、ポリエトキシ化ヒマシ油、それらの組合せ等)、1以上の増粘剤(例えば、セルロース高分子、ガラクトマンナン高分子、カルボキシビニル高分子、それらの組合せ等)；1以上の等張化剤(例えば、塩化ナトリウム)、または他の好適な成分。チロキサポールは、好ましい界面活性剤であり、含有する場合、組成物中で、約0.009w/v%以上かつ約0.1w/v%以下の濃度で存在する。塩化ナトリウムは、好ましい浸透圧剤(osmolality agent)であり、含有する場

50

合、組成物中に、約 0.05 w/v % 以上かつ約 1.5 w/v % 以下の濃度で存在する。

【0049】

本発明の反復投与での眼科用組成物は、典型的には、組成物が水性の医薬組成物での USP 保存効力 (preservative efficacy) 要件ならびに他の保存効力基準を満たすことができる抗菌作用を示す。

【0050】

米国および他の国/地域での、反復投与での眼科用溶液の保存効力基準を以下の表に記載する。

【表 1】

保存効力試験（「PET」）基準
(微生物接種の経時的な対数オーダーの減少)

	細菌	酵母およびカビ（糸状菌）
USP 36	7日目までに 1 log の減少（90%）；14日目までに 3 log の減少（99.9%）；および 14 日目後計数値は増加しない	初期計数から 7、14、および 28 日目で増加しない（初期接種と比較して 0.5 log 以上）
Japan	14日目まで 3 log ；および 14 日目から 28 日目まで増加しない。	14日目、および 28 日目で、初期計数値から増加しない。
Ph. Eur. A ¹	6時間まで 2 log の減少（99%）；24時間まで 3 log の減少；および 28 日後で検出なし。	7日目まで 2 log の減少（99%）、およびその後増加しない。
Ph. Eur. B	24時間まで 1 log の減少；7日目まで 3 log の減少；およびその後増加しない。	14日目まで 1 log の減少（90%）、およびその後増加しない。
FDA/ISO 14730	14日目に初期播種から 3 log の減少；および再播種から 3 log の減少	14日目に初期量ほど増加していない、および 14 日目から 28 日目までの再播種計数値ほど増加していない

¹ヨーロッパ薬局方には 2 種類の保存効力基準「A」および「B」がある。

【0051】

大要 (compendium) からの試験用微生物は以下のとおりである：大腸菌 (*Escherichia coli*) (ATCC No. 8739)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (ATCC No. 9027)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (ATCC No. 6538)、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) (ATCC No. 10231) およびクロコウジカビ (*Aspergillus niger*) (ATCC No. 16404)。ヨーロッパ薬局方はクロコウジカビをアスペルギルス・ブラジリエンシス (*Aspergillus brasiliensis*) としての新しい ACTT の新しい一般名を指す。

【0052】

本発明の眼科用組成物は、組成物により治療されるべき眼および／または他の組織に適合するように処方される。眼への局所適用では、本発明の組成物は、概して無菌の水性組成物（例えば、懸濁液、溶液、乳剤等）として処方され、また、典型的には70w/v%以上、より典型的には80w/v%およびさらにより典型的には90もしくは95w/v%以上の精製水を含む。眼科用組成物は、眼の角膜表面への直接適用を意図し、典型的には、眼に適合するpHおよび張度を有するように処方され得る。組成物は、典型的には、4～9、好ましくは5.5～8.5、および最も好ましくは5.5～8.0のpHであり得る。特に所望されるpHの範囲は、6.0～7.8、およびより具体的には6.4～7.6である。組成物は、典型的には、1kgあたり200～400または450ミリオスモル(mOsm/kg)、より好ましくは240～360mOsm/kgの重量オスモル濃度を有する。さらに、反復投与での局所適用に好適な眼科用組成物は、多くの場合、ディスペンサ（好ましくは点眼器）に処理され、このディスペンサは眼科用組成物（好ましくは個々の点眼薬として）を眼の角膜表面に投薬することができる。

【0053】

1つの特に好ましい実施形態では、本発明の眼科用組成物は1H-インドール-1-カルボキサミドを懸濁するための懸濁化剤を含む懸濁液である。概して、カルボキシビニル高分子（例えば、カルボマー）、多糖（例えば、キサンタンゴム）またはそれ以外等の様々な懸濁化剤が、1H-インドール-1-カルボキサミドを懸濁するために使用されてもよいと考えられる。しかし、意外なことに、セルロース、特に置換セルロース（すなわち、セルロース誘導体）が、1H-インドール-1-カルボキサミドを懸濁するのに非常に所望される懸濁化剤であることが認められた。具体的に、およびさらに以下に記載するように、セルロースおよびセルロース誘導体は、他のより汎用される懸濁化剤が1H-インドール-1-カルボキサミドを懸濁するために使用される場合に直面する悪影響を回避すると同時に、1H-インドール-1-カルボキサミドの所望の懸濁液を提供し得ることが認められた。

【0054】

懸濁化剤として使用され得る好適な置換セルロース誘導体の例としては、これに限定されないが、メチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、エチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)、それらの組合せ等が挙げられる。懸濁化剤として使用される場合、セルロース、セルロース誘導体またはそれらの組合せは、組成物中に、眼科用組成物の約0.05w/v%以上、より典型的には約0.1w/v%以上、およびさらにより典型的には約0.25w/v%以上の濃度で存在する。さらに、組成物中でのセルロース、セルロース誘導体、またはそれらの組合せの濃度は、眼科用組成物の、典型的には約1.8w/v%未満、より典型的には約1.0w/v%未満およびさらにより典型的には約0.8w/v%未満、およびさらに可能ならば約0.6w/v%未満である。具体的には、セルロース、セルロース誘導体またはそれらの組合せの濃度の下限のいずれもがセルロース、セルロース誘導体またはそれらの組合せの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのセルロース、セルロース誘導体またはそれらの組合せの濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約0.1w/v%以上かつ約0.8w/v%未満；約0.1w/v%以上かつ約0.6w/v%未満；約0.25w/v%以上かつ約0.8w/v%未満；および約0.25w/v%以上かつ約0.6w/v%未満。

【0055】

HECは、1H-インドール-1-カルボキサミドを懸濁するための懸濁化剤として使用するのに非常に好ましいセルロース誘導体である。少なくとも1つの好ましい実施形態では、HECは、組成物中では単独の懸濁化剤であり、単独のセルロース誘導体である。懸濁化剤として使用される場合、HECは、組成物中では、約0.1w/v%以上、より典型的には約0.25w/v%以上およびさらにより典型的には約0.35w/v%以上

