

図 17 試料 B (サンロック) 及び DL-4662 と α -PHP 混合溶液の LC/MS (TIC)
 (上から試料 B の TIC, XIC246, XIC266, UV254nm, DL-4662 と α -PHP 混合溶液 TIC)

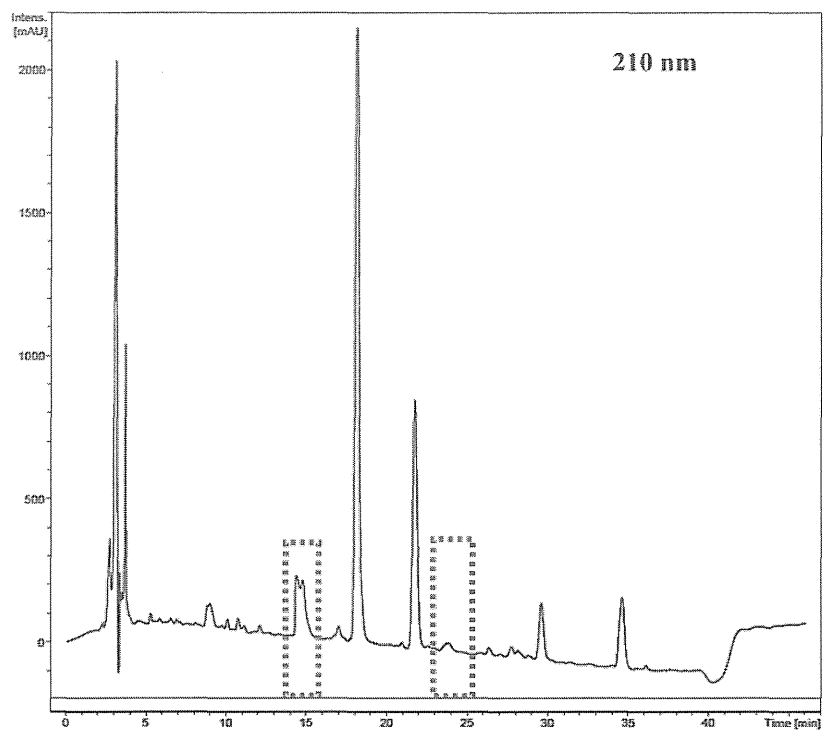


図 18 条件 4 における試料 B (サンロック) の HPLC クロマトグラム(210 nm)
 (方法 3 により得た試料溶液を $5\mu\text{l}$ インジェクトした)
 (点線は DL-4662, α -PHP と推定されるピーク)

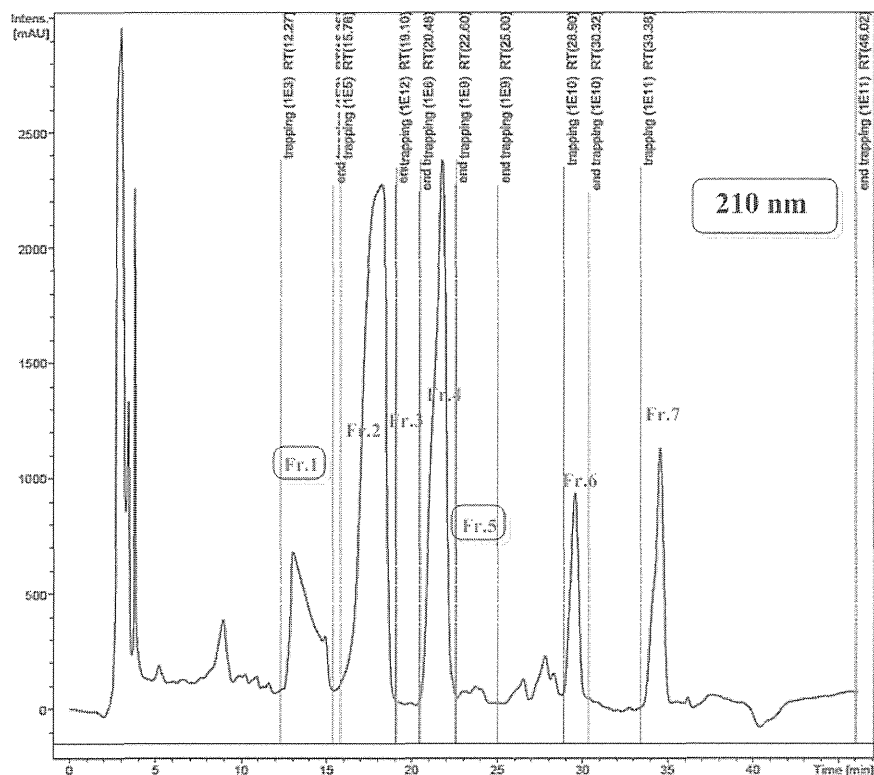


図 19 条件 4 における試料 B (サンロック) の HPLC クロマトグラム(210 nm)
 (方法 3 により得た試料溶液を 40 μ l インジェクトした)
 (Fr.1 : DL-4662, Fr.5: α -PHP と推定されるフラクション)

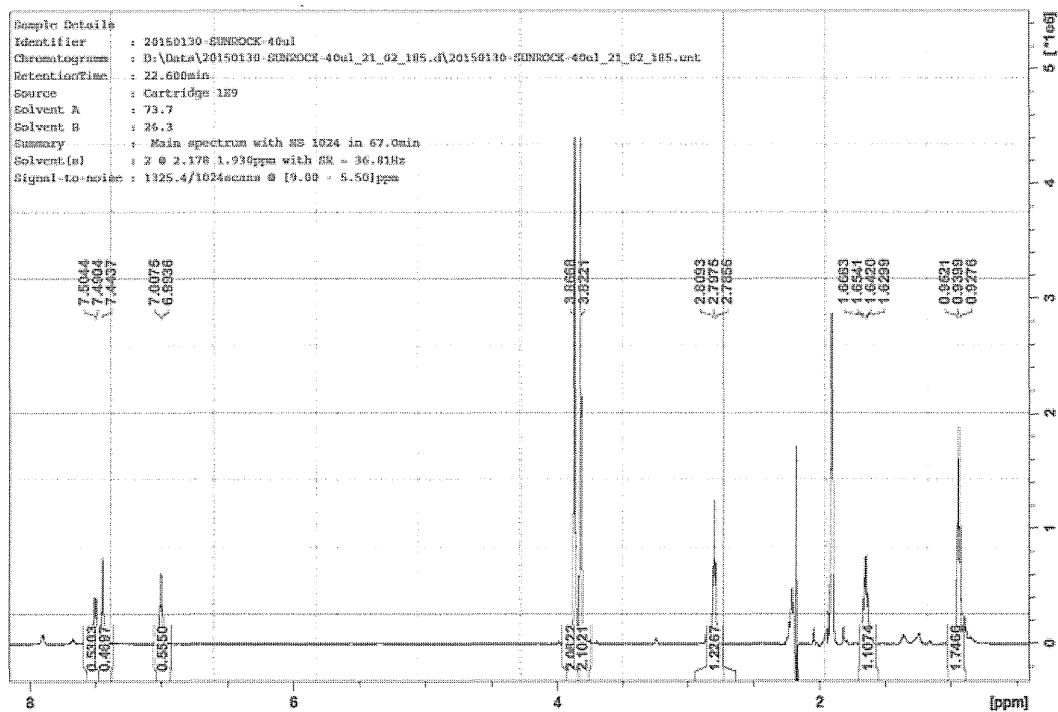


図 20 条件 4 における試料 B (サンロック) の Fr.5 の $^1\text{H-NMR}$ (600MHz)

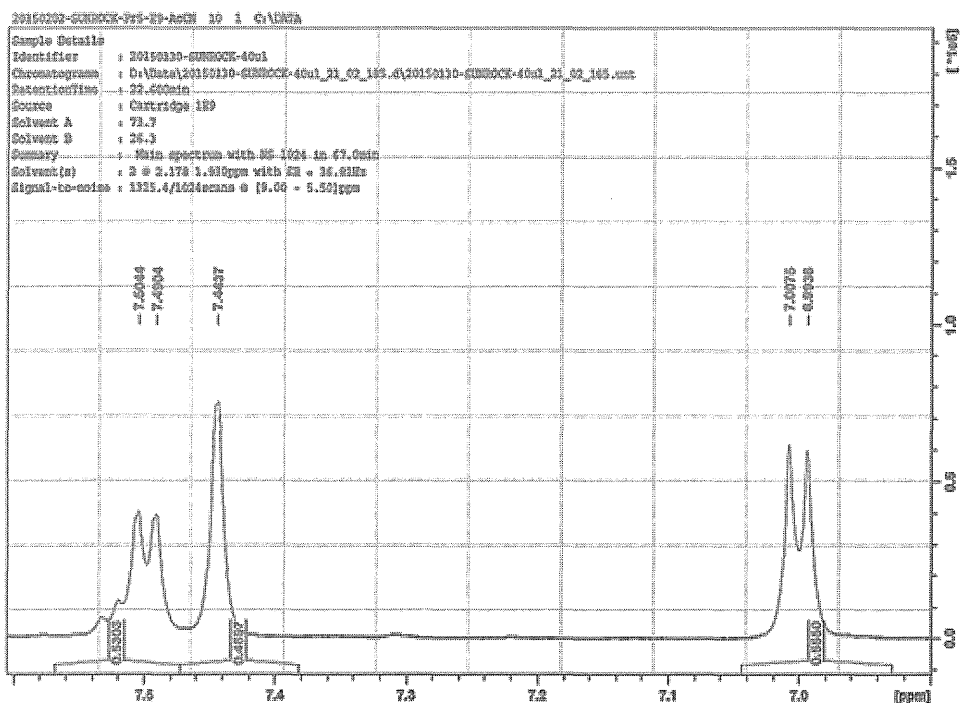


図 21 条件 4 における試料 B (サンロック) の Fr.5 の $^1\text{H-NMR}$ (600MHz) (拡大)

