

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7247106号  
(P7247106)

(45)発行日 令和5年3月28日(2023.3.28)

(24)登録日 令和5年3月17日(2023.3.17)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	1/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

請求項の数 15 (全155頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-561224(P2019-561224)  
 (86)(22)出願日 平成30年5月8日(2018.5.8)  
 (65)公表番号 特表2020-518649(P2020-518649  
 A)  
 (43)公表日 令和2年6月25日(2020.6.25)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/031688  
 (87)国際公開番号 WO2018/208848  
 (87)国際公開日 平成30年11月15日(2018.11.15)  
 審査請求日 令和3年5月7日(2021.5.7)  
 (31)優先権主張番号 62/503,280  
 (32)優先日 平成29年5月8日(2017.5.8)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 500478097  
 アリーナ ファーマシューティカルズ、  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 10001-2192  
 ニューヨーク州 ニューヨーク市 ハドソン・ブルバード・イースト 66  
 (74)代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74)代理人 100106208  
 弁理士 宮前 徹  
 (74)代理人 100196508  
 弁理士 松尾 淳一  
 (74)代理人 100135415  
 弁理士 中濱 明子  
 (72)発明者 ラッセン, シエリル ジェラルディーン  
 最終頁に続く

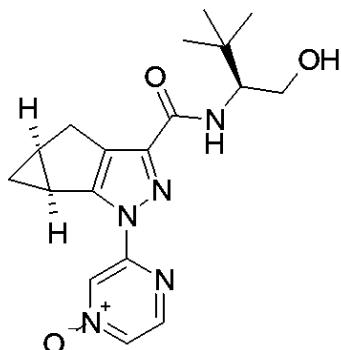
(54)【発明の名称】 内臓痛の治療のための化合物および方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

内臓痛の治療または緩和を必要としている患者においてそれを行つたための、以下の構造を有する(1aS, 5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[α]ペンタレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド(化合物A)、

## 【化23】



またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態を含む組成物であつて、

前記内臓痛が、

クローン病に起因または関連する疼痛；

骨盤痛；

臍炎、慢性臍炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変に起因または関連する疼痛、内臓である腸に起因もしくは関連する疼痛；または

小腸の回腸末端、小腸パイエル板、またはS状結腸に起因または関連する疼痛である、組成物。

**【請求項 2】**

前記内臓痛が、内臓である腸に起因もしくは関連する疼痛である、請求項1に記載の組成物。

10

**【請求項 3】**

前記内臓痛が、小腸の回腸末端、小腸パイエル板、またはS状結腸に起因または関連する疼痛である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記患者が、10mg～400mgの用量の化合物Aを投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記患者が、25mg、50mg、または100mgの用量の化合物Aを投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

20

**【請求項 6】**

前記用量が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、請求項4または5に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記化合物Aが、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記化合物Aが、

(i) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、および16.9°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約160.6～約168.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

30

約135未満で約0.25%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

(ii) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、および11.1°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約162.6～約166.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、または

(iii) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

40

外挿開始温度が約163.6～約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

(iv) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6～約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サー

50

モグラム、ならびに／もしくは

約 135 未満で約 0.05 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

(v) 2 について、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末 X 線回折パターン、

外挿開始温度が約 164.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

約 135 未満で約 0.05 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、  
請求項 7 に記載の組成物。

10

【請求項 9】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

10 mg ~ 400 mg の化合物 A を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

25 mg、50 mg、または 100 mg の化合物 A を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

1 日当たり 1 回、2 回、または 3 回投与される、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

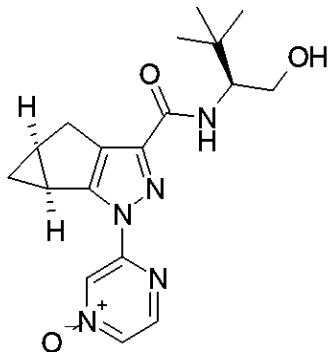
20

【請求項 13】

内臓痛の治療または緩和のための薬剤の製造における、

以下の構造を有する (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド (化合物 A)、

【化 3 1】



30

またはその薬学的に許容される塩または結晶形態の使用であって、

前記内臓痛が、

40

クローン病に起因または関連する疼痛；

骨盤痛；

隣炎、慢性隣炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変に起因または関連する疼痛、

内臓である腸に起因もしくは関連する疼痛；または

小腸の回腸末端、小腸バイエル板、または S 状結腸に起因または関連する疼痛である使用。

【請求項 14】

前記内臓痛が、内臓である腸に起因もしくは関連する疼痛である、請求項 13 に記載の使用。

50

**【請求項 15】**

前記内臓痛が、小腸の回腸末端、小腸バイエル板、またはS状結腸に起因または関連する疼痛である、請求項13に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2017年5月8日に出願された米国仮出願第62/503,280号の優先権を主張し、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

**【0002】**

本発明は、式Iaのある特定の化合物およびその医薬組成物、ならびに内臓痛、例えは、腹痛、骨盤痛、内臓からの疼痛、または脾炎（例えは、慢性脾炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、前立腺炎（例えは、慢性前立腺炎）、もしくは術後腹部病変に起因もしくは関連する疼痛の緩和および／または治療のための方法におけるそれらの使用に関する。いくつかの実施形態では、内臓痛は、炎症性腸疾患、例えはクローン病に起因または関連する。

10

**【背景技術】****【0003】**

内臓痛は一般に、内臓の損傷または障害の結果であり、疼痛の最も一般的な形態のうちの1つである。内臓痛は、胸部領域、腹部領域、または骨盤領域の痛覚受容体の活性化によって引き起こされ、胃、腎臓、胆嚢、膀胱、および腸などの内臓に関する障害または疾患状態によって引き起こされる可能性がある。内臓痛はまた、痙攣などの腹筋および腹壁の問題によって引き起こされる可能性がある。内臓痛は、体表または筋骨格組織のいずれかの痛覚受容体の活性化によって引き起こされる体性痛（例えは、外科的切開による術後痛）、ならびに脊髄および末梢神経に対する障害または機能不良によって引き起こされる神経障害性疼痛とは異なる。

20

**【0004】**

内臓痛の例としては、腹痛、骨盤痛、内臓からの疼痛、および脾炎（例えは、慢性脾炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、前立腺炎（例えは、慢性前立腺炎）、もしくは術後腹部病変に起因もしくは関連する疼痛が挙げられる。

30

**【0005】**

炎症性腸疾患（IBD）の2つの主なタイプは、結腸に限定される潰瘍性大腸炎（UC）、および胃腸管のあらゆる部分にも影響を与えるクローン病（CD）である。両方のタイプにおいて、最も一般的な症状は、下痢および腹痛である。現在利用可能であるIBDに関連する疼痛の治療は、他の疼痛の状態から借用されており、腹痛に特異的ではない。それらには、耐性／速成耐性、依存および乱用、および潜在的に致命的な呼吸抑制を発生させる可能性があるオピオイド、オピオイドよりも安全であるが、認知機能に悪影響を与えるガバペンチノイド、ある程度の有効性を示すが、傾眠、低血圧、および不整脈を引き起こす可能性がある三環系抗うつ薬、ならびに非ステロイド系抗炎症薬（NSAID；イブプロフェンおよびナプロキセンなどの薬物）が含まれ、それらは、長期投与すると、胃腸障害／出血、心臓事象、高血圧、腎障害、および死亡のリスク増加に関連する可能性がある。

40

**【0006】**

カンナビノイドは、細胞外シグナル伝達分子のグループである。これらの分子からのシグナルは、2つのGタンパク質共役受容体であるカンナビノイド受容体1（CB<sub>1</sub>）およびカンナビノイド受容体2（CB<sub>2</sub>）によって動物において媒介される。CB<sub>1</sub>は、CNSのニューロンで最も豊富に発現するが、様々な末梢組織および細胞にも低濃度で存在する（Matsuda, L.A. et al. (1990) Nature 346: 561-564）。対照的に、CB<sub>2</sub>は限定されないが主に、非神経組織、例えは、造血細胞、内皮細胞、骨芽細胞、破骨細胞、内分泌腺、およびがん細胞株で発現する（Munro,

50

S . et al . ( 1993 ) Nature 365 : 61 - 65 、および Pacher , P . et al . ( 2006 ) Pharmacol . Rev . 58 ( 3 ) : 389 - 462 でレビューされるように ) 。したがって、CB<sub>1</sub>が、カンナビノイドの身体への向精神作用の媒介に主に関与すると考えられる一方で、CB<sub>2</sub>は、それらの非神経作用のほとんどに主に関与すると考えられる。

国際特許出願公開第 WO 2011 / 025541 号は、CB<sub>2</sub>受容体の活性を調節する式 Ia のある特定の化合物およびその医薬組成物を報告している。

内臓痛、特に、限定された特定の選択肢により CBD では管理が不十分である腹痛に対して、標的を絞った疼痛管理に対する代替アプローチが必要である。

**【先行技術文献】**

10

**【特許文献】**

**【0007】**

**【文献】** 国際公開第 2011 / 025541 号

**【非特許文献】**

**【0008】**

**【文献】** Matsuda , L . A . et al . ( 1990 ) Nature 346 : 561 - 564

Munro , S . et al . ( 1993 ) Nature 365 : 61 - 65

Pacher , P . et al . ( 2006 ) Pharmacol . Rev . 58 ( 3 ) : 389 - 462

20

**【発明の概要】**

**【課題を解決するための手段】**

**【0009】**

本開示によると、式 Ia の化合物、例えば本明細書では化合物 699 とも呼ばれる化合物 A は、内臓痛、例えば、腹痛、骨盤痛、男性骨盤痛、内臓からの疼痛、膀胱痛、疼痛性膀胱症候群、術後腹痛（例えば、胃腸切除、子宮摘出、卵巣摘出、帝王切開）、または脾炎（例えば、慢性脾炎）、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病）、子宮内膜症、間質性膀胱炎、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、精巣上体炎（例えば、慢性精巣上体炎）、もしくは術後腹部病変に関連する疼痛の治療に特に有用であることが発見された。いくつかの実施形態では、内臓痛は、炎症性腸疾患、例えばクローン病に起因または関連する。いくつかの実施形態では、間質性膀胱炎は、化学療法、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、または自己免疫性間質性膀胱炎によって誘発される間質性膀胱炎である。

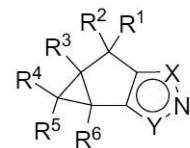
30

**【0010】**

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、式 Ia の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択される治療的有効量の化合物を患者に投与することを含む、内臓痛の治療または緩和を必要としている患者においてそれを行うための方法を提供し、

**【化 1】**

40



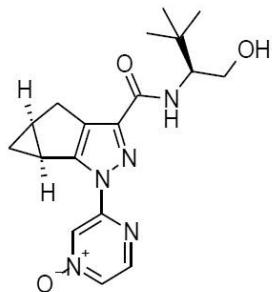
Ia

式中、構成変数 R<sup>1</sup> ~ R<sup>6</sup> 、 X 、および Y は、以下に定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、式 Ia の化合物は、以下の構造を有する ( 1aS , 5aS ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ディアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ( 本明細書では化合物 699 とも呼ばれる化

50

合物 A ) 、

**【化 2】**



化合物A

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態、例えば、無水の非溶媒和結晶形態である。

**【0011】**

いくつかの実施形態では、内臓痛は、腹痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、または脾炎（例えば、慢性脾炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、もしくは術後腹部病変に関連する疼痛である。いくつかの実施形態では、内臓痛は、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛、例えば、クローン病に起因または関連する疼痛である。

**【0012】**

いくつかの実施形態では、患者は、クローン病の寛解期にあり、例えば、患者は、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する。

**【0013】**

いくつかの実施形態では、患者は、炎症性腸疾患、例えば、クローン病に起因または関連する疼痛に対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている。

**【0014】**

いくつかの実施形態では、患者は、1日当たり1～3回、10mg～400mgの化合物Aの1日用量を投与される。

**【0015】**

いくつかの実施形態では、内臓痛は、炎症性腸疾患に起因または関連しない。いくつかの実施形態では、内臓痛は、クローン病に起因または関連しない。

**【0016】**

いくつかの実施形態では、本開示は、内臓痛を経験している患者においてCB<sub>2</sub>受容体を選択的に活性化するための方法を提供し、式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される治療有効量の化合物、例えば、上記の化合物Aを患者に投与することを含む。

**【0017】**

いくつかの実施形態では、本開示は、内臓痛の緩和のための医薬組成物を提供し、組成物は、上記の式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される治療的有効量の化合物、例えば、化合物Aを含む。

**【0018】**

いくつかの実施形態では、本開示は、内臓痛の治療または緩和のための薬剤の製造における、上記の式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド、例えば、化合物Aの使用を提供する。

**【0019】**

本開示の適用性のさらなる範囲は、以下に提供される詳細な説明から明らかになるであろう。詳細な説明および特定の実施例は、本開示の好ましい実施形態を示しているが、例示のみを目的とし、本開示の範囲を制限することを目的としていないことを理解されたい。