の濃度で存在する。さらに組成物中でのH E Cの濃度は、典型的には、約1 . 0 w / v %未満、より典型的には約0 . 7 w / v %未満、およびさらにより典型的には約0 . 5 w / v %未満である。具体的には、H E Cの濃度の下限のいずれもがH E Cの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのH E Cの濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約0 . 2 5 w / v %以上かつ約0 . 7 w / v %未満；約0 . 2 5 w / v %超かつ約0 . 5 w / v %未満；約0 . 3 5 w / v %超かつ約0 . 7 w / v %未満；および約0 . 3 5 w / v %超かつ約0 . 5 w / v %未満。H E Cの重量平均分子量は、典型的には、約5 0 , 0 0 0 ~ 約2 , 0 0 0 , 0 0 0、より典型的には約2 5 0 , 0 0 0 ~ 約1 , 5 0 0 , 0 0 0、さらにより典型的には約7 0 0 , 0 0 0 ~ 約1 , 3 0 0 , 0 0 0、およびさらにより典型的には約9 0 0 , 0 0 0 ~ 約1 , 1 0 0 , 0 0 0である。

10

【0056】

有利には、セルロース、セルロース誘導体またはそれらの組合せ、特にH E Cは、その比較的低濃度を使用しながら、組成物の所望の粘度を提供し得る。好ましい処方物の粘度は、2 ~ 1 0 0 c P、より好ましくは5 ~ 7 5 c P、および最も好ましくは1 0 ~ 6 0 c Pである。標的粘度はまた、製造を比較的容易にし得る。

【0057】

セルロース誘導体、特にH E Cが1 H - インドール - 1 - カルボキサミドへの非常に所望される懸濁化剤であることが認められている一方で、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが、H E Cで懸濁化された場合でも、局所水性眼科用懸濁液中で、特に上昇した温度で徐々に凝集する傾向が強いことが認められている。しかし、広範な研究をとおして、低分子量の荷電性高分子、特にセルロース高分子は、この凝集傾向を改善し得ることもまた、認められている。本明細書で用いられる場合、語句「低分子量」は、高分子材料の高分子を説明するために使用される場合には、高分子材料のこれらの高分子が協調的に、5 0 0 , 0 0 0 ダルトン未満、より典型的には2 0 0 , 0 0 0 ダルトン未満およびさらに可能ならば1 0 0 , 0 0 0 ダルトン (D a) 未満である平均分子量を有することを意味する。分子量は、なお典型的には、2 0 , 0 0 0 ダルトン超、またはさらに5 0 , 0 0 0 ダルトンである。そのような高分子は、塩型である場合に荷電され得る。特に所望のセルロース高分子は、カルボキシメチルセルロースナトリウム (N a C M C) 等のカルボキシメチルセルロース (C M C) 高分子の塩である。本発明での使用に好適なカルボキシメチルセルロースナトリウムは、0 . 2 以上および好ましくは約0 . 5 以上の置換度 (D S) を有する。カルボキシメチルセルロースナトリウムの置換度は、約2 . 5 以下、好ましくは約0 . 9 以下であり得る。カルボキシメチルセルロースナトリウムの重合度 (D P) は、約1 0 0 以上、好ましくは約2 0 0 以上である。カルボキシメチルセルロースナトリウムの重合度は、約4 , 0 0 0 以下、好ましくは約1 , 0 0 0 以下であり得る。1つの例示的かつ好適なセルロース高分子はカルボキシメチルセルロースナトリウムであり、商品名A Q U A L O N 7 L 2 P、7 L Fおよび7 L F P H (H e r c u l e s I n c より市販される) で販売されている。

20

30

【0058】

有利には、特に所望の組成物は、懸濁化剤としてのH E Cと荷電性および/または塩型のC M C (例えば、N a C M C) を使用して形成され、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの凝集を改善し得ることが認められた。さらに、同一組成物で 사용되는場合、H E CとN a C M Cは、粘度に対して相乗作用を示す傾向があることが認められている。H E CとN a C M Cの好ましい濃度のそれ自体が、特に組成物を眼に点眼薬として局所的に投薬される場合に、同一組成物での使用に対応するように改良されてきた。組成物中でのH E Cの濃度は、約0 . 0 5 w / v %以上、より典型的には約0 . 1 w / v %以上、およびさらにより典型的には約0 . 1 5 w / v %以上である。さらに、組成物中でのH E Cの濃度は、典型的には約0 . 7 w / v %未満、より典型的には約0 . 5 w / v %未満、およびさらにより典型的には約0 . 3 w / v %未満である。具体的には、H E Cの濃度の下限のいずれもがH E Cの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中でのH E Cの濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約0 . 0 5 w / v %以

40

50

上かつ約 0.7 w/v % 未満；約 0.1 w/v % 以上かつ約 0.5 w/v % 未満；約 0.15 w/v % 以上かつ約 0.3 w/v % 未満。使用される場合、組成物中の NaCMC 濃度は、約 0.3 w/v % 以上、より典型的には約 0.6 w/v % 以上およびさらにより典型的には約 0.8 w/v % 以上であるが、典型的には約 2.0 w/v % 以下、より典型的には約 1.5 w/v % 以下およびさらにより典型的には約 1.3 w/v % 以下である。具体的には、NaCMC の濃度の下限のいずれもが NaCMC の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中での NaCMC の濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約 0.3 w/v % 以上かつ約 2.0 w/v % 以下；約 0.6 w/v % 以上かつ約 1.5 w/v % 以下；約 0.8 w/v % 以上かつ約 1.3 w/v % 以下。HEC と NaCMC との組み合わせを使用して、これらの濃度で、本明細書に記載の他の成分と共に、組成物を、5 センチポアズ (cP) 以上、さらに約 12 cP 以上、およびさらにより典型的には約 20 cP 以上、また、典型的には約 100 cP 未満、より典型的には約 65 cP 未満、およびさらにより典型的には約 50 cP 未満の、所望の粘度を可能にし得る。具体的には、HEC の濃度の下限のいずれもが HEC の濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物の粘度の好ましい範囲は、HEC と NaCMC とを含む場合、以下のとおりである：約 5 cP 以上かつ約 100 cP 以下、約 15 cP 以上かつ約 65 cP 以下；約 20 cP 以上かつ約 50 cP 以下。