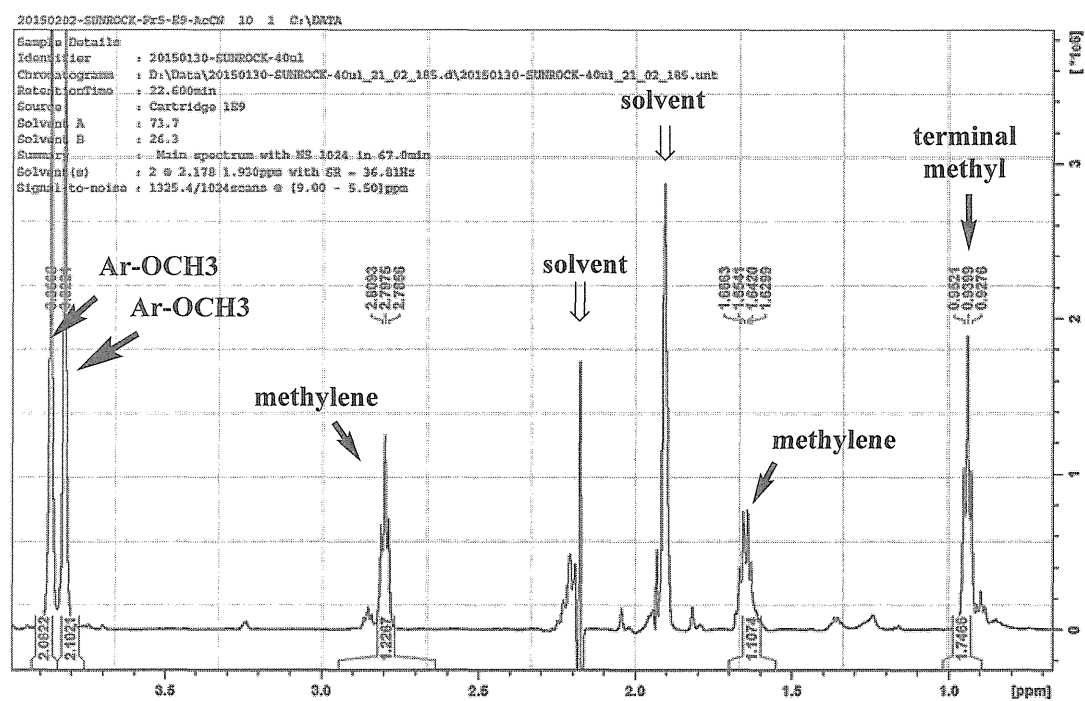
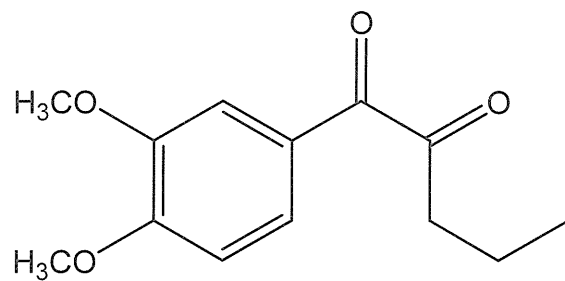


図 22 条件 4 における試料 B (サンロック) の Fr.5 の $^1\text{H-NMR}$ (600MHz) (拡大)



Chemical Formula: $C_{13}H_{16}O_4$

Exact Mass: 236.10486

Molecular Weight: 236.26700

図 23 Fr.5 の推定される化学構造式

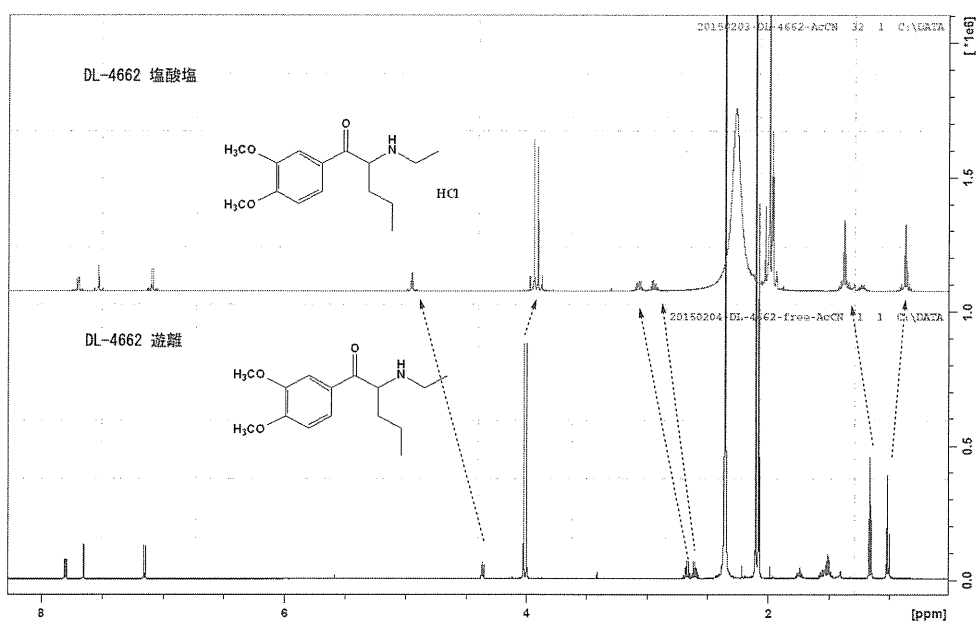


図 24 DL-4662 塩酸塩と遊離塩基の 1H -NMR (600MHz)

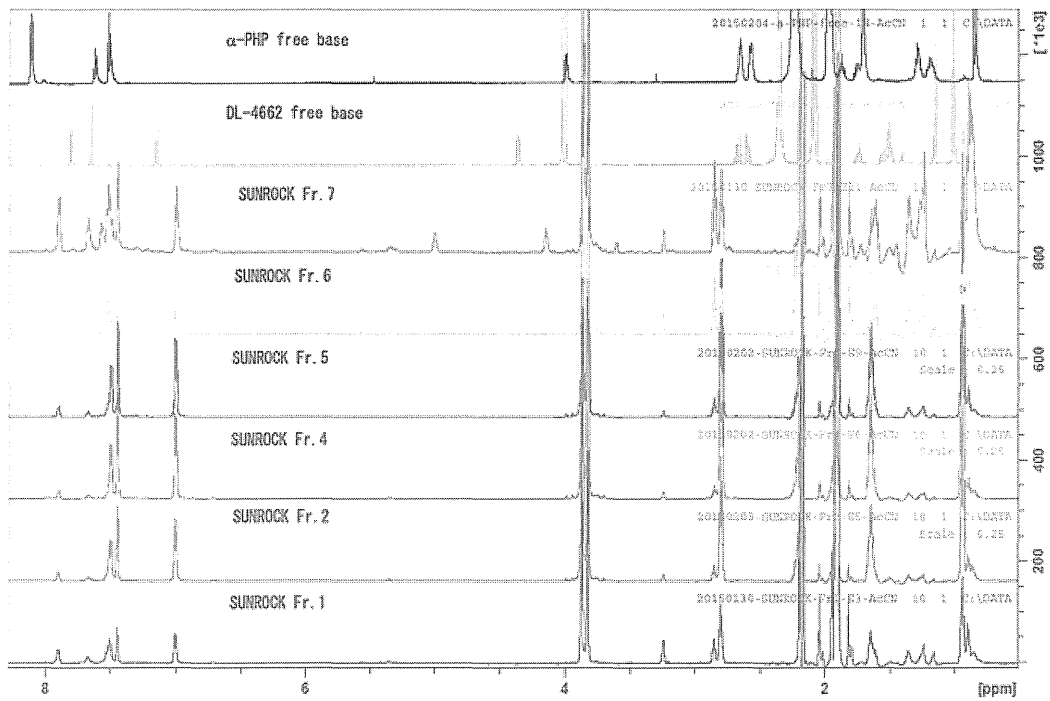


図 25 サンロックの各フラクションの $^1\text{H-NMR}$ (600MHz)