**【図面の簡単な説明】**

**【0020】**

【図1】投与の1時間後のラットの炎症性疼痛のFCA誘発痛覚過敏モデルにおける化合物493の効果を示す。実施例7を参照されたい。

【図2】投与の1時間後のラットの変形性関節症のヨード酢酸一ナトリウム(MIA)モデルにおける化合物493の効果を示す。実施例5を参照されたい。

【図3】ラットにおけるパクリタキセル誘発異痛症に対する10mg/kgの化合物493の効果を示す。実施例8を参照されたい。

【図4】ラットにおける術後痛の皮膚切開モデルに対する化合物493の効果を示す。実施例6を参照されたい。  
10

【図5】ラットにおける体温および自発運動に対する化合物455の効果を示す。実施例9を参照されたい。

【図6】ラットにおける体温および自発運動に対する化合物660の効果を示す。実施例9を参照されたい。

【図7】ラットにおける体温および自発運動に対する化合物700の効果を示す。実施例9を参照されたい。

【図8】ラットにおける体温および自発運動に対する化合物667の効果を示す。実施例9を参照されたい。

【図9】STZ誘発PDPNモデルにおける、ビヒクル(メチルセルロース)と比較した化合物699/化合物A(10mpk)の効果を示す。実施例12を参照されたい。  
20

【図10】STZ誘発PDPNモデルにおける、ビヒクル(メチルセルロース)と比較した化合物919(10mpk)の効果を示す。実施例12を参照されたい。

【図11】酢酸誘発の内臓痛の苦悶モデルにおける化合物699の効果を示す。実施例13を参照されたい。

【図12】酢酸誘発の内臓痛の苦悶モデルにおける化合物699の効果を示す。実施例13を参照されたい。

【図13】大腸炎の内臓痛モデルにおける化合物699の効果を示す。より具体的には、図13は、実験に使われていない健康な対照ラット(すなわち、健康対照、HC)と比較して、大腸炎を有するラットにおける疼痛応答の増強を示す、結腸直腸膨満(CRD)に対する内臓運動応答(VMR)を示し、ここで、白丸は、HC+ビヒクル(n=11)であり、黒正方形は、急性TNBS+ビヒクル(n=12)であり、黒丸は、急性TNBS+化合物699 30g/m/kg(n=9)であり、白正方形は、HC+化合物699 30mg/kg(n=8)であり、閉じた三角形は、急性TNBS+化合物699 10mg/kg(n=9)である。実施例14を参照されたい。  
30

**【発明を実施するための形態】**

**【0021】**

好ましい実施形態(複数可)の以下の説明は、本質的に例示にすぎず、本開示、その適用、または使用を限定することを決して意図するものではない。

**【0022】**

全体を通して使用されるように、範囲は、その範囲内にある全ての値を記載するための省略表現として使用される。その範囲内の任意の値が、その範囲の終点として選択され得る。加えて、本明細書で引用される全ての参考文献が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本開示の定義および引用された参考文献の定義に矛盾がある場合、本開示が優先する。  
40

**【0023】**

特に明記しない限り、ここで、かつ本明細書の他の箇所で表される全ての百分率および量は、重量パーセントを指すと理解されるべきである。示される量は、材料の有効重量に基づいている。

**【0024】**

「治療」および「治療すること」という用語は、疾患の症状の治療または改善、ならび  
50

に疾患の原因の治療を包含すると適切に理解されるべきである。

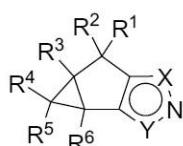
【0025】

「患者」という用語には、ヒトまたは非ヒト患者が含まれ得る。

【0026】

本開示によると、一般式Iaの化合物は、そのような治療を必要としている患者における内臓痛を治療または緩和するのに有用であることが発見された。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される治療的有効量の化合物を患者に投与することを含む、内臓痛の治療または緩和を必要としている患者においてそれを行うための方法(方法1)を提供し、

【化3】



Ia

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

Xは、NR<sup>7</sup>であり、Yは、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であるか、または

Xは、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であり、Yは、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>は、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、

R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、またはR<sup>10</sup>は存在せず、

R<sup>11</sup>は、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sup>11</sup>は存在せず、

R<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>12</sup>は存在せず、

R<sup>13</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>は、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンはそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>は存在せず、

R<sup>15</sup>は、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>は存在せず、

R<sup>16</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>は存在せず、

R<sup>17</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリー

10

20

30

40

50

ル、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub> ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub> ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルはそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルから選択されるか、または

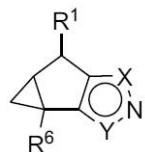
R<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> は、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のアリール、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、およびヘテロアリールは、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される1つの置換基で任意に置換される。例えば、以下を提供する。

1.1.R<sup>15</sup> が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup> が存在せず、

R<sup>17</sup> が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub> ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub> ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、方法1。

1.2. 式Iaの化合物が、式Icの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

## 【化4】

**Ic**

式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であるか、またはXが、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、R<sup>10</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、またはR<sup>10</sup>が存在せず、R<sup>11</sup>が、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sup>11</sup>が存在せず、R<sup>12</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>12</sup>が存在せず、R<sup>13</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、R<sup>8</sup>は、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シア

10

20

30

40

50

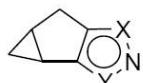
ノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換される、方法1。

1.3. 式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

#### 【化5】



Id

10

20

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

Xが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前述のアリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、シアノおよびハロゲンから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルが、ハロゲンおよびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

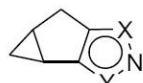
R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のアリールが、1つのヒドロキシリル基で任意に置換される、方法1。

1.4. 式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

#### 【化6】



Id

40

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

50

X が、 C C ( O ) N H R <sup>8</sup> であり、 Y が、 N R <sup>7</sup> であり、

R <sup>7</sup> が、 アリールおよびヘテロアリールから選択され、 式中、 前述のアリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、 フルオロ、 クロロ、 およびシアノから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

R <sup>8</sup> が、 - R <sup>14</sup> - R <sup>15</sup> - R <sup>16</sup> - R <sup>17</sup> であり、 式中、

R <sup>14</sup> が、 C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキレンおよびC <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> シクロアルキレンから選択され、 式中、 前述の C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキレンが、 テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、 ヒドロキシリル、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、 およびフルオロメチルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか、 または R <sup>14</sup> が存在せず、

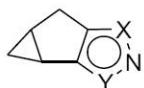
R <sup>15</sup> が、 - C ( O ) N H - および - C ( O ) O - から選択されるか、 または R <sup>15</sup> が存在せず、

R <sup>16</sup> が、 メチレン、 イソプロピル - メチレン、 およびプロピレンから選択されるか、 または R <sup>16</sup> が存在せず、

R <sup>17</sup> が、 H、 C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキルアミノ、 アミノ、 アリール、 カルボキシ、 シアノ、 C <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> シクロアルキル、 C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ハロアルキル、 ヘテロアリール、 ヘテロシクリル、 ヒドロキシリル、 およびホスホノオキシから選択され、 式中、 前述のアリールおよびC <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> シクロアルキルがそれぞれ、 ヒドロキシリルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、 方法 1。

1 . 5 . 式 I a の化合物が、 式 I d の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択され、

### 【化 7】



Id

式中、

X が、 N R <sup>7</sup> であり、 Y が、 C C ( O ) N H R <sup>8</sup> であるか、 または

X が、 C C ( O ) N H R <sup>8</sup> であり、 Y が、 N R <sup>7</sup> であり、

R <sup>7</sup> が、 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル、 2 , 4 - ジクロロ - フェニル、 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル、 5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル、 ピラジン - 2 - イル、 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル、 4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル、 および 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イルから選択され、

R <sup>8</sup> が、 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル、 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル、 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル、 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル、 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル、 t e r t - ブチル、 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル、 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル、 t e r t - ブチルアミノ、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル、 2 - メチル - 1 - ( ホスホノオキシ ) プロパン - 2 - イル、 1 - メチル - シクロブチル、 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル、 シアノ - ジメチル - メチル、 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( メチルカルバモイル ) - プロピル、 3 , 3 - ジメチル - 1 - ( ホスホノオキシ ) プタン - 2 - イル、 2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル、 1 , 2 - ジメチル - プロピル、 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル、 2 - ( メチルアミノ ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル、 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル、 1 - メトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル、 1 - ( 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイルオキシ ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル、 1 - ( 4 - カルボキシブタノイルオキシ ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル、 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル、 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル、 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル、 1 - フルオロメ

10

20

30

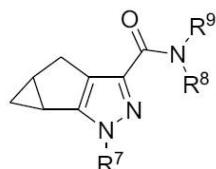
40

50

チル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル、1 - フルオロメチル - シクロプロチル、1 - トリフルオロメチル - シクロオキシル、および1 - トリフルオロメチル - シクロブチルから選択される、方法1。

1 . 6 . 式Iaの化合物が、式Ieの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択され、

【化8】



Ie

式中、

R<sup>7</sup>が、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、

R<sup>10</sup>が、1,1 -ジメチルエチレン、1,1 -ジメチルメチレン、エチレン、メチレン、1,4 -ピペリジニレン、2,5 -ピラジニレン、および2,4 -ピリジニレンから選択されるか、またはR<sup>10</sup>が存在せず、

R<sup>11</sup>が、-C(O)NH-およびメチレンから選択されるか、またはR<sup>11</sup>が存在せず、

R<sup>12</sup>がメチレンであるか、またはR<sup>12</sup>が存在せず、

R<sup>13</sup>が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、ブロモ、クロロ、メトキシ、シアノ、メチル、tert - ブチル、イソプロピル、ヒドロキシリル、エチル、ヘプタフルオロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、プロピル、アミノ、およびメタンスルホニルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、メチル、tert - ブチル、エチル、テトラヒドロ - 2H - ピラニル、イソプロピル、ベンジル、ピリジニル、ヒドロキシメチル、4 - フルオロ - フェニル、tert - ブトキシカルボニル、カルボキシ、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、テトラヒドロ - フラニル、3H - イミダゾリルメチル、ヒドロキシリル、ピロリジニル、およびシクロプロピルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、メチルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

R<sup>16</sup>が、エチレンおよびメチレンから選択されるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シ

クロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、アミノ、1 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ、メチル、1 - t e r t - プトキシカルボニル、エチル、ヒドロキシリ、イソプロピル、t e r t - ブチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、メタンスルホニル、カルボキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、シアノ、t e r t - ブチルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、プロモ、および1 - メチルピロリジニルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のアリール、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換される、方法1。

1.7. 式Iaの化合物が、以下に開示される化合物1 ~ 931のうちのいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシド、例えば、以下の化合物：

(1aR, 5aR) - 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

1 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ [3, 4] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (シアノ - ジメチル - メチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

10

20

30

40

50

リン酸モノ - ( 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( ( S ) - メチルカルバモイル ) - プロピル ] - アミド ;

リン酸モノ - { ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プチル } エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ;

リン酸モノ - ( ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プチル ) エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル ) - アミド ;

( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸メチルエステル ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン

10

20

30

40

50

酸 ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド ;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル) - アミド ;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド ;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((R) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エチル] - アミド ;

(1aR, 5aR) - ペンタン二酸モノ - ((S) - 3 - メチル - 2 - { [ (1aR,  
 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) エステル ;

(1aS, 5aS) - (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチルエステル ;

(1aS, 5aS) - (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチルエステル ;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((S) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル) - アミド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 (2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 N' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 (2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((R) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド ;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a , 2 , 5 , 5a  
 - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン

酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;

10

20

30

40

50

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フルオロメチル - シクロブチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロブチル) - アミド;

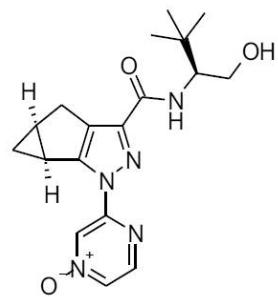
(1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - アミド、および

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド、のいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択される、方法1。

1.8. 式Iaの化合物が、以下の構造を有する (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド (化合物A)、

### 【化9】



化合物A

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態である、方法1。

1.9. 内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎（例えば、慢性膀胱炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、例えば、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、もしくは自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、または術後腹部病変である、方法1または1.1~1.8のいずれか。

1.10. 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、方法1または1.1~1.9のいずれか。

1.11. 内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、方法1または1.1

10

20

30

40

50

~ 1 . 9 のいずれか。

1 . 1 2 . 患者が、クローン病の寛解期にある、方法 1 . 1 1 。

1 . 1 3 . 患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、方法 1 . 1 1 。

1 . 1 4 . 患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対して鎮痛薬で以前に治療されている、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 3 のいずれか。