【0059】

使用される場合、HEC と NaCMC との組み合わせは、本明細書に記載の他の成分と共に、懸濁媒体中で、本発明の組成物に著しい利点を与える。具体的には、組成物は、凝集した薬剤粒子をほとんど形成せずに、比較的長い保存期間を有し得る。さらに、薬剤の比較的高濃度、すなわち本明細書に開示のそのような濃度が、ほとんど凝集せずに懸濁状態を維持し得、また、より短い再懸濁時間を可能にすることが認められた。1H-インドール-1-カルボキサミドのこれらの比較的高濃度が、眼に局所的に投与される場合に特に有効であることが認められ、またいかなる深刻な安全性リスクをも生じないことから、これは 1H-インドール-1-カルボキサミドで特に有利である。さらに、この能力は、1H-インドール-1-カルボキサミドの凝集には複数の原因がある場合があることを示唆する本明細書に記載のデータを考慮しても、特に意外なことである。

【0060】

1つの特に好ましい実施形態では、1H-インドール-1-カルボキサミドは、水に比較的不溶性であるが、組成物には依然として溶解され、その結果、組成物は水溶液、また好ましくは反復投与での局所投与用に構成された水溶液である。したがって、1H-インドール-1-カルボキサミドが、25 および pH 7 で 0.01 % 未満、より典型的には 0.005 % 未満、さらにより典型的には 0.001 % 未満、およびさらに可能ならば 0.0008 % 未満の水への溶解性を示し得、さらに本発明の眼科用組成物のために本明細書に特定した 1H-インドール-1-カルボキサミドの濃度で、依然として溶解され得ることが認められている。この特定の実施形態では、典型的には、pH が比較的低いことが所望される。本明細書で用いられる場合、溶液を形成するための用語「溶解される」または「可溶化される」は、1H-インドール-1-カルボキサミドの全てが組成物中に溶解される、または可溶化されること、または組成物の 1H-インドール-1-カルボキサミドの微量（すなわち、総重量の 0.5 重量% 未満）しか溶解されていないことを意味する。

【0061】

本発明の組成物に溶解され得る 1H-インドール-1-カルボキサミド、特に N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミドの濃度は、典型的には、約 0.1 w/v % 超、より典型的には約 0.4 w/v % 超、さらにより典型的には約 1.0 w/v % 超、および潜在的には約 1.8 w/v % 超、およびさらに可能ならば 2.5 w/v % 超である。さらに、組成物中に溶解され得る 1H-インドール-1-カルボキサミド、特に N-(1-メチル-5-(トリフルオロ

メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、典型的には、約 5 . 0 w / v % 未満、より典型的には約 4 . 0 w / v % 未満、およびさらにより典型的には約 3 . 3 w / v % 未満、およびさらに可能ならば約 2 . 3 w / v % 未満である。具体的には、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の下限のいずれかが 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の上限のいずれかと同時に使用され得ることが考えられる。組成物中に溶解され得る 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド、特に N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度の好ましい範囲は、以下のとおりである：約 0 . 4 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；約 0 . 4 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満；約 1 . 8 w / v % 超かつ約 4 . 0 w / v % 未満；および約 1 . 8 w / v % 超かつ約 3 . 3 w / v % 未満。本明細書中の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの濃度は、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドのみの濃度を指し、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドが組成物中の塩型で提供される場合の 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド塩の重量または濃度を考慮にいていない。

【 0 0 6 2 】

賦形剤の特有の組み合わせおよび/または組成物状態が、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドを溶解させ得ることが認められている。具体的には、1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの溶解は、以下のうち 1、2 以上の、および好ましくは全ての組合せを使用して達成され得る：シクロデキストリン誘導体、特定の pH 調節剤、特定の pH。

【 0 0 6 3 】

1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの可溶化を促進するために使用されるシクロデキストリン誘導体は、好ましくは - シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体、またはその両方である。シクロデキストリン誘導体、特に - シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体またはそれらの組合せの特定量 (specific amount) は、特定の組成物では、典型的には、使用される誘導体の種類またはその組み合わせにより決まる。1 つの特に所望される - シクロデキストリン誘導体は、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン (H P - - C D) 等のヒドロキシアルキル - - シクロデキストリンである。特に所望される別の - シクロデキストリン誘導体は、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン (H P - - C D) 等のヒドロキシアルキル - - シクロデキストリンである。特に所望される別の - シクロデキストリン誘導体は、スルホアルキルエーテル - - シクロデキストリン (S A E - - C D)、特にスルホブチルエーテル - シクロデキストリン (S B E - - C D) である。ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンおよび/またはスルホアルキルエーテル - - シクロデキストリン誘導体の組合せが、単一の組成物中に使用されてもよいと考えられているが、典型的には、単独の、または実質的に単独の (すなわちシクロデキストリン成分の 9 0 重量 % 以上) のシクロデキストリン誘導体として 3 種類のうち 1 種類のみが望ましい。ヒドロキシプロピル (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン (単独またはその組合せで) が非常に好ましいシクロデキストリン誘導体である。

【 0 0 6 4 】

シクロデキストリン誘導体、特に - シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体またはそれらの組合せ、およびさらにより典型的にはヒドロキシプロピル (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、またはそれらの組合せは、典型的には、組成物中に、1 . 5 w / v % 以上、より典型的には 3 . 0 w / v % 以上、さらにより可能ならば 3 . 5 w / v % 以上、およびさらに可能ならば 4 . 5 w / v % 以上であるが、典型的には 1 0 . 0 w / v % 以下、より典型的には 7 . 2 % w / v 以下、さらにより典型的には 5 . 5 w / v % 以下、およびさらに可能ならば 4 . 5 w / v % 以下の濃度で存在する。好ましくは、組成物中でのシクロデキストリン、特に

- シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体、またはそれらの組合せ、およびさらに典型的にはヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、またはそれらの組合せの総濃度は、1.5 w / v % 以上かつ 10.0 w / v % 以下、より典型的には 3.5 w / v % 以上かつ 7.2 w / v % 以下、およびさらに典型的には 4.5 w / v % 以上かつ 5.5 w / v % 以下である。

【0065】

ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンが、1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解には好ましい。以下の表Iは、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンが、1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解に、ヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - - シクロデキストリンより優れていることを示す。