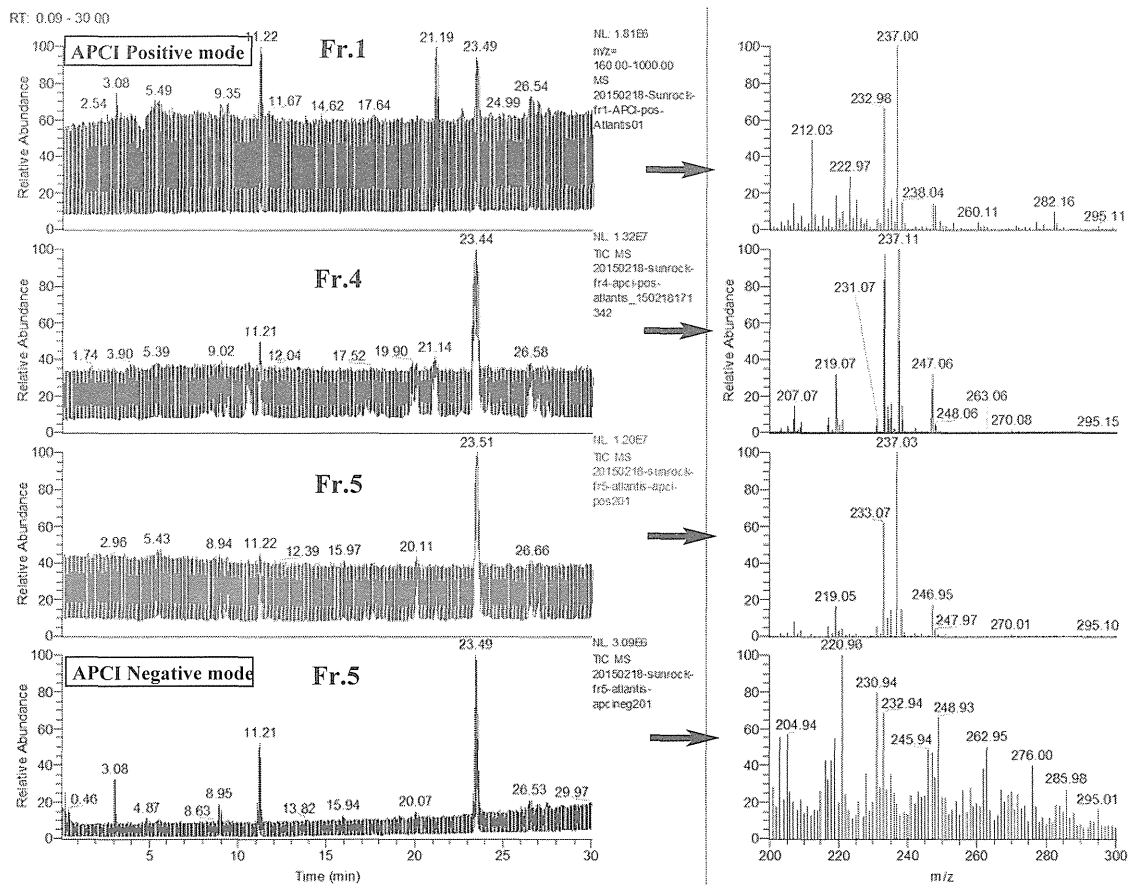


図 26 サンロックの各フラクションの APCI-Orbitrap MS

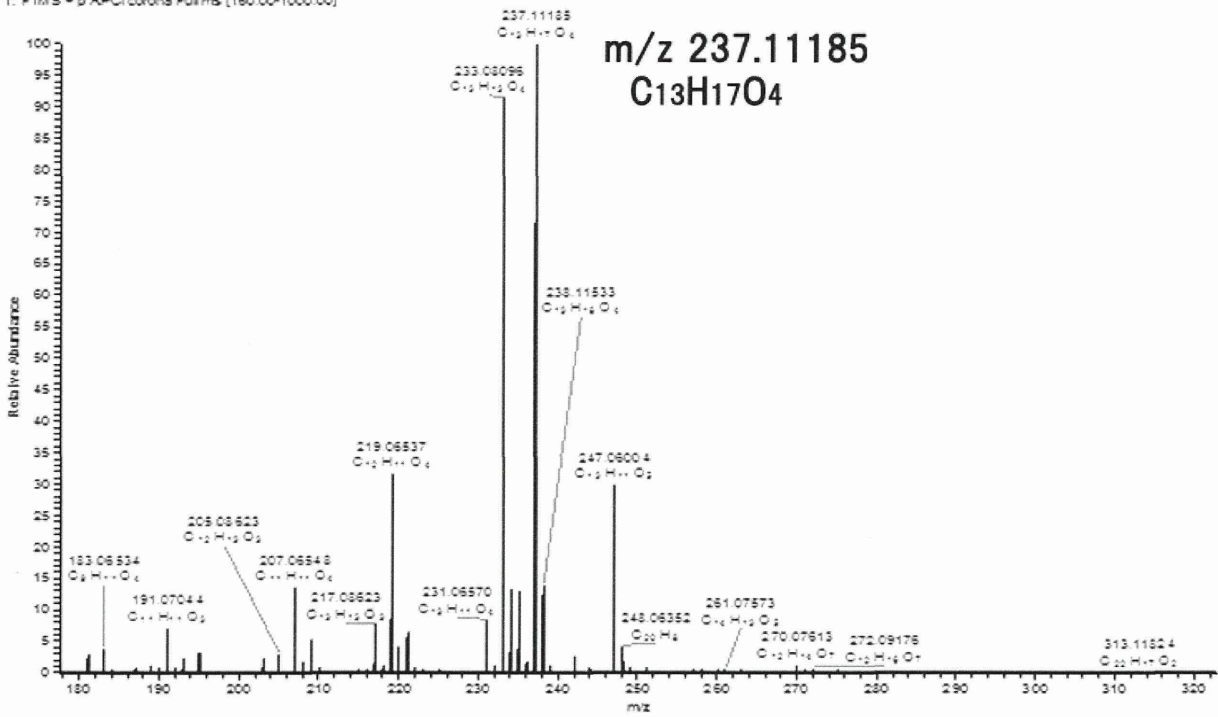


図 27 サンロック Fr. 5 の APCI-Orbitrap MS (Positive mode)