1 . 1 5 . 患者が、クローン病に起因または関連する痛みに対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 3 のいずれか。

1 . 1 6 . 患者が、1 0 m g ~ 5 0 0 m g の用量の化合物 A を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 5 のいずれか。

1 . 1 7 . 患者が、1 0 m g 、 1 5 m g 、 2 0 m g 、 2 5 m g 、 3 0 m g 、 3 5 m g 、 4 0 m g 、 4 5 m g 、 5 0 m g 、 5 5 m g 、 6 0 m g 、 6 5 m g 、 7 0 m g 、 7 5 m g 、 8 0 m g 、 8 5 m g 、 9 0 m g 、 9 5 m g 、 1 0 0 m g 、 1 0 5 m g 、 1 1 0 m g 、 1 1 5 m g 、 1 2 0 m g 、 1 2 5 m g 、 1 5 0 m g 、 1 7 5 m g 、 2 0 0 m g 、 2 2 5 m g 、 2 5 0 m g 、 2 7 5 m g 、 3 0 0 m g 、 3 2 5 m g 、 3 5 0 m g 、 3 7 5 m g 、 4 0 0 m g 、 4 2 5 m g 、 4 5 0 m g 、 4 7 5 m g 、 および 5 0 0 m g から選択される用量を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 5 のいずれか。

1 . 1 8 . 患者が、1 0 m g ~ 4 0 0 m g の用量の化合物 A を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 5 のいずれか。

1 . 1 9 . 患者が、2 5 m g 、 5 0 m g 、 または 1 0 0 m g の用量の化合物 A を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 1 5 のいずれか。

1 . 2 0 . 用量が、1 日当たり 1 回、2 回、または 3 回投与される、方法 1 または 1 . 1 6 ~ 1 . 1 9 のいずれか。

1 . 2 1 . 化合物 A が、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、方法 1 . 8 ~ 1 . 2 0 のいずれか。

1 . 2 2 . 化合物 A が、

2 にに関して、8 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 1 0 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 および 1 6 . 9 ° ± 0 . 2 ° におけるピークを含む粉末 X 線回折パターン、

外挿開始温度が約 1 6 0 . 6 ~ 約 1 6 8 . 6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに / もしくは

約 1 3 5 未満で約 0 . 2 5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 にに関して、8 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 1 0 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 1 6 . 9 ° ± 0 . 2 ° 、 2 5 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 および 1 1 . 1 ° ± 0 . 2 ° におけるピークを含む粉末 X 線回折パターン、

外挿開始温度が約 1 6 2 . 6 ~ 約 1 6 6 . 6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに / もしくは

約 1 3 5 未満で約 0 . 0 5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 にに関して、8 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 1 0 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 1 6 . 9 ° ± 0 . 2 ° 、 2 5 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 1 1 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 および 1 7 . 4 ° ± 0 . 2 ° におけるピークを含む粉末 X 線回折パターン、

外挿開始温度が約 1 6 3 . 6 ~ 約 1 6 5 . 6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに / もしくは

約 1 3 5 未満で約 0 . 0 5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 にに関して、8 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 1 0 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 1 6 . 9 ° ± 0 . 2 ° 、 2 5 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 1 1 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 および 1 7 . 4 ° ± 0 . 2 ° におけるピークを含む粉末 X 線回折パターン、

外挿開始温度が約 1 6 3 . 6 ~ 約 1 6 5 . 6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに / もしくは

10

20

30

40

50

約 1 3 5 未満で約 0 . 0 5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、  
または

2 に関して、8 . 5 ° ± 0 . 2 °、10 . 7 ° ± 0 . 2 °、16 . 9 ° ± 0 . 2 °、  
25 . 4 ° ± 0 . 2 °、11 . 1 ° ± 0 . 2 °、9 . 8 ° ± 0 . 2 °、17 . 4 ° ± 0 .  
2 °、22 . 1 ° ± 0 . 2 °、および 16 . 5 ° ± 0 . 2 ° におけるピークを含む粉末 X  
線回折パターン、

外挿開始温度が約 1 6 4 . 6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに  
/ もしくは

約 1 3 5 未満で約 0 . 0 5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、方法  
1 . 2 1。 10

1 . 2 3 . 化合物 A が、化合物 A および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中で投  
与される、方法 1 . 8 ~ 1 . 2 2 のいずれか。

1 . 2 4 . 医薬組成物が、1 0 m g ~ 5 0 0 m g の化合物 A を含む、方法 1 . 2 3。

1 . 2 5 . 患者が、1 0 m g、1 5 m g、2 0 m g、2 5 m g、3 0 m g、3 5 m g、4  
0 m g、4 5 m g、5 0 m g、5 5 m g、6 0 m g、6 5 m g、7 0 m g、7 5 m g、8  
0 m g、8 5 m g、9 0 m g、9 5 m g、1 0 0 m g、1 0 5 m g、1 1 0 m g、1 1 5  
m g、1 2 0 m g、1 2 5 m g、1 5 0 m g、1 7 5 m g、2 0 0 m g、2 2 5 m g、2  
5 0 m g、2 7 5 m g、3 0 0 m g、3 2 5 m g、3 5 0 m g、3 7 5 m g、4 0 0 m g  
、4 2 5 m g、4 5 0 m g、4 7 5 m g、および 5 0 0 m g の化合物 A から選択される用  
量を投与される、方法 1 . 2 3。 20

1 . 2 6 . 医薬組成物が、1 0 m g ~ 4 0 0 m g の化合物 A を含む、方法 1 . 2 3。

1 . 2 7 . 医薬組成物が、2 5 m g、5 0 m g、または 1 0 0 m g の化合物 A を含む、方  
法 1 . 2 3。

1 . 2 8 . 医薬組成物が、1 日当たり 1 回、2 回、または 3 回投与される、方法 1 . 2 3  
~ 1 . 2 7 のいずれか。

1 . 2 9 . 患者が、疼痛補助剤を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 2 8 のいずれか。

1 . 3 0 . 疼痛補助剤が、抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ベ  
ンラファキシン、およびデュロキセチン；抗発作薬、例えば、ガバペンチン、ブレガバリ  
ン、トピラマート、ラモトリギン、およびカルバマゼピン；筋弛緩薬、例えば、バクロフ  
エン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、およびジアゼパム；睡眠誘発薬、例え  
ば、ゾピクロン、ロラゼパム、およびテマザパム；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびアル  
プラゾラム；ならびにボツリヌス毒素から選択される、方法 1 . 2 9。 30

1 . 3 1 . 患者が、追加の活性剤を投与される、方法 1 または 1 . 1 ~ 1 . 3 0 のいずれ  
か。

1 . 3 2 . 追加の活性剤が、鎮痛薬および抗糖尿病薬から選択される、方法 1 . 3 1。

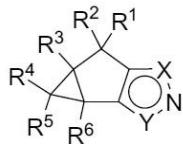
1 . 3 3 . 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連しない、方法 1 . 1 . 1 ~ 1 . 9、  
または 1 . 1 2 ~ 1 . 3 2 のいずれか。

1 . 3 4 . 内臓痛が、クローン病に起因または関連しない、方法 1 . 1 . 1 ~ 1 . 9、ま  
たは 1 . 1 2 ~ 1 . 3 2 のいずれか。

#### 【 0 0 2 7 】

本開示は、一実施形態において、内臓痛を経験している患者において C B 2 受容体を選  
択的に活性化するための方法（方法 2）をさらに提供し、式 I a の化合物ならびにその薬  
学的に許容される塩および N - オキシドから選択される治療有効量の化合物を患者に投与  
することを含み、 40

## 【化10】



Ia

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>  
アルキルから選択され、

Xは、NR<sup>7</sup>であり、Yは、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であるか、または

Xは、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であり、Yは、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>は、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、

R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、またはR<sup>10</sup>が存在せず、

R<sup>11</sup>は、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sup>11</sup>は存在せず、

R<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>12</sup>は存在せず、

R<sup>13</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>は、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンはそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>は存在せず、

R<sup>15</sup>は、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>は存在せず、

R<sup>16</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>は存在せず、

R<sup>17</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルはそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

$R^9$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルから選択されるか、または

$R^8$  および $R^9$  は、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、およびヘテロアリールは、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される 1 つの置換基で任意に置換される。例えれば、以下を提供する。

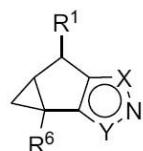
## 2.1.

$R^{15}$  が、- $C(O)NH-$ 、- $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、 $C_1 \sim C_6$  アルキルで任意に置換されるか、または $R^{15}$  が存在せず、

$R^{17}$  が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{11}$  ビシクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルスルホニアミド、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述の $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、 $C_5 \sim C_{11}$  ビシクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、方法 2。

2.2. 式 I a の化合物が、式 I c の化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

### 【化 11】



Ic

式中、

$R^1$  および $R^6$  がそれぞれ独立して、H および $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、

X が、 $NR^7$  であり、Y が、 $CC(O)NR^8R^9$  であるか、または

X が、 $CC(O)NR^8R^9$  であり、Y が、 $NR^7$  であり、

$R^7$  が、- $R^{10}-R^{11}-R^{12}-R^{13}$  であり、式中、

$R^{10}$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、または $R^{10}$  が存在せず、

10

20

30

40

50

$R^{11}$  が、 $-C(O)NH-$  および  $C_1 \sim C_6$  アルキレンから選択されるか、または  $R^{11}$  が存在せず、

$R^{12}$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンであるか、または  $R^{12}$  が存在せず、

$R^{13}$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、アミノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、シアノ、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

$R^8$  が、 $-R^{14}-R^{15}-R^{16}-R^{17}$  であり、式中、

$R^{14}$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルケニレン、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述の  $C_1 \sim C_6$  アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述の  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびアリールが、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される 1 つの置換基で任意に置換されるか、または  $R^{14}$  が存在せず、

$R^{15}$  が、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、 $C_1 \sim C_6$  アルキルで任意に置換されるか、または  $R^{15}$  が存在せず、

$R^{16}$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンであるか、または  $R^{16}$  が存在せず、

$R^{17}$  が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{11}$  ビシクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルスルホニアミド、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述の  $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、 $C_5 \sim C_{11}$  ビシクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

$R^9$  が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルから選択されるか、または

$R^8$  および  $R^9$  が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、およびヘテロアリールが、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される 1 つの置換基で任意に置換される、方法 2。

2 . 3 . 式 I a の化合物が、式 I d の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択され、

10

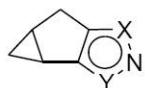
20

30

40

50

## 【化12】



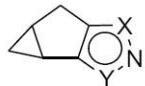
Id

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、またはXが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前述のアリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、シアノおよびハロゲンから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルが、ハロゲンおよびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のアリールが、1つのヒドロキシリル基で任意に置換される、方法2。

2.4.式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

## 【化13】



Id

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、またはXが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前述のアリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、クロロ、およびシアノから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンが、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ヒドロキシリル、2,2,2-トリフルオロエチル、およびフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、R<sup>16</sup>が、メチレン、イソプロピル-メチレン、およびプロピレンから選択されるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール

10

20

30

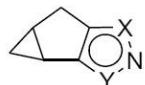
40

50

、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のアリールおよびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルがそれぞれ、ヒドロキシリルおよびトリフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、方法2。

2.5.式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

【化14】



Id

10

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

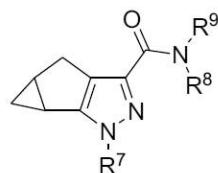
Xが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、5-クロロ-ピリジン-2-イル、5-シアノ-ピラジン-2-イル、ピラジン-2-イル、5-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-クロロ-ピリジン-2-イル、4-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-シアノ-ピリジン-2-イル、および4-オキシ-ピラジン-2-イルから選択され、

R<sup>8</sup>が、1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル、2-ヒドロキシ-イソダン-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロブチル、tert-ブチル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル、tert-ブチルアミノ、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル、1-メチル-シクロブチル、1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル、シアノ-ジメチル-メチル、2,2-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-プロピル、3,3-ジメチル-1-(ホスホノオキシ)ブタン-2-イル、2-ヒドロキシ-1-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル、1,2-ジメチル-プロピル、1-ピリジン-2-イル-シクロブチル、2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル、2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル、1-メトキシ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル、1-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)-3-メチルブタン-2-イル、1-(4-カルボキシブタノイルオキシ)-3-メチルブタン-2-イル、3,3,3-トリフルオロ-1-ヒドロキシメチル-プロピル、2-フルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-フルオロ-1-フルオロメチル-1-ヒドロキシメチル-エチル、1-フルオロメチル-2,2-ジメチル-プロピル、1-フルオロメチル-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロオビル、および1-トリフルオロメチル-シクロブチルから選択される、方法2。