【表2】

表 I

試料説明	1H-インドール-1-カルボキサミド*溶解度** (mg/mL)	pH
1%HPβCD酢酸でのLHA510	7.50、7.28	4.584
2.5%HPβCD酢酸でのLHA510	12.45、12.45	4.606
5%HPβCD酢酸でのLHA510	19.61、15.93	4.670
8%HPβCD酢酸でのLHA510	25.67、25.67	4.530
10%HPβCD酢酸でのLHA510	30.59、30.57	4.610
1%HPγCD酢酸でのLHA510	9.28、9.09	4.607
2.5%HPγCD酢酸でのLHA510	14.73、14.69	4.555
5%HPγCD酢酸でのLHA510	21.88、22.34	4.505
8%HPγCD酢酸でのLHA510	30.66、30.60	4.580
10%HPγCD酢酸でのLHA510	34.30、34.56	4.668

*特に、N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミド

** 3日目に測定された平衡溶解度

【0066】

シクロデキストリン誘導体、特に - シクロデキストリン誘導体、 - シクロデキストリン誘導体またはそれらの組合せ、およびさらに典型的にはヒドロキシプロピ (hydroxypropy) - - シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン、

またはそれらの組合せは、組成物がさらに比較的低いpHを有する場合に、1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解性を促進する傾向があることが認められた。したがって、組成物の種類に応じて、組成物の所望のpHが異なり得る。シクロデキストリン誘導体、特に -シクロデキストリン誘導体、 -シクロデキストリン誘導体またはそれらの組合せ、およびさらにより典型的にはヒドロキシプロピ(hydroxypropy) - -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル - -シクロデキストリン、またはそれらの組合せを含む組成物については、pHは好ましくは比較的低い。比較的低いpHは、典型的には3.0以上、より典型的には4.0以上、およびさらにより典型的には4.3以上であるが、典型的には5.5以下、より典型的には5.0以下、およびさらにより典型的には4.7以下である。また、組成物のpHが4.0以上かつ5.0以下、およびより好ましくは4.3以上かつ4.7以下であることが好ましい。そのような組成物は、典型的には1H-インドール-1-カルボキサミドが溶解される溶液である。以下の表IIは、シクロデキストリン誘導体との組み合わせでの比較的低いpHでの促進された溶解度を示す。

【表3】

表II

可溶化剤／緩衝剤／pH	1H-インドール-1-カルボキサミド* 溶解度(mg/mL)	溶解度促進(倍率)**	最終pH
5%HP-β-CD／酢酸塩緩衝液／pH4.5	11.67	1667	4.64
5%HP-β-CD／リン酸緩衝液／pH7	1.012	144	7.06

*特に、N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(6-(メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミド

** pH7での固有の溶解度(およそ0.007mg/mL)との比較

【0067】

pH調節剤が、組成物中での1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解度に有意な効果を有し得ることもまた、認められた。好ましくは、pH調節剤は、硫酸、リン酸、乳酸、酢酸、グルコロン酸(glucuronic acid)またはメタスルホン酸(methanesulfonic acid)およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。pH調節剤はまた、上述の酸類のいずれのサブセットからなる群より選択されてもよい。1つの好ましいサブセットは、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸およびそれらの組み合わせからなる群が局所での眼科適用(ophthalmic application)に所望されることから、これらの酸から選択される。硫酸は、局所での眼科適用に特に所望されることから、硫酸が特に好ましいpH調節剤である。したがって、1つの実施形態では、硫酸は、pH調節剤の実質的な部分(70重量%以上)、実質的にその全体(90wt%以上)またはその全体である。

【0068】

以下の表IIIは、本発明の組成物の好ましい酸を含む組成物と比較した場合の、塩酸およびクエン酸等の汎用のpH調節剤を有する組成物中での1H-インドール-1-カルボキサミドの溶解度の有意な違いを示す。

【表 4】
表 III

試料情報	pH調節剤**	1H-インドール -1-カルボキサ ミド*溶解度 (mg /mL)	最終 pH
8%HP- γ -CD 酢酸緩衝液での1H- インドール-1- カルボキサミド	塩酸	15.47	4.887
	硫酸	35.58	4.973
	リン酸	25.44	5.014
	クエン酸	6.88	4.872
	乳酸	33.05	4.955
	酢酸	30.27	4.887
	グルコロン酸 (glucuronic acid)	36.0	4.732
	メタンスルホン酸	32.57	4.902

*特に、*N*-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((6-((メチルアミノ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキサミド

**全ての酸が1規定(1N)であった

【0069】

組成物の所望のpHを達成するために使用されるpH調節剤の量は、pHを調節するために使用される酸の相対的強度により様々である。本明細書に記載の好ましい酸の各々について、および特に酢酸について、酸が組成物中で0.001w/v%以上、より典型的には0.05w/v%以上、およびさらにより典型的には0.5w/v%以上の濃度となるように、酸を組成物に添加する。好ましい酸、特に酢酸は、この酸が組成物中で2.0w/v%未満の濃度になるように、組成物に添加される。当然、当業者なら、pH調節が所望のpHを達成するために酸および塩基の両方の使用を必要し得ることは理解されよう。例えば、pHが酸で低過ぎる値に調節された場合、トロメタミン等の塩基をpHを上昇させるために投入してもよい。さらに、特に別段の定めのない限り、pH調節剤として本明細書に呼称される酸類は当然、酸が実際に組成物のpHを低下させる全般的効果を有するかぎり、また酸を具体的にpH調節時に組成物に提供するかどうかに関わらず、組成物の目的のためのpH調節剤と考えられることは理解されるであろう。例えば、酢酸が組成物中に存在し組成物のpHを低下させる全般的効果を有するかぎり、たとえ処理中に組成物のpHを調節するためにリン酸を使用する場合でも、酢酸は本発明の組成物のpH調節剤と考えられる。

【0070】

上述のように、本発明の組成物により眼に局所的に投薬された1H-インドール-1-カルボキサミドは、有利にも、眼の病態またはAMD等の疾患を治療するために、眼底、特に網膜で、1H-インドール-1-カルボキサミドの比較的高濃度をもたらし得る。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、以下の実施例2に従いウサギに投薬および測定後、網膜に少なくとも4000ng* h/g以上、より典型的には6000ng* h/g以上、およびさらに可能ならば8000ng* h/g以上の平均AUC(0-last)をもたらす。また好ましい実施形態では、本発明の組成物は、以下の実施例2に従い投薬および測定後、脈絡膜に、300,000ng* h/g以上、より典型的には400,000ng* h/g以上、およびさらに可能ならば450,000ng* h/g以上の平均AUC(0-last)をもたらす。