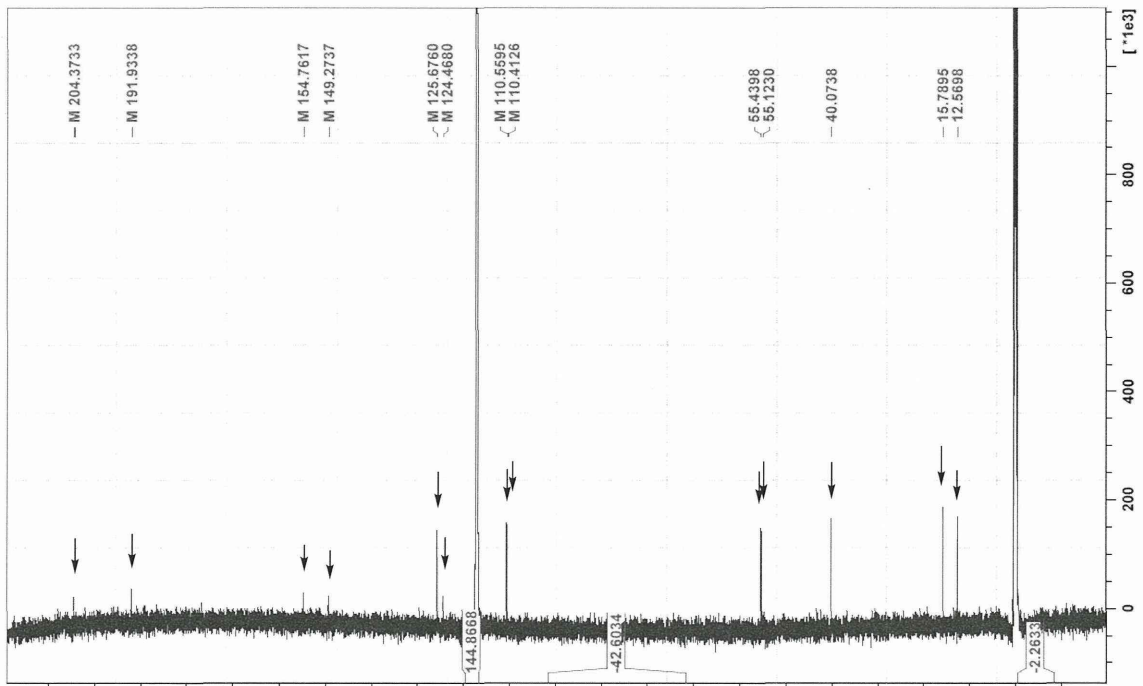


図 28 サンロック Fr.5 の ¹³C-NMR

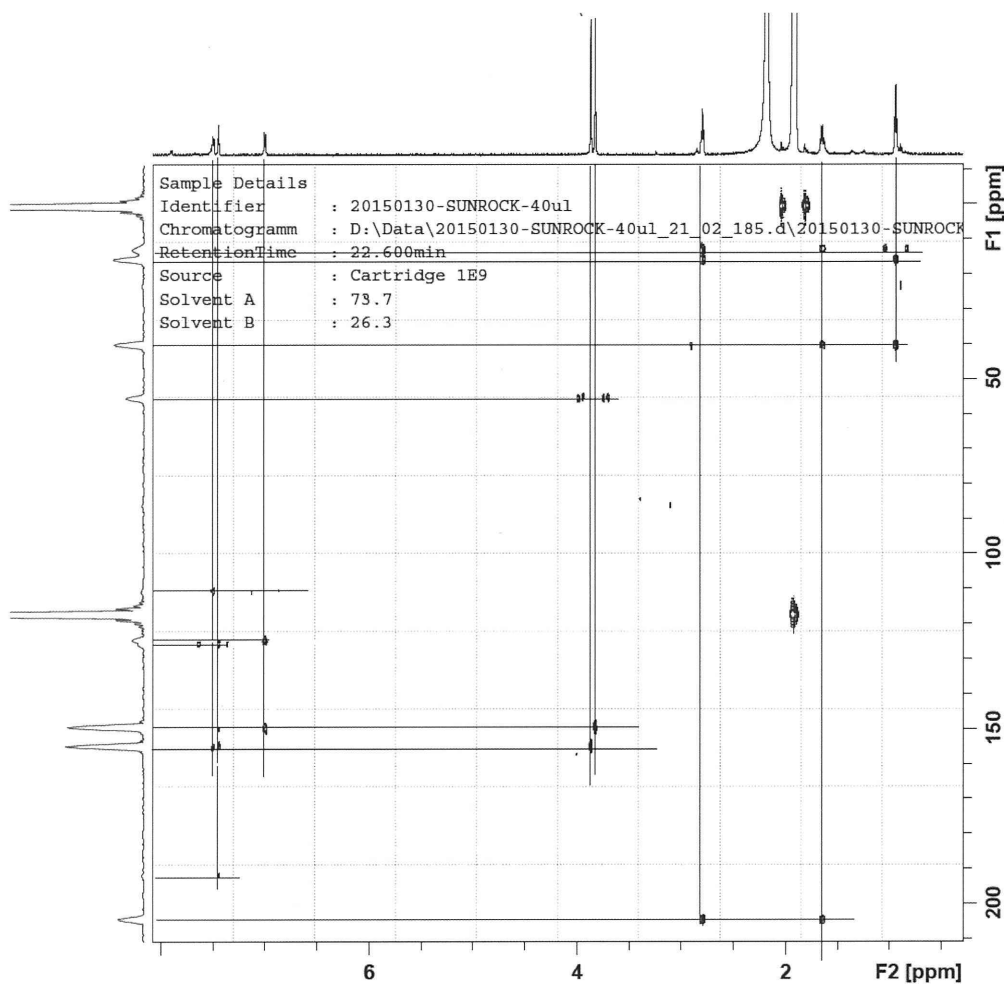


図 29 サンロック Fr.5 の HMBC スペクトル

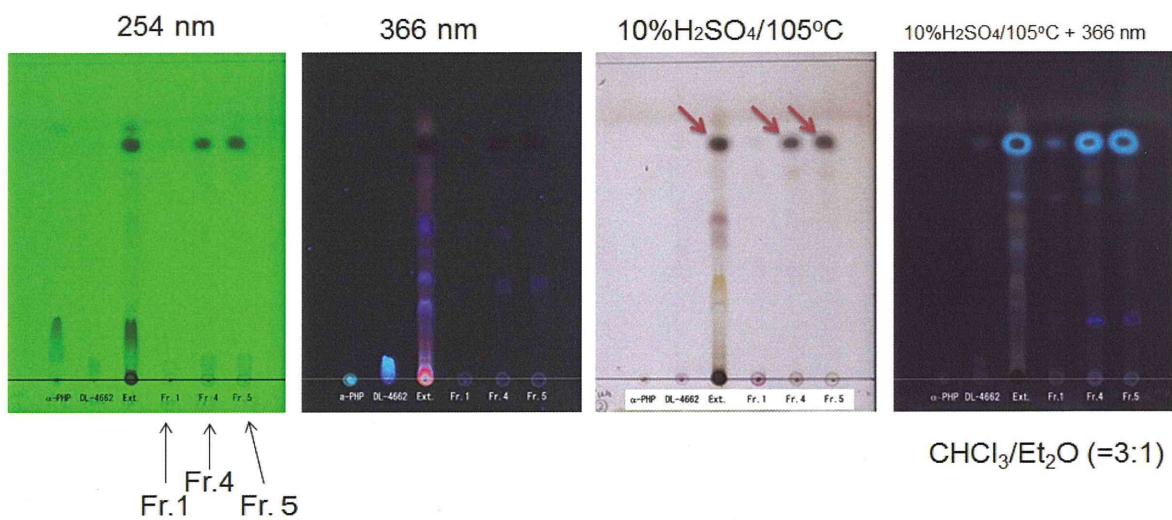


図 30 サンロックの回収フラクションの TLC

分担研究課題:新規流通危険ドラッグの予測に関する研究

分担研究者:内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

—危険ドラッグである合成カンナビノイドの新規流通予測に関する研究—

研究要旨:昨今、いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる危険ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が多発しており、深刻な社会問題となっている。これら薬物の乱用を防止すべく、平成27年2月時点で、1454化合物+1植物が指定薬物として指定されている。しかし、以前として新たな化合物が危険ドラッグ成分として検出されることが危惧される。そこで、本研究では、新規流通危険ドラッグの予測を目的として検討を行うこととした。今回は、危険ドラッグ製品中から特に多く検出される「合成カンナビノイド」の新規流通化合物の予測を試みた。具体的には、平成26年度に多く検出された合成カンナビノイドを中心に、これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ、カンナビノイド受容体CB1に対する親和性(k_i 値等)などの作用等について調べた。その結果として、指定薬物AB-CHMINACAなど1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体、*N*-benzyl基を有するSDB-006のアナログ、その他carboxiamide基を有する化合物のアナログ、その他の骨格として、2-((1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)quinuclidin-3-oneアナログ、indazole sulfonamide誘導体を挙げ、さらにそのCB1-Rに対する親和性(K_i , EC_{50} など)をまとめた。特に、1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体の多くの化合物は強力なCB1-Rに対する親和性を有しており、今後危険ドラッグとしての流通が懸念された。

A. 研究目的

昨今、いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる危険ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が多発しており、深刻な社会問題となっている。(なお、平成26年7月、違法ドラッグ、脱法ドラッグ等は、新呼称名として「危険ドラッグ」となった。)。厚生労働省では、危険ドラッグ成分として流通の認められた化合物について、随時指定薬物として指定しており、平成24年度に施行された合成カンナビノイドの包括指定(759化合物)に引き続き、平成25年11月からカチノン系化合物についても包括指定(474化合物)が施行され、平成27年2月時点で、1454化合物+1植物が指定された。しかし、依然

として新たな化合物が危険ドラッグ成分として検出されることが危惧される。そこで、本研究では、新規流通危険ドラッグの予測を目的として検討を行うこととした。我々がこれまで継続的に行っている危険ドラッグ製品の流通実態調査において、製品中から特に多く検出されるものが合成カンナビノイドである。本来、合成カンナビノイドは、カンナビノイド受容体の様々な薬理作用が注目されると同時に、医薬品開発の目的で多くの合成カンナビノイドが合成され、その薬理作用についても報告されている。一方、2008-2009年に合成カンナビノイドとしてcannabicyclohexanolやJWH-018が危険ドラッグ製品から検出されて以降、多種多様な合成カンナビノイドが危険ドラッグ製品から検

出された。平成 27 年 2 月時点で合成カンナビノイドは、指定薬物としては、個別指定 87 化合物及びナフトイルインドール類の包括指定 759 化合物であり、また指定薬物から麻薬となった 8 化合物を含めると、合計 854 化合物が規制薬物となった。

そこで今回は、危険ドラッグ成分のうち、「合成カンナビノイド」の新規流通化合物の予測を試みることとした。

B. 研究方法

具体的には、平成 26 年度に多く検出された合成カンナビノイドを中心に、これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ、特にカンナビノイド受容体 CB1 に対する親和性(ki 値等)などの作用等についてまとめた。さらにこれらデータから、今後新規流通が懸念される化合物を予測した。

C. 研究結果・考察

平成 26 年度に最も多く検出された合成カンナビノイドの分類として、indole-または indazole-の dicarboxamide または carboxamide-carboxyester を有する化合物であった。そこで今回、上記の骨格を有する指定薬物 AB-CHMINACA, ADB-FUBINACA などのアナログとして、1*H*-indazole-3-carboxamide 類及びその CB1-R に対する親和性(Ki 値)を Fig. 1A-E, 2A-D に示した。さらに、*N*-benzyl 基を有する SDB-006 のアナログについては Fig. 3, 4 に示し、その他 carboxiamide 基を有する化合物のアナログは、Fig. 4, 5, 6 に示し、その他の骨格として、2-((1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)quinuclidin-3-one アナログは Fig. 7 に示し、indazole sulfonamide 誘導体は Fig. 8 に示した。

1. 1*H*-Indazole-3-carboxamide 骨格を有する化合物について (indazole 骨格の

dicarboxamide または carboxamide-carboxyester 類について)

平成 26 年度に多く検出された合成カンナビノイドの分類の一つとして、

1*H*-indazole-3-carboxamide 骨格が挙げられる。指定薬物としては、AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMINACA, MA-CHMINACA, ADB-DFUBINACA などが含まれる。特に、AB-CHMINACA は、平成 26 年 6 月に東京池袋で発生した危険ドラッグ吸引による危険運転死傷事故において、加害者の所持していた危険ドラッグ製品から検出された成分である。本骨格のアナログ及びその CB1-R に対する親和性(Ki 値)は 2009 年に特許論文として報告されており、前述の指定薬物となった合成カンナビノイドも含まれている[1, 2]。両特許では、それぞれ約 730 種、約 520 種と多数の化合物が記載されているが、このうち、特に CB1-R に対する親和性(Ki 値)が比較的強い(Ki 値:10 nM 未満)化合物を抜粋し、それぞれ Fig. 1A-E, 2A-D に示した。Fig. 1A-a) に示した通り、1*H*-indazole-3-carboxamide の各位、即ち、X: CH and N, R1:H, C1-6 alkyl, C1-6 cyanoalkyl, C1-6 alkyl-CO(CH₂)₁₋₆など、R2:aminocarbonyl, alkoxy, heteroaryl など、R3:independently H, halo, C1-6 alkyl, aryl, aminocarbonyl,などに置換した化合物が記載されている [1, 2]。Fig. 1A-E は主に 1-alkyl-1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体 (Group 1 とする)、Fig. 2A-D は主に 1-benzyl-1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体を示した(Group 2 とする)。Group 1 については、R1 の置換基が cycloalkyl (化合物 5, AB-CHMINACA:化合物 21)や cyanoalkyl(化合物 1), trifluoroalkyl(化合物 8)などの置換基に関わらず、何れも Ki 値が 10 nM 未満と強力な CB1-R 親和性を有する(Fig. 1A)。また、R2 の置換基については、aminocarbonyl, alkoxy, heteroaryl などに関わらず、多数の化合物が強力な CB1-R 親和性を有する(Fig 1A-E)。また、R2

の末端がカルボン酸(化合物 268)であっても強力なCB1-R親和性を有する(Fig 1Dなど). R3の置換基については, F(化合物 188), Cl(化合物 153)などで置換された化合物についても, 強力なCB1-R親和性を有する(Fig 1Cなど).