2.6.式Iaの化合物が、式Ieの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

【化15】



Ie

20

30

40

式中、

R<sup>7</sup>が、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、

50

$R^{10}$  が、1,1-ジメチルエチレン、1,1-ジメチルメチレン、エチレン、メチレン、1,4-ピペリジニレン、2,5-ピラジニレン、および2,4-ピリジニレンから選択されるか、または $R^{10}$  が存在せず、

$R^{11}$  が、-C(O)NH- およびメチレンから選択されるか、または $R^{11}$  が存在せず、

$R^{12}$  がメチレンであるか、または $R^{12}$  が存在せず、

$R^{13}$  が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、プロモ、クロロ、メトキシ、シアノ、メチル、tert-ブチル、イソプロピル、ヒドロキシリル、エチル、ヘプタフルオロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、プロピル、アミノ、およびメタンスルホニルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

$R^8$  が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup> であり、式中、

$R^{14}$  が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、メチル、tert-ブチル、エチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、イソプロピル、ベンジル、ピリジニル、ヒドロキシメチル、4-フルオロ-フェニル、tert-ブトキシカルボニル、カルボキシ、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、テトラヒドロ-フラニル、3H-イミダゾリルメチル、ヒドロキシリル、ピロリジニル、およびシクロプロピルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、または $R^{14}$  が存在せず、

$R^{15}$  が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前述のヘテロシクリレンが、メチルで任意に置換されるか、または $R^{15}$  が存在せず、

$R^{16}$  が、エチレンおよびメチレンから選択されるか、または $R^{16}$  が存在せず、

$R^{17}$  が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、アミノ、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチル、1-tert-ブトキシカルボニル、エチル、ヒドロキシリル、イソプロピル、tert-ブチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、メタンスルホニル、カルボキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、シアノ、tert-ブチルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、プロモ、および1-メチルピロリジニルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

$R^9$  が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

$R^8$  および $R^9$  が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換さ

10

20

30

40

50

れ、式中、前述のアリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される1つの置換基で任意に置換される、方法2。

2.7.式Iaの化合物が、以下に開示される化合物1～931のうちのいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド、例えば、以下の化合物：

(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-シアノ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

リン酸モノ-(2-{[(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)]-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)エステル；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸[2, 2-ジメチル-1-((S)-メチルカルバモイル)-プロピル]-アミド；

リン酸モノ-{(S)-3, 3-ジメチル-2-[((1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボニル)-アミノ]-ブチル}エステル；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-アミド；

10

20

30

40

50

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ -  
1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 -  
ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ;

リン酸モノ - ( ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 -  
オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチル ) エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( S ) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル ) - アミド ;

( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジ  
ン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
パ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸メチルエステル ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( 1 - メチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 ( ( R ) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
- テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
酸 [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - ア  
ミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - ペンタン二酸モノ - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - { [ ( 1 a R ,

10

20

30

40

50

5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチル ) エステル ;

( 1 a S , 5 a S ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチルエステル ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - フルオロメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ -

10

20

30

40

50

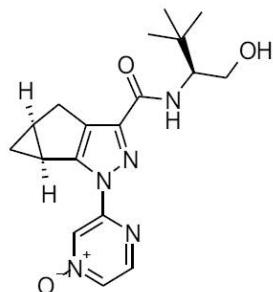
1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド、および

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド、のいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択される、方法 1。

2 . 8 . 式 I a の化合物が、以下の構造を有する ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ( 化合物 A ) 、

### 【化 1 6】



化合物A

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態である、方法 2。

2 . 9 . 内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎（例えば、慢性膀胱炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、例えば、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、もしくは自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、または術後腹部病変である、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 8 のいずれか。

2 . 1 0 . 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 9 のいずれか。

2 . 1 1 . 内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 9 のいずれか。

2 . 1 2 . 患者が、クローン病の寛解期にある、方法 2 . 1 1 。

2 . 1 3 . 患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、方法 2 . 1 1 。

2 . 1 4 . 患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対して鎮痛薬で以前に治療されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 3 のいずれか。

2 . 1 5 . 患者が、クローン病に起因または関連する痛みに対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 4 のいずれか。

2 . 1 6 . 患者が、1 0 m g ~ 5 0 0 m g の用量の化合物 A を投与される、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 5 のいずれか。

2 . 1 7 . 患者が、1 0 m g 、 1 5 m g 、 2 0 m g 、 2 5 m g 、 3 0 m g 、 3 5 m g 、 4 0 m g 、 4 5 m g 、 5 0 m g 、 5 5 m g 、 6 0 m g 、 6 5 m g 、 7 0 m g 、 7 5 m g 、 8 0 m g 、 8 5 m g 、 9 0 m g 、 9 5 m g 、 1 0 0 m g 、 1 0 5 m g 、 1 1 0 m g 、 1 1 5 m g 、 1 2 0 m g 、 1 2 5 m g 、 1 5 0 m g 、 1 7 5 m g 、 2 0 0 m g 、 2 2 5 m g 、 2 5 0 m g 、 2 7 5 m g 、 3 0 0 m g 、 3 2 5 m g 、 3 5 0 m g 、 3 7 5 m g 、 4 0 0 m g 、 4 2 5 m g 、 4 5 0 m g 、 4 7 5 m g 、 および 5 0 0 m g の化合物 A から選択される用量を投与される、方法 2 または 2 . 1 ~ 2 . 1 5 のいずれか。

10

20

30

40

50

2.18. 患者が、10 mg ~ 400 mg の用量の化合物Aを投与される、方法2または2.1~2.15のいずれか。

2.19. 患者が、25 mg、50 mg、または100 mg の用量の化合物Aを投与される、方法2または2.1~2.15のいずれか。

2.20. 用量が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、方法2.16~2.19のいずれか。

2.21. 化合物Aが、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、方法2.8~2.20のいずれか。

2.22. 化合物Aが、

2 に関して、8.5 ° ± 0.2 °、10.7 ° ± 0.2 °、および16.9 ° ± 0.2 °におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約160.6 ~ 約168.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135 未満で約0.25 %の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 に関して、8.5 ° ± 0.2 °、10.7 ° ± 0.2 °、16.9 ° ± 0.2 °、25.4 ° ± 0.2 °、および11.1 ° ± 0.2 °におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約162.6 ~ 約166.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135 未満で約0.05 %の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 に関して、8.5 ° ± 0.2 °、10.7 ° ± 0.2 °、16.9 ° ± 0.2 °、25.4 ° ± 0.2 °、11.1 ° ± 0.2 °、9.8 ° ± 0.2 °、および17.4 ° ± 0.2 °におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6 ~ 約165.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135 未満で約0.05 %の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 に関して、8.5 ° ± 0.2 °、10.7 ° ± 0.2 °、16.9 ° ± 0.2 °、25.4 ° ± 0.2 °、11.1 ° ± 0.2 °、9.8 ° ± 0.2 °、および17.4 ° ± 0.2 °におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6 ~ 約165.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135 未満で約0.05 %の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2 に関して、8.5 ° ± 0.2 °、10.7 ° ± 0.2 °、16.9 ° ± 0.2 °、25.4 ° ± 0.2 °、11.1 ° ± 0.2 °、9.8 ° ± 0.2 °、17.4 ° ± 0.2 °、22.1 ° ± 0.2 °、および16.5 ° ± 0.2 °におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約164.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135 未満で約0.05 %の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、方法2.21。

2.23. 化合物Aが、化合物Aおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中で投与される、方法2.8~2.22のいずれか。

2.24. 医薬組成物が、10 mg ~ 500 mg の化合物Aを含む、方法2.23。

2.25. 医薬組成物が、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、

10

20

30

40

50

115 mg、120 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、または500 mgの化合物Aを含む、方法2.23。

2.26. 医薬組成物が、10 mg ~ 400 mgの化合物Aを含む、方法2.23。

2.27. 医薬組成物が、25 mg、50 mg、または100 mgの化合物Aを含む、方法2.23。

2.28. 医薬組成物が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、方法2.23 ~ 2.27のいずれか。

2.29. 患者が、疼痛補助剤を投与される、方法2または2.1 ~ 2.28のいずれか。 10

2.30. 疼痛補助剤が、抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、およびデュロキセチン；抗発作薬、例えば、ガバペンチン、ブレガバリン、トピラマート、ラモトリギン、およびカルバマゼピン；筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、およびジアゼパム；睡眠誘発薬、例えば、ゾピクロン、ロラゼパム、およびテマザパム；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびアルプラゾラム；ならびにボツリヌス毒素から選択される、方法2.29。

2.31. 患者が、追加の活性剤を投与される、方法2または2.1 ~ 2.30のいずれか。

2.32. 追加の活性剤が、鎮痛薬および抗糖尿病薬から選択される、方法2.31。

2.33. 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連しない、方法2、2.1 ~ 2.9、または2.12 ~ 2.32のいずれか。 20

2.34. 内臓痛が、クローン病に起因または関連しない、方法2、2.1 ~ 2.9、または2.12 ~ 2.32のいずれか。

#### 【0028】

本開示は、さらなる実施形態において、(例えば、患者における)内臓痛の治療および緩和のための薬剤の製造における、上記の式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド、例えば、以下に開示される化合物1~931のうちのいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド(例えば、方法2.7に列挙される化合物のいずれか、ならびにその医薬的に許容される塩およびN-オキシドを含む)、例えば、化合物A、またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態の使用(使用1)をさらに提供し、例えば、以下を提供する。 30

1.1. 内臓痛が、患者におけるような、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、脾炎(例えば、慢性脾炎)、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、例えば、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、もしくは自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎(例えば、慢性前立腺炎)、または術後腹部病変である、使用1。

1.2. 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、使用1または1.1。

1.3. 内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、使用1または1.1 ~ 1.2のいずれか。 40

1.4. 患者が、クローン病の寛解期にある、使用1.3。

1.5. 患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、使用1.3。

1.6. 患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、使用1または1.1 ~ 1.5のいずれか。

1.7. 患者が、クローン病に起因または関連する痛みに対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、使用1または1.1 ~ 1.5のいずれか。

1.8. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.7のいずれか。

1.9. 患者が、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、350 mg、355 mg、360 mg、365 mg、370 mg、375 mg、380 mg、385 mg、390 mg、395 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mgの化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.9のいずれか。

1.10. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.10のいずれか。

1.11. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.11のいずれか。

1.12. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.12のいずれか。

1.13. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.13のいずれか。

1.14. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.14のいずれか。

1.15. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.15のいずれか。

1.16. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.16のいずれか。

1.17. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.17のいずれか。

1.18. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.18のいずれか。

1.19. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.19のいずれか。

1.20. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.20のいずれか。

1.21. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.21のいずれか。

1.22. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.22のいずれか。

1.23. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.23のいずれか。

1.24. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.24のいずれか。

1.25. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.25のいずれか。

1.26. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.26のいずれか。

1.27. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.27のいずれか。

1.28. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.28のいずれか。

1.29. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.29のいずれか。

1.30. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.30のいずれか。

1.31. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.31のいずれか。

1.32. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.32のいずれか。

1.33. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.33のいずれか。

1.34. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.34のいずれか。

1.35. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.35のいずれか。

1.36. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.36のいずれか。

1.37. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.37のいずれか。

1.38. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.38のいずれか。

1.39. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.39のいずれか。

1.40. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.40のいずれか。

1.41. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.41のいずれか。

1.42. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.42のいずれか。

1.43. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.43のいずれか。

1.44. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.44のいずれか。

1.45. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.45のいずれか。

1.46. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.46のいずれか。

1.47. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.47のいずれか。

1.48. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.48のいずれか。

1.49. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.49のいずれか。

1.50. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.50のいずれか。

1.51. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.51のいずれか。

1.52. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.52のいずれか。

1.53. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.53のいずれか。

1.54. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.54のいずれか。

1.55. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.55のいずれか。

1.56. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.56のいずれか。

1.57. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.57のいずれか。

1.58. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.58のいずれか。

1.59. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.59のいずれか。

1.60. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.60のいずれか。

1.61. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.61のいずれか。

1.62. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.62のいずれか。

1.63. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.63のいずれか。

1.64. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.64のいずれか。

1.65. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.65のいずれか。

1.66. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.66のいずれか。

1.67. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.67のいずれか。

1.68. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.68のいずれか。

1.69. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.69のいずれか。

1.70. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.70のいずれか。

1.71. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.71のいずれか。

1.72. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.72のいずれか。

1.73. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.73のいずれか。

1.74. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.74のいずれか。

1.75. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.75のいずれか。

1.76. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.76のいずれか。

1.77. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.77のいずれか。

1.78. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.78のいずれか。

1.79. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.79のいずれか。

1.80. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.80のいずれか。

1.81. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.81のいずれか。

1.82. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.82のいずれか。

1.83. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.83のいずれか。

1.84. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.84のいずれか。

1.85. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.85のいずれか。

1.86. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.86のいずれか。

1.87. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.87のいずれか。

1.88. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.88のいずれか。

1.89. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.89のいずれか。

1.90. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.90のいずれか。

1.91. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.91のいずれか。

1.92. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.92のいずれか。

1.93. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.93のいずれか。

1.94. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.94のいずれか。

1.95. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.95のいずれか。

1.96. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.96のいずれか。

1.97. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.97のいずれか。

1.98. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.98のいずれか。

1.99. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.99のいずれか。

1.100. 患者が、10 mg ~ 500 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1 ~ 1.100のいずれか。