【 0 0 7 1 】

出願人は、具体的には、本開示に全引用文献の全体を組み込む。さらに、量、濃度、または他の値、またはパラメータが、ある範囲、好ましい範囲、または好ましい上限値および好ましい下限値の列挙のいずれかとして提供される場合、範囲が別々に開示されているかどうかにかかわらず、これは、いずれの範囲の上限または好ましい数値といずれの範囲の下限または好ましい数値のうちいずれの対から形成される具体的に開示する全ての範囲として理解されるべきである。数値範囲が本明細書に記載される場合、別段の定めがない限り、その範囲は、その終点ならびに範囲中の全ての整数および小数を含むことを意図する。本発明の特許請求の範囲は、範囲を定義する際に記載された特定の値に限定されることを意図しない。

10

【 0 0 7 2 】

本発明の他の実施形態は、本明細書および本明細書に開示の本発明の実施を考慮すると当業者には明白であろう。本明細書および実施例は、後述の特許請求の範囲およびその等価物に示される本発明の真の範囲および趣旨を有する単なる例示としてみなされることを意図する。

【 0 0 7 3 】

以下の表 A は、本発明の眼科用組成物（すなわち、水性懸濁液）の、好ましい例示的処方物についての好適な例示的成分およびそれらの成分の所望の重量 / 体積パーセントの列挙を示す。

【表 5】

20

表 A

成分	w / v パーセント
1 H-インドール-1-カルボキサミド	0.5 または 1.0 または 2.0 または 3.0
チロキサポール	0.05
ヒドロキシエチルセルロース（ナトロゾール 250 HR）	0.4
塩化ナトリウム	0.4
ホウ酸	0.3
マンニトール	0.3
プロピレングリコール	0.55
塩化ベンザルコニウム	0.01
水酸化ナトリウム / 塩酸	およそ pH = 7.4 とするのに十分な量
精製水	100 まで適量

30

40

【 0 0 7 4 】

表 A の重量 / 体積パーセントは、これらの重量 / 体積パーセントの $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$ 、またはそれ以上まで変動し得、それらの変動が具体的には本発明の成分に関する範囲を設定するために使用され得ることが理解される。例えば、 $\pm 20\%$ の変動を有する、 10% の成分の重量 / 体積パーセントは、その成分が $8 \sim 12$ w / v % の重量 / 体積パーセント範囲を有し得ることを意味する。

50

【 0 0 7 5 】

以下の表 A A は、本発明の眼科用組成物（すなわち、水性懸濁液）の、別の好ましい例示的処方物についての好適な例示的成分、およびそれらの成分の所望の重量 / 体積パーセントの列挙を示す。

【表 6】

表 A A

成分	w / v パーセント
1 H-インドール-1-カルボキサミド	0.5 または 1.0 または 2.0 または 3.0
チロキサポール	0.05
ヒドロキシエチルセルロース（ナトロゾール 250HR）	0.2
Na CMC	1.0
塩化ナトリウム	0.4
ホウ酸	0.3
マンニトール	0.3
プロピレングリコール	0.55
塩化ベンザルコニウム	0.01
水酸化ナトリウム / 塩酸	およそ pH = 7.4 にするのに十分な量
精製水	100 まで適量

10

20

【 0 0 7 6 】

表 A A の重量 / 体積パーセントは、これらの重量 / 体積パーセントの $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$ 、またはそれ以上まで変動し得、それらの変動が具体的には本発明の成分に関する範囲を設定するために使用され得ることが理解される。例えば、 $\pm 20\%$ の変動を有する、 10% の成分の重量 / 体積パーセントは、その成分が $8 \sim 12 w / v$ の重量 / 体積パーセント範囲を有し得ることを意味する。

30

【 0 0 7 7 】

以下の表 A A A は、本発明の眼科用組成物（すなわち、水性懸濁液）の、好ましい例示的処方物についての好適な例示的成分およびそれらの成分の所望の重量 / 体積パーセントの列挙を示す。

【表 7】
表AAA

成分	w／vパーセント
1 H-インドール-1-カルボキサミド	2. 0
ヒドロキシプロピ（hydroxypropy）-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンまたはそれらの組合せ	5
酢酸	0. 0 6
ホウ酸	0. 3
マンニトール、プロピレングリコール、グリセリンまたはそれらの組合せ	1. 5
プロピレングリコール	0. 5 5
グリセリン	0. 3 5
高分子第4級アンモニウム化合物	0. 0 0 1
硫酸／トロメタミン	およそpH=4. 5とするのに十分な量
精製水	1 0 0 まで適量

【0 0 7 8】

表A A A Aの重量／体積パーセントは、これらの重量／体積パーセントの±1 0 %、±2 0 %、±3 0 %、±9 0 %、またはそれ以上まで変動し得、それらの変動が具体的には本発明の成分に関する範囲を設定するために使用され得ることが理解される。例えば、±2 0 %の変動を有する、1 0 %の成分の重量／体積パーセントは、その成分が8 ~ 1 2 w／v %の重量／体積パーセント範囲を有し得ることを意味する。

【0 0 7 9】

以下の実施例を、本発明のうち選択された実施形態をさらに説明するために提供する。実施例に示された処方物は、眼科用医薬組成物分野での当業者に周知の手順を用いて調製された。

【実施例】

【0 0 8 0】

実施例 1

以下の表A Bは、5種類の眼科用媒体を示す。媒体の各々は、1. 0 w／v %の1 H-インドール-1-カルボキサミドを含む眼科用組成物に処方される。1 H-インドール-1-カルボキサミドの効力を調査する主要なin vivoモデルは、ブラウン・ノルウェイ・ラットのレーザー誘発脈絡膜新血管形成（CNV）モデルであった。CNV部位は、レーザー応用後1 1日間、静脈注射で血管標識を投与し、眼を固定して、顕微鏡用スライドグラスに単離した後眼杯を載せることにより、CNV部位を評価（measure）する。各フラットマウント上のCNVを蛍光顕微鏡により画像化する。CNV部位を半自動のソフ