また, Group 2についても, Group 1と類似の傾向がみられ, R1, R2, R3 が様々に置換された化合物においても, CB1-R親和性は保持されていた(Fig. 2A-D). 特にR1が4-Fluorobenzyl且つR3がハロゲン(F, Cl)で置換された化合物は一律に強力な親和性を示すようである(化合物 170~187, Fig. 2B).

以上の結果から, 1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体は実に多数の化合物が強力なCB1-R親和性を有しており, 今後もこれら化合物, またはこれら化合物に非常に類似した化合物が流通する可能性が考えられた.

2. *N*-Benzyl (or adamantly or naphthyl)-1*H*-indole (or 1*H*-indazole)-3-carboxamide (or 3-carboxylate)骨格を有する化合物について次に,

N-Benzyl (or adamantly or naphthyl)-1*H*-indole (or 1*H*-indazole)-3-carboxamide (or 3-carboxylate)骨格を有する化合物について述べる(Fig. 3, 4, 5) [3, 4, 5]. Fig. 3に文献3で報告されている化合物を示した. *N*-Benzyl基を有する化合物は指定薬物として SDB-006 などがあるが, 製品からの検出例は少ない. しかし, 化合物SGT-56は, 既にweb上での販売が見られ, さらにCUMYL-PICAという名で, 分析用標準品がcayman chemical社より市販されている. *N*-dimethyl (or cyclopropyl)benzyl-1*H*-indole (or 1*H*-indazole)-3-carboxamide骨格を有する化合物(SGT24~SGT161)はCB1-R親和性を有する(EC50: <0.1~2.8 nM) (Fig. 3中のTable). 一方, 1*H*-indole (or 1*H*-indazole)-3-carboxylate骨格を有する化合物(SGT-209, SGT214)の場合, 親和性は非常に弱くなる(>2200 nM).

次に, Fig. 4に文献4で報告されている化合物

を示した. 指定薬物であるSDB-006, AB-001以外にも, 3-carboxamideにphenyl基やadamantyl基が付加した化合物がCB1-R親和性を有する(EC50: 16~37 nM) (Fig. 4中のTable). さらに, Fig. 5に文献5で報告されている化合物を示した. 化合物2はAM-1248(指定薬物)のcarboxamideアナログ, 化合物3~5はAPINACA及び5-Fluoro-APINACA(指定薬物)のアナログ, 化合物7~8は5-Fluoro-NNEI indazole analogのアナログである. これら化合物が今後流通する可能性が考えられる.

3. 1*H*-Indol-3-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone骨格を有する化合物について

MEPIRAPIM(指定薬物)は本骨格を有する化合物であるが, Fig 6に文献6で報告されている化合物を示した [6]. Org 28611 及び Org28312はいずれもCB1-R親和性を有し(CB1 pKi = 8.9), 陽性対照CP55940とWIN55212-2(CB1 pKi = 9.5, 7.9)の中間の値であった(Fig. 6中のTable).

4. (*E*)-2-((1-Benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)quinuclidin-3-one骨格を有する化合物について

本骨格を有する化合物については, 文献7に報告があり, Fig. 7に各構造を示した. これら骨格の化合物は危険ドラッグ成分としては未検出である. 本文献の化合物のうち, 化合物8は, Ki値が9 nMと強力なCB1-R親和性を有する(Fig. 7中のTable).

5. Indazole sulfonamide骨格を有する化合物について

本骨格を有する化合物については, 文献8に報告があり, Fig. 8に各構造を示した. これら骨格の化合物は危険ドラッグ成分としては未検出である. 本文献の化合物30, 33は, それぞれのKi値が4.93 nM, 4.78 nMと強力なCB1-R親和性を有する(Fig. 8).

以上, 指定薬物AB-CHMINACAなど1*H*-indazole-3-carboxamide誘導体, *N*-benzyl基

を有する SDB-006 のアナログ, その他 carboxiamide 基を有する化合物のアナログ, その他の骨格として,

2-((1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)quinuclidin-3-one アナログ, indazole sulfonamide 誘導体を挙げ, さらにその CB1-R に対する親和性 (Ki, EC50 など) を示した. 特に, 1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体の多くの化合物は強力な CB1-R に対する親和性を有しており, 今後危険ドラッグとしての流通が懸念される.

D. 結論

本研究では, 平成 26 年度に多く検出された合成カンナビノイドを中心に, これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し, 危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ, 特にカンナビノイド受容体 CB1 に対する親和性 (ki 値等) などの作用等についてまとめ, 今後新規流通が懸念される化合物を予測した. 特に, 指定薬物 AB-CHMINACA など 1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体の多くの化合物は強力な CB1-R に対する親和性を有しており, 今後, 本骨格の化合物が危険ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される.

E. 参考文献

1. Buchler, Ingrid Price et al., Indazole derivatives as CB1 receptor modulators and their preparation and use in treatment of diseases. PCT Int. Appl. (2009), WO 2009106980 A2 20090903.
2. Buchler, Ingrid Price et al., Indazole derivatives as CB1 receptor modulators and their preparation and use in the treatment of CB1-mediated diseases. PCT Int. Appl. (2009), WO 2009106982 A1 20090903.
3. Bowden, Matthew James; Williamson, James Peter Bernard. Preparation of cannabinoid indole and indazole compounds for treating

pain and nausea, stimulating appetite, and inducing a positive mood change. PCT Int. Appl. (2014), WO 2014167530 A1 20141016.

4. Banister, Samuel D.; Wilkinson, Shane M.; Longworth, Mitchell; Stuart, Jordyn; Apetz, Nadine; English, Katrina; Brooker, Lance; Goebel, Catrin; Hibbs, David E.; Glass, Michelle; et al., The synthesis and pharmacological evaluation of adamantane-derived indoles: cannabimimetic drugs of abuse. ACS Chemical Neuroscience (2013), 4(7), 1081-1092.
5. Makriyannis, Alexandros; Liu, Qian. Heteroindanes: a new class of potent cannabimimetic ligands. PCT Int. Appl. (2003), WO 2003035005 A2 20030501.
6. Adam, Julia M.; Cairns, Jim; Caulfield, Wilson; Cowley, Phillip; Cumming, Iain; Easson, Morag; Edwards, Darren; Ferguson, Morag; Goodwin, Richard; Jeremiah, Fiona; et al., Design, synthesis, and structure-activity relationships of indole-3-carboxamides as novel water soluble cannabinoid CB1 receptor agonists. MedChemComm (2010), 1(1), 54-60.
7. Nikhil Reddy Madadi et al., Evaluation of (Z)-2-((1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)-quinuclidin-3-one analogues as novel, high affinity ligands for CB1 and CB2 cannabinoid receptors. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2013) 23, 2019-2021.
8. Santhakumar, Vijayaratnam; Tomaszewski, Mirosław. Preparation of nitro indazole derivatives as cannabinoid receptor ligands for managing pain and other diseases. PCT Int. Appl. (2006), WO 2006052189 A1 20060518.

F. 健康危険情報
特になし.

G. 研究発表

学会発表

特になし.