0 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、および500 mgの化合物Aから選択される用量を投与される、使用1または1.1~1.7のいずれか。

1.10. 患者が、10 mg~400 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1~1.7のいずれか。

1.11. 患者が、25 mg、50 mg、または100 mgの用量の化合物Aを投与される、使用1または1.1~1.7のいずれか。

1.12. 用量が、1日当たり1回、2回、または3回、用量を投与される、使用1または1.1~1.7のいずれか。 10

1.13. 化合物Aが、例えば上記の方法2.22に記載されるように、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、使用1または1.1~1.12のいずれか。

1.14. 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連しない、使用1、1.1、または1.4~1.13のいずれか。

1.15. 内臓痛が、クローン病に起因または関連しない、方法1、1.1、または1.4~1.13のいずれか。

#### 【0029】

本開示は、さらなる実施形態において、内臓痛を緩和するための医薬組成物（組成物1）をさらに提供し、組成物は、上記の式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される治療有効量の化合物、例えば化合物A、またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態を含み、例えば、以下を提供する。 20

1.1. 内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱（例えば、慢性膀胱炎）、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、例えば、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、もしくは自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎（例えば、慢性前立腺炎）、または術後腹部病変である、組成物1。

1.2. 内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、組成物1または1.1。

1.3. 内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、組成物1または1.1~1.2のいずれか。 30

1.4. 患者が、クローン病の寛解期にある、組成物1.3。

1.5. 患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、組成物1.3。

1.6. 患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対して鎮痛薬で以前に治療されている、組成物1または1.1~1.5のいずれか。

1.7. 患者が、クローン病に起因または関連する痛みに対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、組成物1または1.1~1.5のいずれか。

1.8. 患者が、10 mg~500 mgの用量の化合物Aを投与される、組成物1または1.1~1.7のいずれか。

1.9. 患者が、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、および500 mgの化合物Aから選択される用量を投与される、組成物1または1.1~1.7のいずれか。 40

1.10. 患者が、10 mg~400 mgの用量の化合物Aを投与される、組成物1または1.1~1.7のいずれか。

1.11. 患者が、25 mg、50 mg、または100 mgの用量の化合物Aを投与される、組成物1または1.1~1.7のいずれか。 50

1.12. 用量が、1日当たり1回、2回、または3回、用量を投与される、組成物1または1.8~1.11のいずれか。

1.13. 化合物Aが、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、組成物1または1.1~1.12のいずれか。

1.14. 化合物Aが、

2. に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、および16.9°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約160.6~約168.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.25%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2. に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、および11.1°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約162.6~約166.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2. に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6~約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2. に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6~約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

2. に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、17.4°±0.2°、22.1°±0.2°、および16.5°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約164.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、組成物1.13。

1.15. 化合物Aが、化合物Aおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中で投与される、組成物1.1~1.14のいずれか。

1.16. 医薬組成物が、10mg~500mgの化合物Aを含む、組成物1.15。

1.17. 医薬組成物が、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、または500mgの化合物Aを含む、組成物1.15。

10

20

30

40

50

1.18. 医薬組成物が、10mg～400mgの化合物Aを含む、組成物1.15。  
 1.19. 医薬組成物が、25mg、50mg、または100mgの化合物Aを含む、組成物1.15。

1.20. 医薬組成物が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、組成物1または1.1～1.19のいずれか。

1.21. 式Iaの化合物が、以下に開示される化合物1～931のうちのいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される、組成物1または1.1～1.20のいずれか。

1.22. 式Iaの化合物が、以下の化合物：

(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-シアノ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

リン酸モノ-(2-{[(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)エステル；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[2, 2-ジメチル-1-((S)-メチルカルバモイル)-プロピル]-アミド；

リン酸モノ-{(S)-3, 3-ジメチル-2-[(4-シアノ-5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニル)-アミノ]-ブチル}エステル；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2-

10

20

30

40

50

- ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド;  
 リン酸モノ - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ブチル) エステル;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル) - アミド;  
 (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸メチルエステル;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - トリフルオロメチル - シクロブチル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド;  
 (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド;  
 (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

10

20

30

40

50

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エチル] - アミド;

(1aR, 5aR) - ペンタン二酸モノ - ((S) - 3 - メチル - 2 - { [ (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プチル) エステル;

(1aS, 5aS) - (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プチルエステル;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸N' - tert - プチル - ヒドラジド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド;

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5  
a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸(1-フルオロメチル-シクロプロチル)-アミド；  
 (1aS,5aS)-2-ピラジン-2-イル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(1-トリフルオロメチル-シクロプロチル)-アミド；  
 (1aS,5aS)-2-ピラジン-2-イル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド；  
 (1aS,5aS)-2-ピラジン-2-イル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-アミド、および  
 (1aR,5aR)-2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド；

1.23.疼痛補助剤をさらに含む、組成物1または1.1~1.22のいずれか。

1.24.疼痛補助剤が、抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、およびデュロキセチン；抗発作薬、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、ラモトリギン、およびカルバマゼピン；筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、およびジアゼパム；睡眠誘発薬、例えば、ゾピクロン、ロラゼパム、およびテマザパム；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびアルプラゾラム；ならびにボツリヌス毒素から選択される、組成物1.23。

1.25.患者が、追加の活性剤を投与される、組成物1または1.1~1.24のいずれか。

1.26.追加の活性剤が、鎮痛薬および抗糖尿病薬から選択される、組成物1.25。

1.27.内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連しない、組成物1、1.1~1.3、または1.6~1.26のいずれか。

1.28.内臓痛が、クローン病に起因または関連しない、組成物1、1.1~1.3、または1.6~1.26のいずれか。

### 【0030】

本開示は、上記の式Iaの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド、例えば、以下に開示される化合物1~931のうちのいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシド（例えば、方法2.7に列挙される化合物のいずれか、ならびにその医薬的に許容される塩およびN-オキシドを含む）、例えば、化合物A、またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態から選択される少なくとも1つの化合物と、薬学的に許容される担体とを混合することを含む、組成物1または1.1~1.28のいずれかに従って、内臓痛の緩和のための医薬組成物を製造する方法（方法3）をさらに提供する。

### 【0031】

本開示は、疼痛が軽度から中等度の疼痛である、方法1もしくは1.1~34、方法2もしくは2.1~2.34、使用1もしくは1.1~15、組成物1もしくは1.1~1.28、または方法3のいずれかをさらに提供する。本開示は、疼痛が軽度の疼痛である、方法1もしくは1.1~34、方法2もしくは2.1~2.34、使用1もしくは1.1~15、組成物1もしくは1.1~1.28、または方法3のいずれかをさらに提供する。

### 【0032】

本開示は、疼痛が中等度の疼痛である、方法1もしくは1.1~34、方法2もしくは2.1~2.34、使用1もしくは1.1~15、組成物1もしくは1.1~1.28、または方法3のいずれかをさらに提供する。

### 【0033】

本開示は、疼痛が重度の疼痛である、方法1もしくは1.1~34、方法2もしくは2.1~2.34、使用1もしくは1.1~15、組成物1もしくは1.1~1.28、ま

10

20

30

40

50

たは方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 3 4 】

本開示は、疼痛が中等度から重度の疼痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 3 5 】

本開示は、疼痛が中等度から重度の疼痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 3 6 】

本開示は、患者が 4 0 m m 以上の視覚アナログスケール疼痛スコアを有する、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

10

【 0 0 3 7 】

本開示は、患者が 4 以上のリッカート数値評価スケール疼痛スコアを有する、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 3 8 】

本開示は、疼痛が、長期間にわたる連続的な 2 4 時間オピオイド療法を必要とする中等度から重度の疼痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

20

【 0 0 3 9 】

本開示は、疼痛が急性疼痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 4 0 】

本開示は、方法が短期使用（ 5 日以下）のためである、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

30

【 0 0 4 1 】

本開示は、疼痛が慢性内臓痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 4 2 】

本開示は、式 I a の化合物が腸溶コーティング剤形、遅延放出剤形、またはパルス放出剤形で提供される、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

【 0 0 4 3 】

本開示は、化合物が化合物 6 9 9 であり、疼痛が腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

40

【 0 0 4 4 】

本開示は、化合物が化合物 6 9 9 であり、疼痛が炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、方法 1 もしくは 1 . 1 ~ 3 4 、方法 2 もしくは 2 . 1 ~ 2 . 3 4 、使用 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 5 、組成物 1 もしくは 1 . 1 ~ 1 . 2 8 、または方法 3 のいずれかをさら

50

に提供する。

**【 0 0 4 5 】**

本開示は、化合物が化合物 699 であり、疼痛がクローン病に起因または関連する疼痛である、方法 1 もしくは 1.1~34、方法 2 もしくは 2.1~2.34、使用 1 もしくは 1.1~15、組成物 1 もしくは 1.1~1.28、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。

**【 0 0 4 6 】**

本開示は、化合物が、化合物の初期投与量を有する 1 つ以上の初期用量で投与され、次いで、化合物のより低い投与量を有する 1 つ以上の連続用量で投与される、方法 1 もしくは 1.1~34、方法 2 もしくは 2.1~2.34、使用 1 もしくは 1.1~15、組成物 1 もしくは 1.1~1.28、または方法 3 のいずれかをさらに提供する。いくつかの実施形態では、初期用量は、100 mg を 1 日 3 回 (TID) であり、低減用量は、50 mg TID であるか、または、初期用量は、25 mg TID であり、低減用量は、25 mg を 1 日 2 回 (BID) である。

10

**【 0 0 4 7 】**

本開示は、内臓痛が炎症性腸疾患に起因または関連しない、上記の方法、使用、または組成物のいずれかをさらに提供する。

**【 0 0 4 8 】**

本開示は、内臓痛がクローン病に起因または関連しない、上記の方法、使用、または組成物のいずれかをさらに提供する。

20

**【 0 0 4 9 】**

**化合物の調製**

化合物 A を含む式 Ia ~ Id の化合物の調製は、国際公開第 WO / 2011 / 025541 号として公開された国際特許出願第 PCT / US2010 / 002360 号に記載され、その全内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

**【 0 0 5 0 】**

無水の非溶媒和結晶形態を含む化合物 A の結晶形態の調製は、国際公開第 WO 2012 / 116276 号として公開された国際特許出願第 PCT / US2012 / 026506 号に記載され、その全内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

**【 0 0 5 1 】**

本開示のいくつかの実施形態は、以下の群から選択される 1 つ以上の化合物のあらゆる組み合わせのための方法、組成物、および使用を含み、化学名の直前の太字の化合物番号は、本開示の他の箇所で使用される。

30

**【 0 0 5 2 】**

化合物 1 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - プロビル) - アミド；化合物 2 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロビル) - アミド；化合物 3 : (2S, 5S) - 2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - シクロヘキシル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル；化合物 4 : (1aR, 5aR) - 2 - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド；化合物 5 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - トリフォルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 6 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジア

40

50

ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピロリジン - 3 - イルメチル ] - アミド ; 化合物 8 : 1 - { [ ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ; 化合物 9 : ( 4 - シクロヘキシルメチル - ピペラジン - 1 - イル ) - [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - メタノン ; 化合物 10 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 11 : 4 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - プチルエステル ; 化合物 12 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 13 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 14 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 15 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S , 4 R ) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 16 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 17 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - チアゾール - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 18 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 19 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 20 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 21 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( S ) - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - イル - メタノン ; 化合物 22 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 23 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - o - トリル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル )

10

20

30

40

50

- アミド；化合物 24：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - アミド；化合物 25：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロプロチル] - アミド；化合物 26：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミド；化合物 27：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - エチル] - アミド；化合物 28：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - プロピル] - アミド；化合物 29：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - カルバモイル - フェニル - メチル) - アミド；化合物 30：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド；化合物 31：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド；化合物 32：[(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - (5, 7 - ジヒドロ - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - メタノン；化合物 33：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - アミド；化合物 34：(S) - 3 - {[(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル；化合物 35：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - アミド；化合物 36：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - アゼチジン - 3 - イル] - アミド；化合物 37：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド；化合物 38：[(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - (4 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - メタノン；化合物 39：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - アミド；化合物 40：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 41：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H

10

20

30

40

50



ン酸 2 , 5 - ジメチル - ベンジルアミド ; 化合物 5 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 6 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 1 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 6 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2 , 3 - ジメチル - ベンジルアミド ; 化合物 6 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 4 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 6 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 6 7 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 6 8 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル ) - アミド ; 化合物 6 9 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 7 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 7 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル ] - アミド ; 化合物 7 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 7 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 7 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 7 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 7 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - 10  
20  
30  
40  
50 )