10

20

30

40

50

トウェアで評価し、分析および排除をマスクデータ (masked data) に関し完成させた。ラットは両眼に施した4つのレーザー熱傷を有する。各群はそれぞれ1群あたり64、80または96データポイントを得る $n = 8$ 、10または12ラットを有する。

【表8】

表AB

検査処方物

処方物	懸濁液 / 溶液	
溶液A	1N HCL、Cremophor ELP、PEG400、2Mトリス水	10
溶液B	ポビドンK29/32、チロキサポール、酢酸、ホウ酸、マンニトール、プロピレングリコール、ポリクオタニウム (Polyquaterium) - 1	
懸濁液A	精製水中にマンニトール、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、ホウ酸、カーボポール974P、チロキサポール、塩化ベンザルコニウム	
懸濁液B	リン酸緩衝液中にエタノール、PEG400、プルロニックF68	20
懸濁液C	チロキサポール、ヒドロキシエチルセルロース (ナトロゾール250HR)、塩化ナトリウム、ホウ酸、マンニトール、プロピレングリコール、塩化ベンザルコニウム、水酸化ナトリウム/塩酸、精製水	

眼科用組成物および媒体を、両眼に、1眼あたり4 μ L量で局所的に投薬した。図1および図2で見られるように、有効性 (potency) および効力の同様のレベルが、組成物に関して見出された。同等の投与頻度および濃度間では有意差が見出されない。眼科用組成物を投薬された全群は、媒体と比較して顕著にCNVを抑制する ($p < 0.001$)。全数値は、平均脈絡膜新血管形成部位 \pm SEMである。レーザー誘発CNVの阻害パーセントは、媒体処置したラットの部位と比較した、1H-インドール-1-カルボキサミドで処置したラットでのCNV部位の比率により算出される。CNV部位は、ANOVAでNeuman-keuls法による事後解析により解析された。1日2回 (b.i.d.) 投薬された組成物間で、または1日3回 (t.i.d.) 投薬された組成物間では、有意差が見出されなかった。1%の処方物全てが、媒体と比較してレーザー誘発CNVを有意に阻害した ($p < 0.001$)。

実施例2

本発明の好ましい眼科用懸濁組成物 (すなわち、以下の例3では懸濁液C-2) の単一の片側性 (unilateral) 用量 (30 μ L) を、有色NZW x NZRウサギの右眼 (OD) に0.5%、1%、および2% N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミドで投薬した。N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミドは、 T_{max} が18~48時間の範囲であったRPE/脈絡膜を除けば、眼組織および血漿全てに迅速に吸収された ($T_{max} = 0.5 \sim 3$ 時間)。N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミドの C_{max} およびAUC_{last} 値が、最高値から最小値まで、角膜、RPE/脈絡膜および網膜に見いだされた。

有色ウサギに7日間1日3回、2% N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドを単眼投与した後、N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの全身曝露性は、 1.85 ng/mL の平均 C_{max} および $5.12 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ の AUC_{last} で、低いものであった。図3にも示すように、血漿蓄積の証拠は見られなかった。以下の表Cに示すように、N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドは、角膜、RPE / 脈絡膜および網膜に内在し、角膜では $317000 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ の平均 AUC_{last} 、RPE / 脈絡膜では $453000 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ 、および網膜では $8400 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ であった。2%の1日3回処置群の、対側の未投薬の眼では、N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド曝露は比較的低く、角膜では $1260 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ の AUC_{last} 値、RPE / 脈絡膜では $293000 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ 、および網膜では $3640 \text{ ng} \cdot \text{h/g}$ であった。投薬された眼での比較的高いN - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミドの曝露は投薬された眼の標的組織に局所的に浸透することを示唆し、この際、RPE / 脈絡膜および網膜での総 AUC_{last} 、のそれぞれ37.1%および56.7%を占めていた。

以下の表Bの懸濁液C - 2を用いた、有色ウサギでの2% N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ)メチル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド処方物の、7日間1日3回単眼OD投与を繰り返した後での、眼組織および血漿での1 H - インドール - 1 - カルボキサミドのPKパラメータ。

10

20

【表 9】

表 B

マトリックス	1 H-インドール-1-カルボキサミド				
	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mLまたは ng/g)		AUC_{last} (ng*h/mLまたは ng*h/g)	
		平均	SD	平均	SD
角膜OD	1	323	1400	31700	30900
	0	00	0	0	0
角膜OS		47.	15.5	1260	227
RPE/脈	0.	5			
絡膜OD	5	641	1840	45300	46900
RPE/脈	18	0		0	
絡膜OS		395	850	29300	17000
網膜OD	18	0		0	
	18	122	29.3	8400	828
網膜OS	18	67.	9.95	3640	238
		2			
血漿	0.	1.8	0.30	5.12	0.283
	5	5	5		

OD：右眼（投薬）；OS：左眼（非投薬）；SD：標準偏差

C_{max} および AUC_{last} についてのng/mLおよびng*h/mLの単位での血漿； C_{max} および AUC_{last} についてのng/gおよびng*h/gの単位での眼球組織； $T_{last}=96$ 時間

H E C / チロキサポールおよびカーボポール / ポリソルベート 80 媒体を使用した 4 懸濁液は、ラット C N V モデルでの効力を評価するために開発された。懸濁液は表 C に後述する。

【表 10】

表C

N - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド懸濁液

処方物例	S u p A - 1	S u s p A - 2	S u s p C - 1	S u s p C - 2
成分	量 (% w / v)			
1 H - インドール - 1 - カルボキサミド	1 . 0	3 . 0	1 . 0	3 . 0
カーボポール 9 7 4 p	0 . 4 5	0 . 4 5	—	—
ヒドロキシエチルセルロース 2 5 0 H R	—	—	0 . 4	0 . 4
塩化ナトリウム	0 . 4 5	0 . 4 5	0 . 4	0 . 4 0
チロキサポール	—	—	0 . 0 5	0 . 0 5
ポリソルベート 8 0	0 . 0 5	0 . 0 5	—	—
ホウ酸	—	—	0 . 3	0 . 3
マンニトール	2 . 0	2 . 0	0 . 3	0 . 3
プロピレングリコール	—	—	0 . 5 5	0 . 5 5
塩化ベンザルコニウム	0 . 0 1	0 . 0 1	0 . 0 1	0 . 0 1
水酸化ナトリウム	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量
塩酸	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量	p H 7 . 4 まで適量
精製水	1 0 0 まで適量	1 0 0 まで適量	1 0 0 まで適量	1 0 0 まで適量