論文発表

特になし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1-alkyl-1H-indazole-3-carboxamide derivatives (Group 1)

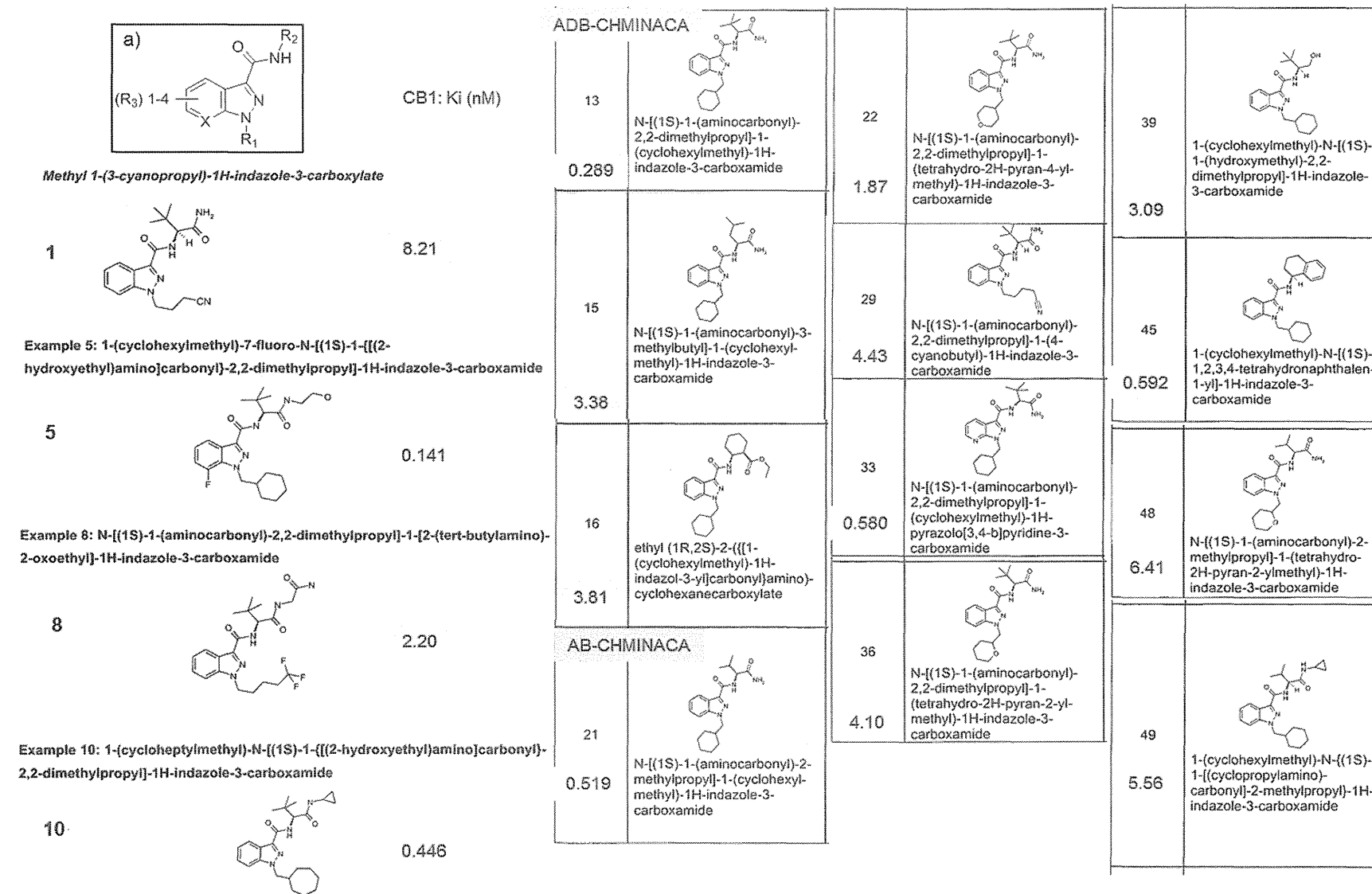


Fig. 1A

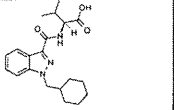
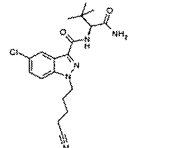
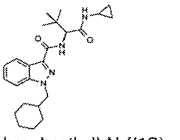
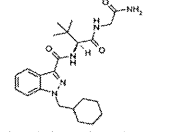
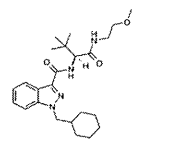
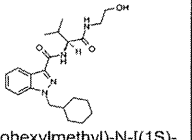
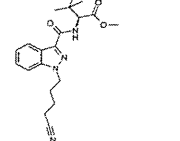
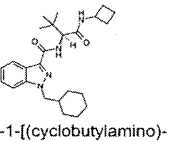
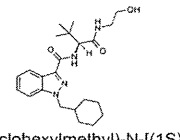
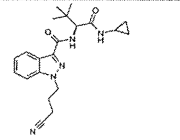
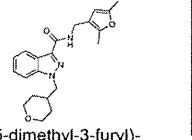
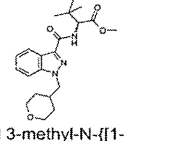
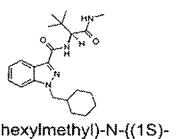
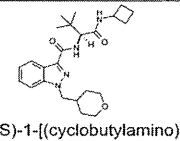
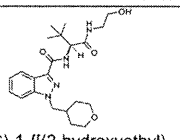
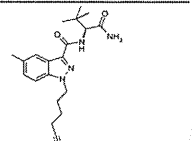
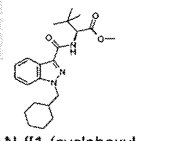
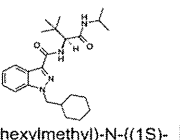
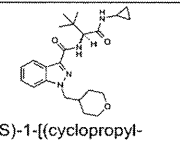
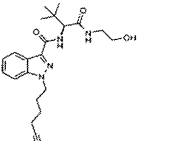
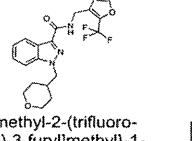
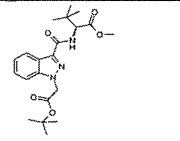
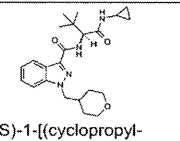
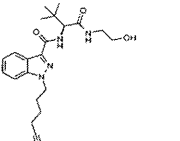
CHMINACA-BA		MDMB-CHMINACA										
50 380	 N-((1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-L-valine	107 5.61	 N-((1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-5-chloro-1-(4-cyanobutyl)-1H-indazole-3-carboxamide	131	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-1-(cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl-1H-indazole-3-carboxamide	135	 N-((1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valylglycinamide	139	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-1-(((2-methoxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide			
68 1.79	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2-methylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	127 0.714	 methyl N-((1-(4-cyanobutyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valinate	0.284	132	 N-((1S)-1-((cyclobutylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	136	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.610	140	 1-(3-cyanopropyl)-N-((1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	
74 1.47	 N-((2,5-dimethyl-3-furyl)methyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide	128 0591	 methyl 3-methyl-N-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-L-valinate	1.04	133	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-2,2-dimethyl-1-((methylamino)carbonyl)propyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.185	137	 N-((1S)-1-((cyclobutylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	9.63	143	 N-((1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide
80 5.81	 N-((1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-cyanobutyl)-5-methyl-1H-indazole-3-carboxamide	129 0.0944	 methyl N-((1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valinate	0.195	134	 1-(cyclohexylmethyl)-N-((1S)-1-((isopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.63	138	 N-((1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2.31	144	 1-(4-cyanobutyl)-N-((1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide
100 1.73	 N-((5-methyl-2-(trifluoromethyl)-3-furyl)methyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide	130 1.02	 methyl N-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valinate	0.452	138 2.37	 N-((1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2.37	144 3.58	 1-(4-cyanobutyl)-N-((1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide			

Fig. 1B

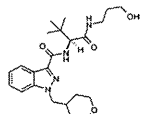
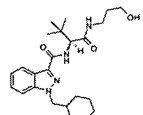
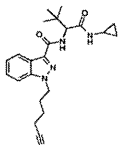
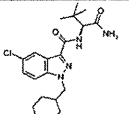
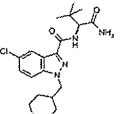
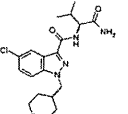
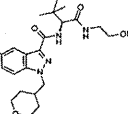
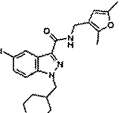
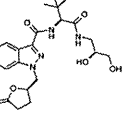
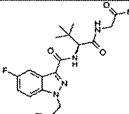
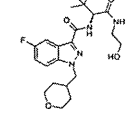
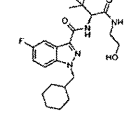
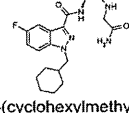
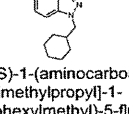
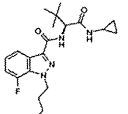
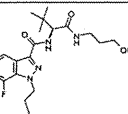
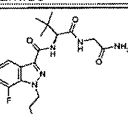
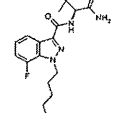
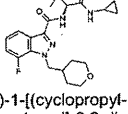
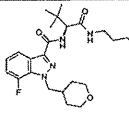
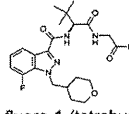
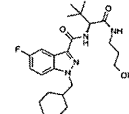
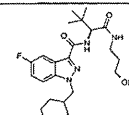
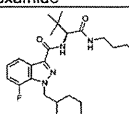
146		N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.86
148		1-(cyclohexylmethyl)-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	0.543
152		1-(4-cyanobutyl)-N-[(1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	2.86
153		N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-5-chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	1.35
153		N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-5-chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	1.35
154		N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-5-chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	4.25
155		5-chloro-N-[(1S)-1-((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2.49
158		5-chloro-N-[(2,5-dimethyl-3-furyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	5.89
166		N-[(1S)-1-(((2S)-2,3-dihydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(((2R)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-indazole-3-carboxamide	1.46
170		N-[(5-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-3-methyl-L-valylglycinamide	4.37
171		5-fluoro-N-[(1S)-1-((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.174
172		1-(cyclohexylmethyl)-5-fluoro-N-[(1S)-1-((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	1.32
173		N-[(1-(cyclohexylmethyl)-5-fluoro-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-3-methyl-L-valylglycinamide	0.143
174		N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(cyclohexylmethyl)-5-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide	1.64
175		1-(4-cyanobutyl)-N-[(1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-7-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide	2.80
178		1-(4-cyanobutyl)-7-fluoro-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	1.00
179		N-[(1-(4-cyanobutyl)-7-fluoro-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-3-methyl-L-valylglycinamide	2.61
180		N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-cyanobutyl)-7-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide	2.60
181		N-[(1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.15
183		7-fluoro-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.708
184		N-[(7-fluoro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-3-methyl-L-valylglycinamide	1.76
186		1-(cyclohexylmethyl)-5-fluoro-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	0.348
187		5-fluoro-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.15
188		1-(cyclohexylmethyl)-7-fluoro-N-[(1S)-1-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	0.0867

Fig. 1C

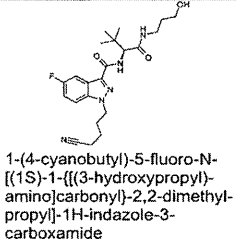
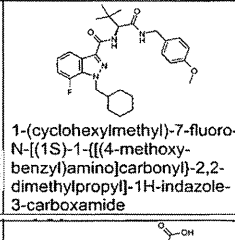
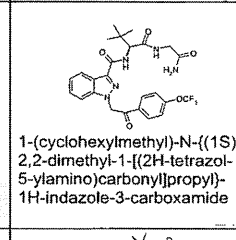
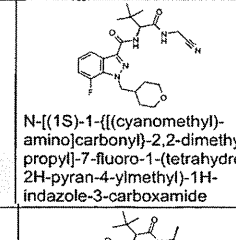
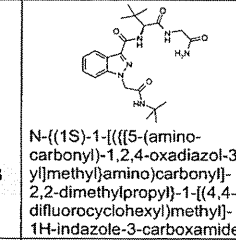
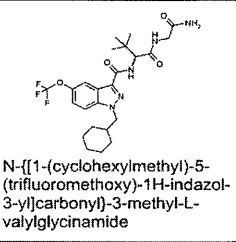
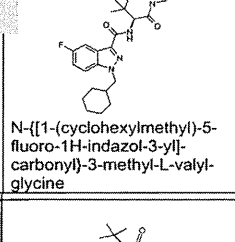
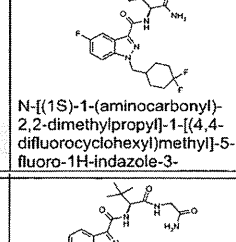
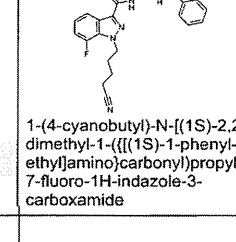
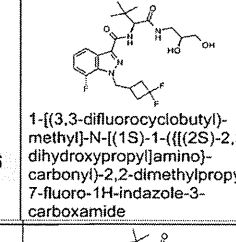
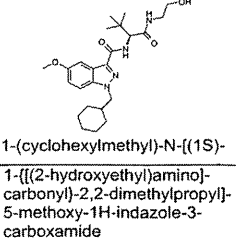
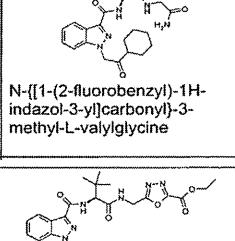
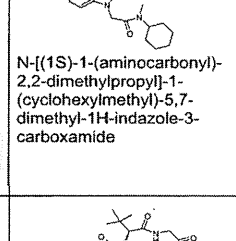
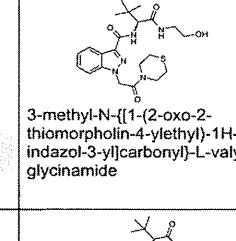
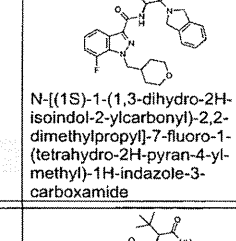
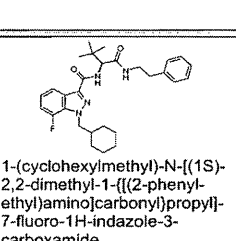
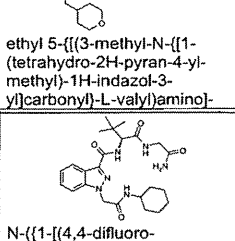
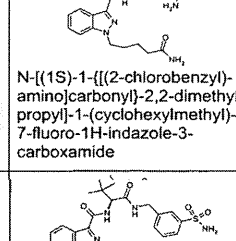
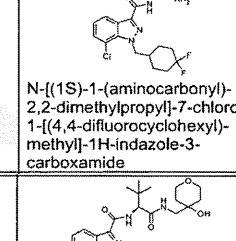
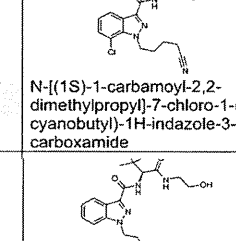
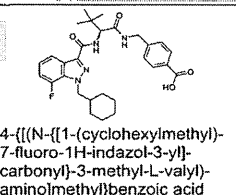
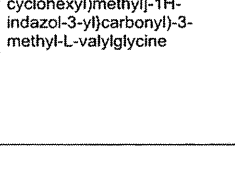
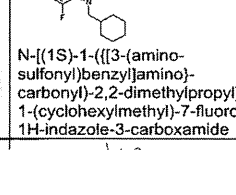
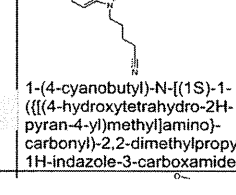
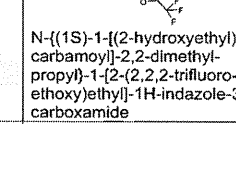
196 0.338		237 2.44		333 0.338		380 0.610		449 0.983	
217 0.483		COOH 268 1.21		335 0.480		383 0.583		463 0.656	
219 0.750		288 0.288		343 1.40		392 2.11		479 2.22	
228 3.98		305 0.392		366 5.41		435 0.143		497 0.25	
COOH 235 4.06		317 0.239		372 0.582		442 0.351		505 2.54	

Fig. 1D

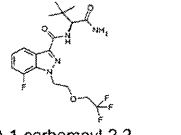
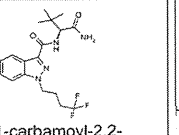
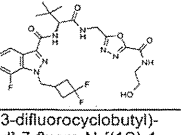
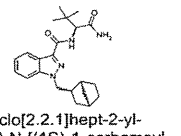
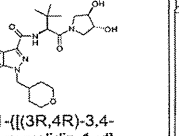
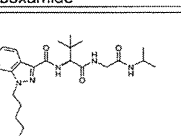
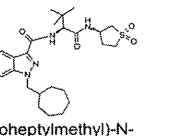
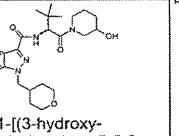
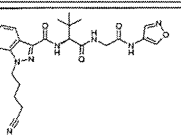
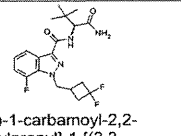
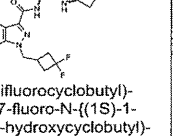
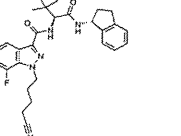
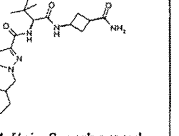
508		567		686	
0.43	N-((1S)-1-carbamoyl-2,2-dimethylpropyl)-7-fluoro-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide	0.84	N-((1S)-1-carbamoyl-2,2-dimethylpropyl)-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-indazole-3-carboxamide	3.94	1-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-7-fluoro-N-((1S)-1-(((5-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide
528		581		710	
0.09	1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-N-((1S)-1-carbamoyl-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	4.39	N-((1S)-1-(((3R,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	7.57	N-([1-(4-cyanobutyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl)-3-methyl-L-valyl-N-isopropylglycinamide
536		582		723	
3.2	1-(cycloheptylmethyl)-N-((1S)-1-((1,1-dioxido-tetrahydro-3-thienyl)carbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	9.5	N-((1S)-1-((3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.41	N-([1-(4-cyanobutyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl)-3-methyl-L-valyl-N-isoxazol-4-ylglycinamide
545		638			
0.42	N-((1S)-1-carbamoyl-2,2-dimethylpropyl)-1-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-7-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide	2.84	1-((3,3-difluorocyclobutyl)methyl)-7-fluoro-N-((1S)-1-((trans-3-hydroxycyclobutyl)carbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide		
561		643			
3.4	1-(4-cyanobutyl)-N-((1S)-1-(((1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)-7-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide	5.68	N-((1S)-1-((cis-3-carbamoylcyclobutyl)carbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-((4,4-difluorocyclohexyl)methyl)-1H-indazole-3-carboxamide		

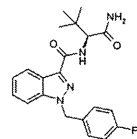
Fig. 1E

**1-benzyl-1H-indazole-3-carboxamide derivatives
(Group 2)**

CB1: Ki (nM)

Example 1: N-[(1S)-1-(Aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide

1

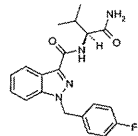


ADB-FUBINACA

0.36

Example 2: N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide

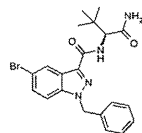
2



0.9

Example 7: N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-benzyl-5-bromo-1H-indazole-3-carboxamide