ラット C N V 試験から得られたデータにより、1 日 1 回投薬された、H E C (S u s p C - 2) およびカーボポール (S u s p A - 2) の両方に基づく処方物での 3 % *N* - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ((6 - ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 1 H - インドール - 1 -

10

20

30

40

50

カルボキサミド懸濁液は効果的であるが、カーボボールに基づく処方物（S u s p A - 2）は効力の減退を誘導することが示唆される。同様な結果が、1日2回投薬されたカーボボール処方物（S u s p A - 1）での1% N - （1 - メチル - 5 - （トリフルオロメチル） - 1 H - ピラゾール - 3 - イル） - 5 - （（6 - （メチルアミノ）メチル）ピリミジン - 4 - イル）オキシ） - 1 H - インドール - 1 - カルボキサミド懸濁液を使用した場合に見いだされ、これはH E C含有処方物、S u p C - 1と比較して有意に減退した効力（カーボボールに基づく処方物による脈絡膜新血管形成の約30%の阻害）を示した（以下の表D）。

【表11】

表D

N-（1-メチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-3-イル）-5-（（6-（メチルアミノ）メチル）ピリミジン-4-イル）オキシ）-1H-インドール-1-カルボキサミド懸濁液の効力結果

	V e h C-1 & C- 2	S u s p C- 1	S u s p C-2	V e h A-1 & A- 2	S u s p A-1	S u s p A-2
数値	87	91	93	86	87	94
用量レジメン	1日2 回	1日 2回	1日1 回	1日2 回	1日2 回	1日1 回
平均	22. 13	8. 87 4	7.1 99	21. 03	14. 95	9.9 21
標準偏差	8.6 41	5. 37 4	4.2 19	7.6 06	8.5 98	4.3 4
標準誤差	0.9 264	0. 56 34	0.4 375	0.8 202	0.9 218	0.4 476
阻害%	0.0 %	59 .9 %	67. 5%	0.0 %	28. 9%	52. 8%

【0081】

H E C 単独、N a C M C 単独、およびH E C とN a C M C との組み合わせを含む懸濁組成物について、沈降試験を実施した。結果を以下の表Eに示す。

【表 12】

表E

説明	2% LHA510 懸濁液					
処方物No.	1	2	3	4	5	6
	量 (%w/v)					
LHA510	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
チロキサポール	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ヒドロキシエチルセルロース (ナトロゾール 250HR)	0.4	0.4	0.15	0.15	0.15	—
CMCナトリウム 7LFPH	—	0.1	1.0	1.0	1.0	1.0
塩化ナトリウム	0.4	—	0.4	—	—	0.4
ホウ酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
マンニトール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
プロピレングリコール	0.55	1.5	0.55	1.5	0.55	0.55
グリセリン	—	—	—	—	1.2	—
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
水酸化ナトリウム	pH 7.4 まで調節					
塩酸	pH 7.4 まで調節					
精製水	100 まで適量					

処方物 3、4、5 および 6 は全て、処方物 1 および 2 とは対照的に、沈降後、組成物を攪拌すると容易に再分散化した凝集 (flocculated) 不粘結機構であった。そのような試験により、NaCMC の、特にある濃度での使用が、1H-インドール-1-カルボキサミドの非常に所望される再分散型の凝集懸濁液の形成を促進し得ることが示唆される。

【0082】

これらの所望の懸濁機構の形成を促進する NaCMC の能力は、驚くべきことに、凝集した不粘結かつ容易な再分散型機構を生じる他の様々な添加剤が欠如した後に発見された。NaCMC が不意に所望のゼータ電位を有する 1H-インドール-1-カルボキサミドを形成することが見いだされた。具体的には、NaCMC は 1H-インドール-1-カルボキサミド粒子間に斥力を生じる。以下の表 F は、試験を行なった他の賦形剤の試料抽出と比較した場合の、NaCMC により得られたゼータ電位の違いを示す。とりわけ、他の賦形剤は、例えば塩、界面活性剤、高分子および高分子酸等の賦形剤の様々な他の電位の種類からのものである。

10

20

30

40

【表 13】

表F

添加剤 ^a	ゼータ電位 (mV)
不含	-2.58
10mM NaCl	0.6
0.1%プルロニックF127	-1.09
1%プルロニックF127	-0.962
0.5%CMCナトリウム7LF PH	-40.3
1%CMCナトリウム7LF PH	-47.8
1%ビタミンE TP GS	-1.77
1%ポビドン (PVP 29/32) ^b	0
1%ポリビニルホスホン酸 (PVPA)	-0.835

^a分散剤は脱イオン水であった

^bゼータ電位は、PVPがLHA510粒子を溶解したため、測定できなかった

また、BAKは、NaCMCおよびHECの両方を含有する処方物で、非常に優れた保存効力を持っていたことは、驚くべき発見であった。具体的には、BAKの比較的低濃度が、ポリクオタニウム - 1（通常高い有効性をもつ保存剤とみなされる）と比較して非常に優れた保存効力を示した。そのような比較結果を表Gの以下に示す。

10

20

【表 14】
表G

処方物	A A A	B B B
構成成分	量 (w / v %)	
ヒドロキシエチルセルロース (ナトロゾール 250HR)	0.2	0.2
カルボキシメチルセルロースナトリウム 7LFPH	1.0	1.0
塩化ナトリウム	0.4	0.4
チロキサポール	0.05	0.05
ホウ酸	0.3	0.3
マンニトール	0.3	0.3
プロピレングリコール	0.55	0.55
塩化ベンザルコニウム	0.005	—
ポリクオタニウム-1	—	0.001
水酸化ナトリウム	pH 7.4 まで適量	pH 7.4 まで適量
塩酸	pH 7.4 まで適量	pH 7.4 まで適量
精製水	100% まで適量	100% まで適量
PET	Log ₁₀ 単位減少	
黄色ブドウ球菌 6h / 24h / 7d / 14d / 28d	5.0 / 5.0 / 5.0 / 5.0 / 5.0	0.0 / 0.1 / 2.4 / 5.0 / NT ^a
緑膿菌 (<i>P. aeruginosa</i>) 6h / 24h / 7d / 14d / 28d	5.0 / 5.0 / 5.0 / 5.0 / 5.0	0.0 / 0.2 / 0.0 / 0.0 / NT
大腸菌 6h / 24h / 7d / 14d / 28d	5.1 / 5.1 / 5.1 / 5.1 / 5.1	0.0 / 0.0 / 0.0 / 0.0 / NT
カンジダ・アルビカンス (<i>C. albicans</i>) 7d / 14d / 28d	5.0 / 5.0 / 5.0	0.2 / 0.3 / NT
A. ブラジリエンシス (<i>A. brasiliensis</i>) 7d / 14d / 28d	5.0 / 5.0 / 5.0	2.8 / 2.1 / NT