7



Br

2.04

13		81		131	
0.73	N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.32	1-(4-fluorobenzyl)-N-[(1S)-1-(((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-indazole-3-carboxamide	0.60	N-[(1S)-2,2-dimethyl-1-(((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)carbonyl]propyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
27		99		133	
0.33	N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-benzyl-1H-indazole-3-carboxamide	0.18	N-[(1S)-1-(((2-(cyclopropylsulfonyl)amino)ethyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.55	1-(4-fluorobenzyl)-N-[(1S)-1-(((4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide
CN		118		135	
28	N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-cyanobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.7	N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	3.47	ethyl 3-(((N-[(1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl)-3-methyl-L-valyl)amino)methyl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate
2.05	N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-cyanobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	126		137	N-[(1S)-1-(((5-(aminocarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
38		0.97	N-[(1S)-2,2-dimethyl-1-(((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)amino)carbonyl]propyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	141	
0.14	methyl N-[(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)carbonyl]-3-methyl-L-valinate	128		9.42	N-[(1S)-2,2-dimethyl-1-(((2-morpholin-4-ylethyl)amino)carbonyl)propyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
80		0.97	ethyl 5-(((N-[(1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl)-3-methyl-L-valyl)amino)methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylate		
0.21	N-[(1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide				

Fig. 2A

148 1.80		163 4.45		173 2.37		178 0.56		183 0.26	
151 1.63		166 5.14		174 1.1		179 0.87		184 0.37	
154 0.53		170 0.27		175 0.19		180 0.37		185 0.51	
160 1.45		171 0.42		176 0.22		181 0.1		186 0.19	
		172 0.42		177 0.28		182 0.34		187 0.09	

Fig. 2B

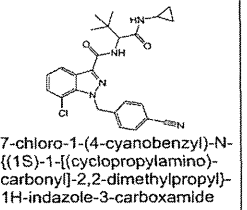
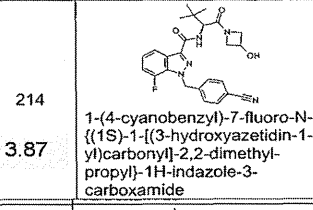
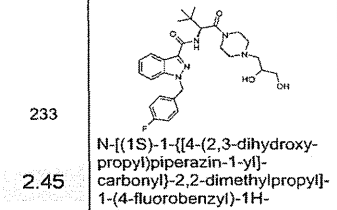
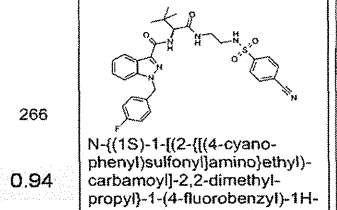
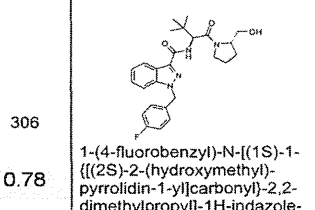
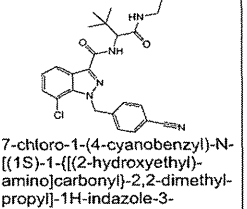
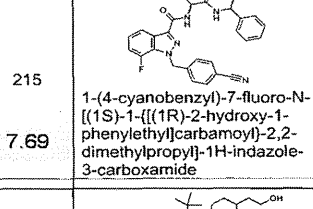
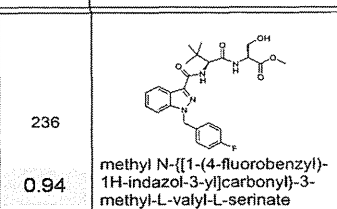
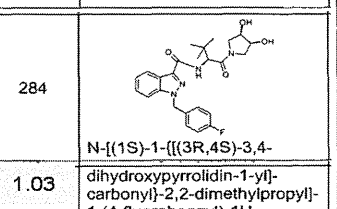
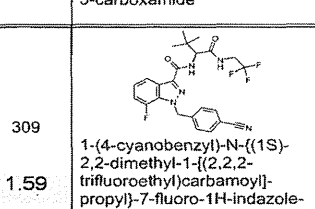
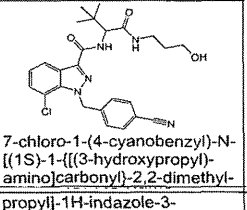
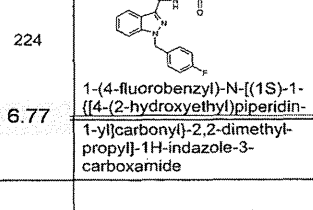
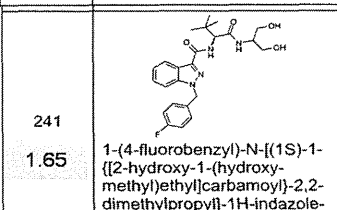
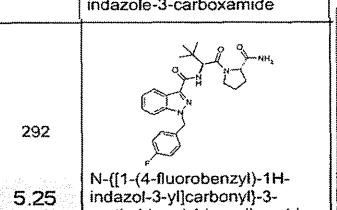
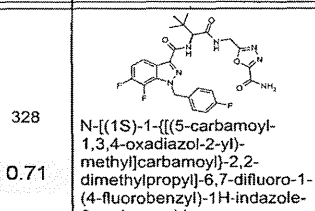
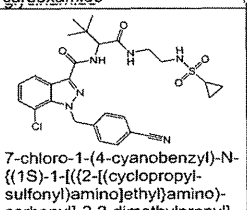
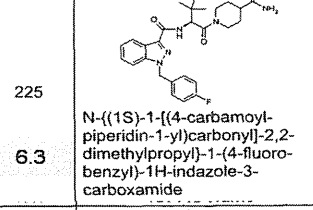
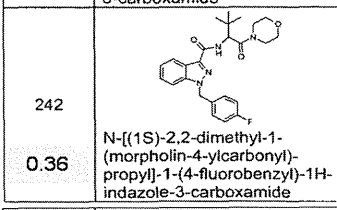
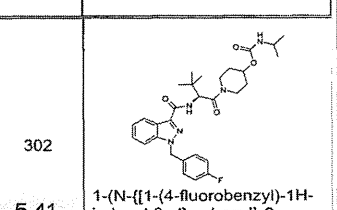
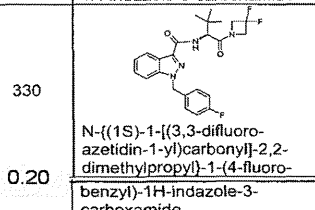
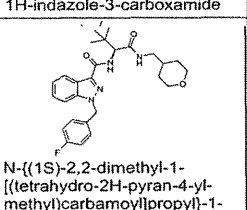
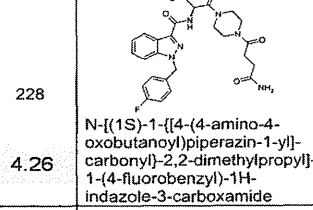
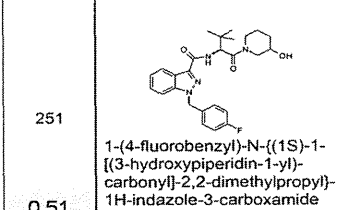
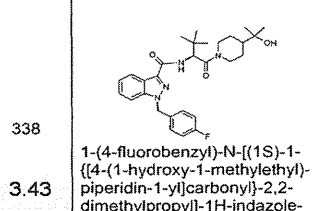
198		214		233		266		306	
1.19	7-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-N-((1S)-1-((cyclopropylamino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	3.87	1-(4-cyanobenzyl)-7-fluoro-N-((1S)-1-((3-hydroxyazetid-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2.45	N-((1S)-1-((4-(2,3-dihydroxypropyl)piperazin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.94	N-((1S)-1-((2-(((4-cyanophenyl)sulfonyl)amino)ethyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.78	1-(4-fluorobenzyl)-N-((1S)-1-(((2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide
199		215		236		284		309	
1.32	7-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-N-((1S)-1-((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	7.69	1-(4-cyanobenzyl)-7-fluoro-N-((1S)-1-(((1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.94	methyl N-((1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valyl-L-serinate	1.03	N-((1S)-1-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	1.59	1-(4-cyanobenzyl)-N-((1S)-2,2-dimethyl-1-((2,2,2-trifluoroethyl)carbonyl)propyl)-7-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide
200		224		241		292		328	
4.8	7-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-N-((1S)-1-(((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.77	1-(4-fluorobenzyl)-N-((1S)-1-(((4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	1.65	1-(4-fluorobenzyl)-N-((1S)-1-((2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	5.25	N-((1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valyl-L-prolinamide	0.71	N-((1S)-1-(((5-carbamoyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-6,7-difluoro-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
202		225		242		302		330	
0.8	7-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-N-((1S)-1-(((2-((cyclopropylsulfonyl)amino)ethyl)amino)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide	6.3	N-((1S)-1-((4-carbamoylpiperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.36	N-((1S)-2,2-dimethyl-1-(morpholin-4-yl)carbonyl)propyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	5.41	1-(N-((1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl)carbonyl)-3-methyl-L-valyl)piperidin-4-yl isopropylcarbamate	0.20	N-((1S)-1-((3,3-difluoroazetid-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
211		228		251				338	
3.08	N-((1S)-2,2-dimethyl-1-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)carbonyl)propyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	4.26	N-((1S)-1-((4-(4-amino-4-oxobutanoyl)piperazin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	0.51	1-(4-fluorobenzyl)-N-((1S)-1-((3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide			3.43	1-(4-fluorobenzyl)-N-((1S)-1-((4-(1-hydroxy-1-methylethyl)piperidin-1-yl)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)-1H-indazole-3-carboxamide

Fig. 2C