^aNT : 未試験

局所水性の反復投与溶液を形成する、溶解した 1H - インドール - 1 - カルボキサミドを有する非常に好ましい 3 局所水性組成物を以下の表 H に示す。

【表 15】

表H

処方物	AA	BB	CC
成分	量 (%w/v)		
1H-インドール-1-カルボキサミド*	2	2	2
ヒドロキシプロピル- γ -シクロデキストリン	5	4	4
PVP C30	—	4	—
チロキサポール	—	—	0.25
酢酸	0.06	0.06	0.06
ホウ酸	0.3	0.3	0.3
マンニトール	0.3	0.3	0.3
プロピレングリコール	0.8	0.8	0.8
グリセリン	0.35	0.35	0.35
ポリクオタニウム-1	0.001	0.001	0.001
硫酸／トロメタミン	pH4.5 まで適量	pH4.5 まで適量	pH4.5 まで適量
精製水	100%ま で適量	100%ま で適量	100%ま で適量

*N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミド

【0083】

表Hの組成物の各々は、所望の安定性を示し、また、1H-インドール-1-カルボキサミドは長期間にわたり、および／または上昇温度条件で、溶液中に実質的に保持された。3組成物の安定性試験の結果を以下の表Iに示す。表Iの組成物は、4ml容遮光性LDPE容器に処置された。

【表 16】

表 I

条件	時間 (週)	1H-インドール-1-カルボキサミド*分析 (初期値の%) **		
組成物識別名		AA	BB	CC
40℃	4	98.3	97.6	98.0
40℃	8	97.3	94.4	94.9
40℃	13	95.6	NT	NT
40℃	26	90.5	NT	NT
5℃	4	100.5	101.1	99.7

*N- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -5- ((6- ((メチルアミノ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -1H-インドール-1-カルボキサミド

**進行中の試験

NT: 未試験

このデータより、組成物 AA、BB、および CC、特に組成物 AA が、遮光性容器に 2 ~ 8 で保管される場合、18 ヶ月以上の間、所望の安定性を示すことが示唆される。

【0084】

以下の表 J は、組成物 AA についての保存効力試験を示す。表に示すように、組成物 AA は、上述に参照される EPA のストリンジェントな保存効力基準さえも満たすことができる。

【表 17】

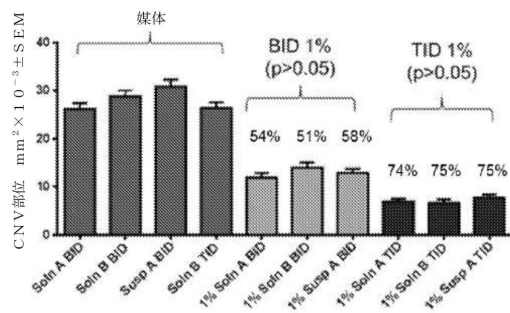
表 J

Log ₁₀ 単位減少					
微生物	6 時間	24 時間	7 日	14 日	28 日
黄色ブドウ球菌	3.9 ^a	3.9	3.9	3.9	3.9
緑膿菌	3.9 ^a	3.9	3.9	3.9	3.9
大腸菌	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
カンジダ・アルビカンス	N/A	N/A	4.9	4.9	4.9
A. ブラジリエンシス	N/A	N/A	2.9	3.0	2.2

^a変動性 (variability) は、検出限界によるものであった

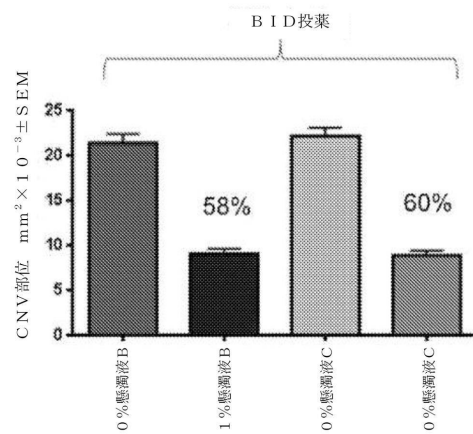
【図 1】

【図 1】



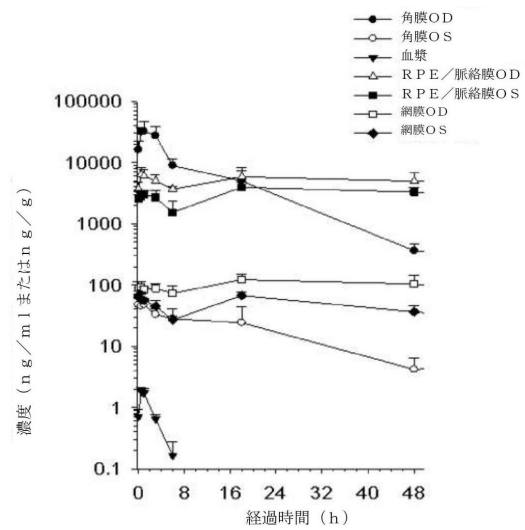
【図 2】

【図 2】



【図 3】

【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/40	(2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02

- (72)発明者 アダムス, クリストファー マイケル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, ニューベリー ストリート
3 3 , ユニット ナンバー 2
- (72)発明者 ドッド, ステファニー ケイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 4 3 2 , エア, プレザント ストリート 8 3
- (72)発明者 プア, スティーブン ヘドリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 2 , ウィンスロップ, コテージ アベニュー
2 0

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 5 5 8 8 4 (W O , A 1)
特表 2 0 1 2 - 5 1 1 5 3 5 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 0 9 1 0 1 (J P , A)
特表平 1 1 - 5 1 2 4 4 5 (J P , A)
Drug Development and Industrial Pharmacy, 2 0 1 3 年 2 月, Vol.39, No.2, p.382-392

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9 C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S
I S (S T N)