エチル) - アミド；化合物 77：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - エチル] - アミド；化合物 78：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミド；化合物 79：(1aR, 5aR) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルアミド；化合物 80：(1aR, 5aR) - 2 - フェニル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 81：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - アミド；化合物 82：(1aR, 5aR) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド；化合物 83：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - シクロブチル] - アミド；化合物 84：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミド；化合物 85：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - ブロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 86：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4 - ベンジル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド；化合物 87：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル) - アミド；化合物 88：(1aR, 5aR) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 89：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド；化合物 90：6 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル；化合物 91：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3R) - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - アミド；化合物 92：1 - { [(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - シクロブタンカルボン酸エチルエステル；化合物 93：(1aR, 5aR) - 2 - (6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 94：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 -

10

20

30

40

50

カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド；化合物95：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸ピラジン-2-イルアミド；化合物96：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((1R,2S)-2-ヒドロキシ-インダン-1-イル)-アミド；化合物97：(1aR,5aR)-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-フェニル-シクロプロピル)-アミド；化合物98：(1aR,5aR)-2-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1<sup>4</sup>-チオピラン-4-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物99：(1aR,5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド；化合物100：(1aR,5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[1-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-1-メチル-エチル]-アミド；化合物101：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-アミド；化合物103：(1aS,5aS)-2-(5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-アミド；化合物105：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド；化合物106：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((1S,2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-アミド；化合物107：(1aR,5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[(R)-2-ヒドロキシ-1-((S)-ヒドロキシメチル)-プロピル]-アミド；化合物108：4-(4-((1aR,5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニル)-アミノ)-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；化合物109：(1aR,5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(3,5-ジメトキシ-フェニル)-アミド；化合物110：(1aS,5aS)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物111：(1aR,5aR)-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物112  
10  
20  
30  
40  
50

: ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキシン - 8 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 113 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 , 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 114 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペント [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 115 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 116 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 117 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル ) - アミド ; 化合物 118 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 119 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 120 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( S ) - インダン - 1 - イルアミド ; 化合物 121 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピリミジン - 4 - イルアミド ; 化合物 122 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミド ; 化合物 123 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 124 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 125 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 126 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 127 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸シクロブチルアミド ; 化合物 128 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 129 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 130 :

10

20

30

40

50

130 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 ,  
 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
 ボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - ピロリジン - 3 - イル ]  
 - アミド ; 化合物 131 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペン  
 タレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 13  
 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 133 : ( 1 a R  
 , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒド  
 ロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 4 - ジフル  
 オロメトキシ - ベンジルアミド ; 化合物 134 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフル  
 オロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピペリジン - 1 - イル - シクロペ  
 ネチルメチル ) - アミド ; 化合物 135 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ  
 - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
 パ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - プチル ) - アミド  
 ; 化合物 136 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
 ソンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - シクロブチル ] - アミド  
 ; 化合物 137 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
 ソンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化  
 合物 138 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 ,  
 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
 カルボン酸 4 - メトキシ - ベンジルアミド ; 化合物 139 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 ,  
 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 -  
 ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸メチル - ピリジン - 2 - イル -  
 アミド ; 化合物 140 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) -  
 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタ  
 レン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 14  
 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオフェン  
 - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ  
 [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド ; 化合物 142 : ( 1 a R ,  
 5 a R ) - 2 - ( 1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 -  
 ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 143 : [ ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( ( R ) - 2 - ヒドロ  
 キシメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 144 : ( 40  
 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
 ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3  
 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 145 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2  
 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 ,  
 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ジメチルアミノ - テ  
 ラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 146 : ( 1 a R , 5 a R ) -  
 2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
 アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル )  
 - アミド ; 化合物 147 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - シアノ - ピラジン - 2 - イ  
 ル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] 50

ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 148 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - プチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 149 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - アミド ; 化合物 150 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 151 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 152 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 153 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - イル ] - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 154 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 155 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 156 : 4 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - t e r t - プチルエステル ; 化合物 157 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 158 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸キノリン - 3 - イルアミド ; 化合物 159 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 160 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 161 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 162 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 163 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 164 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 165 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペントレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - 50

タレン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ; 化合物 166 : ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H -  
 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2 - ジメチルアミノ -  
 ベンジルアミド ; 化合物 167 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェ  
 ニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合  
 物 168 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
 ルボン酸 ( 1 - m - トリル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 169 : ( 1 a S , 5 a  
 S ) - 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ -  
 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキ  
 シ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 170 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - イ  
 ソプロピル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ  
 [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化  
 合物 171 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 ,  
 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
 カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 3 - イル ] - アミド  
 ; 化合物 172 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a ,  
 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン -  
 4 - カルボン酸 ( 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 173 :  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
 トライドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( R )  
 - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 174 :  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テト  
 ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1  
 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 175 : [ ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H -  
 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( R ) - ヘキサヒドロ -  
 ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - イル - メタノン ; 化合物 176 : ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - メチル - ピリ  
 ジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 177 : 4 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4  
 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ  
 - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フルオロ - 安息香  
 酸 ; 化合物 178 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
 酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 179 : ( 1 a S ,  
 5 a S ) - 2 - ( 5 - フェニル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒ  
 ドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 180 : 2 - [ ( 1 a R , 5 a  
 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - 1 , 2 , 3 ,  
 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸メチルエステル ; 化合物 181 : ( 1  
 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 -  
 メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 182 : ( 1 a R  
 , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 ,  
 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロブ  
 ロピル ) - アミド ; 化合物 183 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フ  
 ェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - o - トリル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 1  
 8 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 1 8 5  
 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 1 8 6 : ( 1 a R , 5 a  
 R ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
 アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ; 化  
 合物 1 8 7 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
 ルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物  
 1 8 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 ,  
 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
 ボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 1 8 9 : ( 1 a  
 R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 1  
 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 1 9 0 : ( 1 a R , 5 a R )  
 ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - フルオロ - ピ  
 リジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 1 9 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジク  
 ロロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロ  
 プロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミ  
 ド ; 化合物 1 9 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a  
 , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン  
 - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合  
 物 1 9 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
 ルボン酸 ( オキサゾール - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 1 9 4 : ( 1 a R , 5 a R  
 ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メトキシ - ピ  
 リミジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 1 9 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ 1  
 - チオピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 1 9 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シ  
 アノ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロ  
 プロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) -  
 アミド ; 化合物 1 9 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - 1 a ,  
 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン  
 - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 1 9 8  
 : 2 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミ  
 ノ ] - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 1 9 9 : ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H -  
 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( 2 -  
 メトキシ - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - アミド ; 化合物 2 0 0 : ( 1 a R , 5 a  
 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 6 - メチ  
 ル - ピリジン - 2 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 2 0 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2  
 - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 6 - チオフェン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 10  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 2 0 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 2 0 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 2 0 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 2 0 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 2 0 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 2 0 7 : ( R ) - 3 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ; 化合物 2 0 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 2 0 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 2 1 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 2 1 1 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - メタノン ; 化合物 2 1 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 2 1 3 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 2 1 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロプロチル ) - アミド ; 化合物 2 1 5 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン ; 化合物 2 1 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 2 1 7 : 3 - { [ ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( R ) - ピリジン - 3 - イル - プロピオン酸 ; 化合物 2 1 8 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 10  
20  
30  
40  
50



a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - カルバモイル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 237 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジルアミド ; 化合物 238 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 239 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 240 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - シクロブチル ] - アミド ; 化合物 241 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - メタノン ; 化合物 242 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 243 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ] - アミド ; 化合物 244 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 245 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ジメチルアミノメチル - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 246 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - アミド ; 化合物 247 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 3 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 , 6 ] ナフチリジン - 6 - イル ) - メタノン ; 化合物 248 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ベンゾチアゾール - 2 - イルアミド ; 化合物 249 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 250 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 251 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 252 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド ; 化合物 253 : 4 - [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - 3 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 -

10

20

30

40

50

カルボン酸 (S) - tert - プチルエステル；化合物 254：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド；化合物 255：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチルシクロプロピル) - アミド；化合物 256：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - アゼチジン - 3 - イルメチル] - アミド；化合物 257：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド；化合物 258：(1aR, 5aR) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 259：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル) - アミド；化合物 260：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2、3 - ジメトキシベンジルアミド；化合物 261：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 262：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 3 - イル) - アミド；化合物 263：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシリ) - アミド；化合物 264：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 265：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2, 5 - ジフルオロ - ベンジルアミド；化合物 266：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 4 - ジメチルアミノ - ベンジルアミド；化合物 267：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((3R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル) - アミド；化合物 268：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (3 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - アミド；化合物 269：(1aR, 5aR) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 270：[(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - (1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - メタノン；化合物 271：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフ 10 20 30 40 50

ルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 272 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 274 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - エチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 275 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 3 - トリフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 - イル ) - メタノン ; 化合物 276 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 277 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 278 : 1 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル ; 化合物 279 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 6 ' - メチル - [ 3 , 3 ' ] ビピリジニル - 6 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 280 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 R ) - ( 1 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 281 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 282 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 283 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 284 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 285 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - チオモルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 286 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 287 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 288 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a 10  
20  
30  
40  
50

, 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミド ; 化合物 289 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル) - アミド ; 化合物 290 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ジメチルアミノ - 1 - オキソ - テトラヒドロ - 1 - 4 - チオフェン - 3 - イルメチル) - アミド ; 化合物 291 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - メチル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド ; 化合物 292 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 293 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシルメチル) - アミド ; 化合物 294 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - アミド ; 化合物 295 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミド ; 化合物 296 : ( R ) - 2 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - プチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 ; 化合物 297 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピラジン - 2 - イルアミド ; 化合物 298 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド ; 化合物 299 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - アミド ; 化合物 300 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル) - アミド ; 化合物 301 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - アミド ; 化合物 302 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピリダジン - 3 - イルアミド ; 化合物 303 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ピリジン - 2 - イル - チアゾール - 2 - イル) - アミド ; 化合物 304 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - アミド ; 化合物 305 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ア  
10  
20  
30  
40  
50

ミド；化合物 306：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1  
 a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - アミド；化合物 307：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミド；化合物 308：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミド；化合物 309：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 310：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジルアミド；化合物 311：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - モルホリン - 4 - イル - シクロペニルメチル) - アミド；化合物 312：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4 - ベンジル - モルホリン - 2 - イルメチル) - アミド；化合物 313：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチルメチル) - アミド；化合物 314：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 315：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (R) - インダン - 1 - イルアミド；化合物 316：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド；化合物 317：(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル) - アミド；化合物 318：(1aR, 5aR) - 2 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド；化合物 319：(1aR, 5aR) - 2 - (6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 320：[(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン；化合物 321：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 322：(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミド；化合物 323：(1aR, 5aR) - 2 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 10  
 20  
 30  
 40  
 50

2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 324 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 325 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - tert - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 326 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 327 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - [ 4 - ( 3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - メタノン ; 化合物 328 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 329 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 330 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 331 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 332 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 333 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 334 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド ; 化合物 335 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 336 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 337 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 338 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 339 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 340 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 341 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 10  
20  
30  
40  
50

6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3  
- ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 -  
ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 342 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - [ 1 - ( 4 - フ  
ルオロ - フェニル ) - 1 - メチル - エチル ] - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
- 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 -  
ピリジン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 343 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2  
, 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 3 - ジメチルアミノ - ベンジルア  
ミド ; 化合物 344 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1  
a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレ  
ン - 4 - カルボン酸 ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合  
物 345 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
ルボン酸 ( 1 - o - トリル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 346 : ( 1 a S , 5 a  
S ) - 2 - フェニル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シク  
ロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチ  
ル ) - アミド ; 化合物 347 : ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - プチル - 1 a , 2  
, 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4  
- イル ) - [ 4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - メタノン ; 化合  
物 348 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
ルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル ) - ピペリジン - 3 - イ  
ル ] - アミド ; 化合物 349 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニ  
ル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル  
) - アミド ; 化合物 350 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル  
) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
ンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチ  
ル ) - アミド ; 化合物 351 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イ  
ル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;  
化合物 352 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
トラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1  
- メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 353 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2  
- ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 ,  
3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - ピリジン -  
2 - イル ) - アミド ; 化合物 354 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ -  
フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ  
[ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - メチル - キノリン - 4 - イル ) - アミド ; 化合  
物 355 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
ルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 356 : ( 1 a S  
, 5 a S ) - 2 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 ,  
5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
ボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 357 : ( 1 a  
R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3  
, 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル ) - ピロリジン - 3 - イルメチル ] - アミド ; 化合  
物 358 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ

10

20

30

40

50

ルボン酸ベンゾオキサゾール - 2 - イルアミド；化合物 359 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロプロピル ) - アミド；化合物 360 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド；化合物 361 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル ) - アミド；化合物 362 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド；化合物 363 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド；化合物 364 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド；化合物 365 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド；化合物 366 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミド；化合物 367 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル ) - 2 - メチル - プロピル ] - アミド；化合物 368 : ( 3 b S , 4 a R , 5 R ) - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b - イソプロピル - 5 - メチル - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル ) - アミド；化合物 369 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - ピペリジン - 2 - イルメチル ) - アミド；化合物 370 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミド；化合物 371 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド；化合物 372 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) - アミド；化合物 373 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド；化合物 374 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド；化合物 375 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - ブチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S , 5 S ) - 6 , 6 - ジメチル - ビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプト - 2 - イルメチル ) - アミド；化合物 376 : ( 1 a R , 5

a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - アミド ; 化合物 377 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 378 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 379 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 380 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - メタノン ; 化合物 381 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - モルホリン - 4 - イル - メタノン ; 化合物 382 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 383 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 384 : ( S ) - 3 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル ; 化合物 385 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 386 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 387 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 388 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸モルホリン - 4 - イルアミド ; 化合物 389 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 390 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル ) - アミド ; 化合物 391 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 392 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピリジン - 4 - イルアミド ; 化合物 393 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 -

10

20

30

40

50

ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 394 : (S) - 3 - { [(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオン酸 ; 化合物 395 : (1aR, 5aR) - 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロプロビル] - アミド ; 化合物 396 : (1aS, 5aS) - 2 - (5 - プロビル - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 397 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 3 - メトキシ - ベンジルアミド ; 化合物 398 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 399 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 400 : (1aR, 5aR) - 2 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル) - 1A、2, 5, 5a テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド ; 化合物 401 : (1aR, 5aR) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 402 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - エチル - プロビル) - アミド ; 化合物 403 : 6 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ピリジン - 2 - カルボン酸 ; 化合物 404 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - シアノ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 405 : [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ; 化合物 406 : (1aS, 5aS) - 2 - (5 - m - トリル - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 407 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド ; 化合物 408 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド ; 化合物 409 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 410 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ; 化合物 411 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 412 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸シクロベンチルアミド ; 化合物 413 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( モルホリン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 414 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ヒドロキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 415 : 3 - ( { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル ; 化合物 416 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ジメチルアミノ - 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 417 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 418 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - シクロブチル ] - アミド ; 化合物 419 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 3 - ヒドロキシ - ベンジルアミド ; 化合物 420 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 421 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ] - アミド ; 化合物 422 : 2 - ( { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - モルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - プチルエステル ; 化合物 423 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 424 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - *tert* - プチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 425 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 426 : ( R ) - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 427 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - シクロプロピル ] - アミド ; 化合物 428 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 10  
20  
30  
40  
50

化合物 429 : (R) - 3 - { [ (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル ; 化合物 430 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - o - トリル - エチル) - アミド ; 化合物 431 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシメチル - 1 - イソブチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド ; 化合物 432 : (1aR, 5aR) - 2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 433 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - メトキシ - エチル) - アゼチジン - 3 - イル] - アミド ; 化合物 434 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド ; 化合物 435 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ; 化合物 436 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イルメチル) - アミド ; 化合物 437 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - アミド ; 化合物 438 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド ; 化合物 439 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1, 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ; 化合物 440 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル) - アミド ; 化合物 441 : (1aR, 5aR) - 2 - (5 - イソプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 442 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 443 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル) - アミド ; 化合物 444 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - (3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド ; 化合物 445 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - アミド ; 化合物 446 : (1a

10

20

30

40

50

R, 5aR) - 2 - (5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 447: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド; 化合物 448: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミド; 化合物 449: (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド; 化合物 450: (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 3 - イル - シクロプロピル) - アミド; 化合物 451: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - プロピル - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 452: [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - (3 - ピリジン - 4 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン; 化合物 453: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド; 化合物 454: [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル] - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン; 化合物 455: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド; 化合物 456: (1aS, 5aS) - 2 - [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 457: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (9 - メチル - 9 - アザ - ビシクロ [3.3.1] ノン - 1 - イル) - アミド; 化合物 458: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル) - アミド; 化合物 459: (1aR, 5aR) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド; 化合物 460: (1aR, 5aR) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド; 化合物 461: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 4 - ヒドロキシ - ベンジルアミド; 化合物 462: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - アミド; 化合物 463: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジア

10

20

30

40

50

ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 4  
 6 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 ,  
 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
 ボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 4 6 5 : ( 1 a R ,  
 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ  
 - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル  
 - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 4 6 6 : ( 1 a R , 5 a R ) -  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2  
 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ピリジン  
 - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 6 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 2  
 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 4 6  
 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 6 9  
 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] -  
 ( 3 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 4 7 0 : ( 1 a  
 R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R  
 , 2 R ) - 2 - アミノ - シクロヘキシル ) - アミド ; 化合物 4 7 1 : ( 1 a S , 5 a S )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H -  
 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 - ピリジ  
 ン - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 7 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン -  
 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル ) - アミド  
 ; 化合物 4 7 3 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - シクロペンチル - ピリジン - 2 - イル  
 ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
 んタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化  
 合物 4 7 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 ,  
 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
 カルボン酸ピリミジン - 2 - イルアミド ; 化合物 4 7 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2  
 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
 アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イ  
 ル ) - アミド ; 化合物 4 7 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - o - トリル - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 7 7 : ( 1 a R  
 , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1  
 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 7 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イ  
 ル ) - 1 - メチル - エチル ] - アミド ; 化合物 4 7 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 ,  
 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ  
 - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メタンスルホニル - 2 - メチ  
 ル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 4 8 0 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4  
 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ  
 - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチ  
 ル - エチル ) - アミド ; 化合物 4 8 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 3 - メチル - ピリジ  
 ン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

ロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル )  
 - アミド ; 化合物 482 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペン  
 タレン - 4 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - ベンジルアミド ; 化合物 483 : ( 1 a R , 5  
 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ -  
 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - ブロモ -  
 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 484 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 -  
 ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3  
 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - メトキシ - ピリジン -  
 3 - イル ) - アミド ; 化合物 485 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ -  
 フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ  
 [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロブチル ] -  
 アミド ; 化合物 486 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) -  
 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタ  
 レン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( ピリジン - 2 - スルホニル ) - エチル ] - アミド ; 化合物  
 487 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イ  
 ル ] - ( 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 1 - イル ) -  
 メタノン ; 化合物 488 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペン  
 タレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物  
 489 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 ,  
 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
 ボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピルメチル ) - アミド ; 化合物 490 : ( 1  
 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル )  
 - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタ  
 レン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物  
 491 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
 ルボン酸 ( 1 , 1 - ジメチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 4  
 92 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル ) - アミド ; 化合  
 物 493 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5  
 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カ  
 ルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 494 : 1 -  
 { [ ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニ  
 ル ] - アミノ } - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ; 化合物 495 : ( 1 a R ,  
 5 a R ) - 2 - ( 6 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
 トライドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 40  
 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 496 : ( 1 a R , 5 a R )  
 - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
 - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ベンジルアミド ; 化  
 合物 497 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 ,  
 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
 カルボン酸 ( 3 , 5 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 498 : ( 1 a  
 R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - フ  
 ルオロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 499 : ( 1 a R , 5 a R )  
 50

) - 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 5 0 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 5 0 1 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 5 0 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - エチル ] - アミド ; 化合物 5 0 3 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 5 0 4 : 1 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - シクロブタンカルボン酸エチルエステル ; 化合物 5 0 5 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 5 0 6 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 5 0 7 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 5 0 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 5 0 9 : 3 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - メチル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ; 化合物 5 1 0 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 5 1 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 5 1 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 5 1 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( キノリン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 5 1 4 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ビリミジン - 4 - イルアミド ; 化合物 5 1 5 : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [ 3 , 4 ] シクロペンタ [ 1 , 2 - c ] ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 5 1 6 : 1 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 10 20 30 40 50

1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ; 化合物 517 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t  
 e r t - プチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
 パ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1  
 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル ) - 1 - メチル - エチル ] - アミド ; 化合物 5  
 18 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸ピリジン - 2 - イルアミド ; 化合物 519 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジ  
 フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチ  
 ル ) - アミド ; 化合物 520 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニ  
 ル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロプロチル ) - アミド ; 化  
 合物 521 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピリジン - 2  
 - イル ] - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミ  
 ド ; 化合物 522 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - t e r t - プチル - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( R ) - インダン - 1 - イルアミド ; 化合物 523 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4  
 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ  
 - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフ  
 ルオロ - プロピル ) - ピペリジン - 3 - イル ] - アミド ; 化合物 524 : ( 1 a R , 5 a  
 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン  
 - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 525 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 -  
 ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 ,  
 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ;  
 化合物 526 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1  
<sup>6</sup> -  
 チオフェン - 3 - イル ) - 1 A , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エ  
 チル ) - アミド ; 化合物 527 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 a ,  
 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン -  
 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 528 : ( 1 a  
 R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 6 - メ  
 チル - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 529 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 ,  
 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジア  
 ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメ  
 チル ) - アミド ; 化合物 530 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェ  
 ニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - シクロプロピル ] -  
 アミド ; 化合物 531 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - ピリジン - 2  
 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミ  
 ド ; 化合物 532 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a  
 , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン  
 - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル ) - ピロリジン  
 - 3 - イル ] - アミド ; 化合物 533 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオ  
 ロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
 パ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - [ 4 - ( 4 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン；化合物 534 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロプロピル] - アミド；化合物 535 : (1aS, 5aS) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 536 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 3 - ジフルオロメトキシ - ベンジルアミド；化合物 537 : (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド；化合物 538 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [1 - ((R) - 2 - (S) - メチル - 5 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - シクロペンチル] - アミド；化合物 539 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - メチル - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド；化合物 540 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド；化合物 541 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 2 - メトキシ - ベンジルアミド；化合物 542 : 2 - { [(1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - 1aR, 5aR) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - モルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル；化合物 543 : (1aR, 5aR) - 2 - (6 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；化合物 544 : (1aR, 5aR) - 2 - *tert* - ブチル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド；化合物 545 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド；化合物 546 : (1aS, 5aS) - 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド；化合物 547 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - アミド；化合物 548 : 2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピオン酸；化合物 549 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - アミド；化合物 550 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - モルホリン - 4 - イルメチル - シクロペンチル) - アミド；化合物 551 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジア

ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 3 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 552 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 553 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ] - ( 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル ) - メタノン ; 化合物 554 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - p - トリル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 555 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 3 - イル ] - アミド ; 化合物 556 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 557 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド ; 化合物 558 : [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - アミド ; 化合物 559 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 560 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 561 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミド ; 化合物 562 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 563 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 564 : 3 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ; 化合物 565 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 566 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イルメチル ) - アミド ; 化合物 567 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - ヘキサヒドロ - 1 - チオピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 568 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチ 10  
20  
30  
40  
50

ル - エチル) - アミド; 化合物 569: ((1aR, 5aR) - 2 - tert - プチル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - イル) - (2 - フェニル - モルホリン - 4 - イル) - メタノン; 化合物 570: (S) - 2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル 1) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル; 化合物 571: (1aS, 5aS) - 2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル) - アミド; 化合物 572: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - アミド; 化合物 573: (1aR, 5aR) - 2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 574: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド; 化合物 575: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド; 化合物 576: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [5 - ((S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド; 化合物 577: (1aS, 5aS) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) - アミド; 化合物 578: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (4, 6 - ジメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミド; 化合物 579: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド; 化合物 580: (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド; 化合物 581: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - シクロブチル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 582: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 583: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - トリフルオロメチル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 584: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - トリフルオロメチル - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸ジメチルアミド; 化合物 585: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 586: (1aR, 5aR) - 2 - (5 - シクロプロピルメチル - ピ

10

20

30

40

50

ラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 587 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 588 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 589 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 590 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 591 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 592 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 593 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 594 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 595 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 596 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ペンタフルオロエチル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 597 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ヘプタフルオロプロピル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 598 : 4 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 1 - メチル - ビペリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ; 化合物 599 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ビペリジン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 600 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 601 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 602 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 603 : ( 1 a S , 5 a S )

10

20

30

40

50

) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 604 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロヘキシル ) - アミド ; 化合物 605 : 1 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル ; 化合物 606 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 607 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 608 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 609 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル ) - アミド ; 化合物 610 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 611 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 612 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 613 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド ; 化合物 614 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 615 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド ; 化合物 616 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 - チオフェン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 617 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 618 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - シアノ - シクロヘキシル ) - アミド ; 化合物 619 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - シクロヘキシル ) - アミド ; 化合物 620 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ

10

20

30

40

50

ロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 6 2 1 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 2 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 2 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( シアノ - ジメチル - メチル ) - アミド ; 化合物 6 2 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 6 2 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( シアノ - ジメチル - メチル ) - アミド ; 化合物 6 2 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N' - メチルカルバモイル - N' - フェニルヒドラジド ; 化合物 6 2 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( シアノ - ジメチル - メチル ) - アミド ; 化合物 6 2 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - カルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 6 2 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 6 3 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 6 3 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N' - t e r t - プチルヒドラジド ; 化合物 6 3 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 6 3 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 6 3 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 6 3 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 6 3 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - プチルアミド ; 化合物 6 3 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( シアノ - ジメチル - メチル ) - アミド ; 化合物 6 3 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 - シクロプロピル - エチル ) - アミド

10

20

30

40

50

；化合物 639：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸N-シクロブチル-ヒドラジド；化合物 640：(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド；化合物 641：(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物 642：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物 643：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸N'-メチルスルホニル-N'-tert-ブチル-ヒドラジド；化合物 644：(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物 645：(1aR, 5aR)-2-(4-プロモ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1, 1-ジメチル-プロブ-2-イニル)-アミド；化合物 646：リン酸モノ-(2-{[(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)エステル；化合物 647：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸N'-メチルカルバモイル-N'-tert-ブチル-ヒドラジド；化合物 648：(1aR, 5aR)-2-(4-プロモ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ピリジン-4-イル-シクロブチル)-アミド；化合物 649：(1aR, 5aR)-2-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物 650：(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-カルバモイル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物 651：(1aR, 5aR)-2-(4-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物 652：(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(4-シアノ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミド；化合物 653：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸N'-シクロブチル-N'-メチルカルバモイルヒドラジド；化合物 654：(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-4-メチル-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；化合物 655：(1aR, 5aR)-2-(4-プロモ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物 656：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレ  
10  
20  
30  
40  
50

ン - 4 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド ; 化合物 657 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル) - アミド ; 化合物 658 : (1aR, 5aR) - 2 - (5 - クロロ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 659 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ; 化合物 660 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルアミド ; 化合物 661 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド ; 化合物 662 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 663 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 664 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸N' - シクロブチル - ヒドラジド ; 化合物 665 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - シアノ - シクロペンチル) - アミド ; 化合物 666 : (1aR, 5aR) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (シアノ - ジメチル - メチル) - アミド ; 化合物 667 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2, 2 - ジメチル - 1 - ((S) - メチルカルバモイル) - プロピル] - アミド ; 化合物 668 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ; 化合物 669 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルアミド ; 化合物 670 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド ; 化合物 671 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロプロピル - エチル) - アミド ; 化合物 672 : (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸N' - フェニル - ヒドラジド ; 化合物 673 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルアミド ; 化合物 674 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ; 化合物 675 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 -

イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 676 : 1 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - シクロブタンカルボン酸エチルエステル ; 化合物 677 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( シアノ - ジメチル - メチル ) - アミド ; 化合物 678 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 679 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 680 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 681 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド ; 化合物 682 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - メチル - 1 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 683 : リン酸モノ - { ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ブチル } エステル ; 化合物 684 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 685 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 686 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 687 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ; 化合物 688 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 689 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 690 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 691 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 692 : ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - イル ) - メタノン ; 化合物 693 : ( 1 a R , 2 S , 5 a R ) -

10

20

30

40

50

2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 694 : ( 1 a R , 2 R , 5 a R ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 695 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 696 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 697 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 698 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 699 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 700 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 701 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 702 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 4 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 703 : リン酸モノ - ( ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチル ) エステル ; 化合物 704 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 705 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - メチルカルバモイル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 706 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - メチルカルバモイル - エチル ) - アミド ; 化合物 707 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 708 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチルカルバモイル - シクロペント - 3 - エニル ) - アミド ; 化合物 709 : { [ ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピリジン - 2 - イル - 酢酸メチルエステル ; 化合物 71

10

20

30

40

50

0 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( メチルカルバモイル - ピリジン - 2 - イル - メチル ) - アミド ; 化合物 7 1 1 : {  
 [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ピリジン - 2 - イル - 酢酸メチルエステル ; 化合物 7 1 2 : ( 1 a S ,  
 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) -  
 2 , 2 - ジメチル - 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 1  
 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( メチルカルバモイル - ピリジン - 2 - イル - メチル ) - アミド ; 化合物 7 1 4 : ( 1  
 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
 ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 -  
 メチルカルバモイル - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 7 1 5 : ( 1 a R , 5 a R )  
 ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( ( S ) -  
 t e r t - ブチルカルバモイル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 7 1  
 6 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5  
 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
 ン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 7 1 7 : ( 1 a S ,  
 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒド  
 ロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチ  
 ル - 1 - フェニル - エチル ) - アミド ; 化合物 7 1 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 -  
 オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
 アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - 1 - フェニル -  
 エチル ) - アミド ; 化合物 7 1 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2  
 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ]  
 ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( ピリジン - 2 - イ  
 ルカルバモイル ) - プロピル ] - アミド ; 化合物 7 2 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4  
 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 -  
 ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 -  
 ( ピリジン - 2 - イルカルバモイル ) - シクロブチル ] - アミド ; 化合物 7 2 1 : ( 1 a  
 R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
 ラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 -  
 メチルカルバモイル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 7 2 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2  
 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2  
 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - メチルカルバ  
 モイル - フェニル - メチル ) - アミド ; 化合物 7 2 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 -  
 オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
 アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸ピロリジン - 1 - イルアミド ; 化  
 合物 7 2 4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2  
 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4  
 - カルボン酸ピペリジン - 1 - イルアミド ; 化合物 7 2 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 -  
 オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3  
 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 6 - ジメチル - ピペリ  
 ジン - 1 - イル ) - アミド ; 化合物 7 2 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピ  
 ラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シ  
 クロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - シクロプロピルカルバモイル  
 - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 2 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 10  
 20  
 30  
 40  
 50

4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3  
- ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 2 , 2 - ジメチル  
- 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - プロピル ] - アミド ; 化合  
物 728 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 ,  
5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
カルボン酸 ( ( S ) - 1 - エチルカルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド  
; 化合物 729 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a  
, 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン  
- 4 - カルボン酸 N ' - t e r t - ブチル - N ' - メチル - ヒドラジド ; 化合物 730 : ( 10  
1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テ  
トラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t  
e r t - ブチル - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;  
化合物 731 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a ,  
2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン -  
4 - カルボン酸 t e r t - ブチル - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロ  
ピル ) - アミド ; 化合物 732 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a ,  
2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン -  
4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 20  
733 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 ,  
5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 -  
カルボン酸 ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 73  
4 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ  
- 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジ  
ン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 735 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2  
, 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 -  
( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 736 : ( 1 a R , 5  
a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジ  
アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - メチルスルホニル - N ' -  
シクロブチル - ヒドラジド ; 化合物 737 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イ  
ル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
ンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - メチルスルホニル - N ' - フェニルヒドラジド ; 化合物 7  
38 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒド  
ロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸シクロペ  
ンチルアミド ; 化合物 739 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル  
) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペ  
ンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシ - エチル ) -  
アミド ; 化合物 740 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 ,  
5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カル  
ボン酸 ( ( R ) - 1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル ) - アミド ; 化合物 741 : ( 1 a R  
, 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 ,  
3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒ  
ドロキシ - シクロペンチル ) - アミド ; 化合物 742 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 ,  
4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジア  
ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - テ  
トラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル ) - アミド ; 化合物 743 : ( 1 a S , 5 a S )  
- 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H  
- 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ピリジン - 2 - イ  
ル - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - アミド ; 化合物 7  
44 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 50

5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 4 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 4 6 : ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸メチルエステル ; 化合物 7 4 7 : ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ; 化合物 7 4 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( ヒドロキシ - メチル - カルバモイル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 7 4 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 0 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ジメチルカルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 1 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 7 5 2 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 7 5 3 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 4 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - シクロブチル ] - アミド ; 化合物 7 5 5 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - メトキシカルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 6 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ( メトキシ - メチル - カルバモイル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 7 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ( メトキシ - メチル - カルバモイル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 8 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ; 化合物 7 5 9 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 7 6 0 : ( S ) - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 , 10  
20  
30  
40  
50

3 - ジメチル - 酪酸 ; 化合物 761 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル ) - アミド ; 化合物 762 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - t e r t - プトキシカルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 763 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 764 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 765 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 766 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ; 化合物 767 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ; 化合物 768 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 769 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 770 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( ( R ) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 771 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 772 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 773 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 774 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 775 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 776 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 777 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボ  
10  
20  
30  
40  
50

ン酸((S)-1-ヒドロキシカルバモイル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物778：(1aR,5aR)-2-((R)-3-メチル-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物779：(1aR,5aR)-2-((S)-3-メチル-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオフェン-3-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物780：(1aR,5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物781：(1aR,5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-シクロブチル)-アミド；化合物782：(1aR,5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物783：(1aR,5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-シクロブチル)-アミド；化合物784：(1aR,5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ピリジン-2-イル-シクロブチル)-アミド；化合物785：(1aR,5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((1S,2S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-ブチル)-アミド；化合物786：(1aR,5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物787：(1aR,5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2,2-ジメチル-1-メチルカルバモイル-プロピル)-アミド；化合物788：(1aR,5aR)-2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物789：(1aR,5aR)-2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物790：(1aR,5aR)-2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物791：(1aR,5aR)-2-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物792：(1aR,5aR)-2-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物793：(1aR,5aR)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4

10

20

30

40

50



-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物810：(1aR, 5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2, 2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物811：(1aR, 5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2, 2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物812：(1aR, 5aR)-2-ピリジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2, 2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物813：(1aR, 5aR)-2-ピリジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物814：(1aR, 5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-エチルカルバモイル)-2, 2-ジメチル-プロピル]-アミド；化合物815：(1aR, 5aR)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロブチル]-アミド；化合物816：(1aR, 5aR)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロブチル]-アミド；化合物817：(1aS, 5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロブチル]-アミド；化合物818：(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-(2-ヒドロキシ-エチルカルバモイル)-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物819：(1aR, 5aR)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1, 1-ビス-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド；化合物820：(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-アミド；化合物821：(1aR, 5aR)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-メチル-シクロブチル)-アミド；化合物822：(1aR, 5aR)-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；化合物823：(1aR, 5aR)-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-2, 2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド；化合物824：(1aR, 5aR)-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；化合物825：(1aR, 5aR)-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル)-アミド；化合物826：(1aR, 5aR)-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジ  
10  
20  
30  
40  
50

アザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 827 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 828 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 829 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フェニル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 830 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシカルバモイル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 831 : ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ ( ( 1aR , 5aR ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 酪酸 ; 化合物 832 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 1 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 833 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 834 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 4 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 835 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - アミド ; 化合物 836 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 1 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 837 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] - アミド ; 化合物 838 : ( 1aR , 5aR ) - ( ( S ) - 2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 ) 2 - { [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピルエステル ; 化合物 839 : ( 1aR , 5aR ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 3 - メチル - 2 - { [ 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチルエステル ; 化合物 840 : ( 1aR , 5aR ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 2 - { [ ( R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピルエステル ; 化合物 841 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 842 : ( 1aR , 5aR ) - ペンタン二酸モノ - ( 2 - { [ ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 -

10

20

30

40

50

ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - メチル - プロピル ) エステル ; 化合物 843 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 844 : ( 1aR , 5aR ) - ペンタン二酸モノ - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - { [ ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチル ) エステル ; 化合物 845 : ( 1aS , 5aS ) - ペンタン二酸モノ - ( ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチル ) エステル ; 化合物 846 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 847 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 848 : ( 1aS , 5aS ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチルエステル ; 化合物 849 : ( 1aR , 5aR ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 2 - { [ ( 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチルエステル ; 化合物 850 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 851 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 852 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ; 化合物 853 : 3 - フルオロ - 2 - { [ ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル ; 化合物 854 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 855 : 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - { [ ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - トリフルオロメチル - 酪酸エチルエステル ; 化合物 856 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 857 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1a , 2 , 5 , 5a - テトラヒドロ - 1H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 858 : ( 1aR , 5aR ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) 10  
20  
30  
40  
50

- 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 859 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 860 : ( S ) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プチルエステル ; 化合物 861 : 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 酪酸メチルエステル ; 化合物 862 : 3 - フルオロ - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル ; 化合物 863 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 864 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 865 : 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 866 : 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 867 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 868 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 869 : 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 870 : 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオン酸 ; 化合物 871 : 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 872 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 873 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 874 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - トリフルオロ - 10  
20  
30  
40  
50

メチル - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 875 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 876 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ビス - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 877 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - シアノ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 878 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 879 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - プチル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 880 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 881 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - ヨード - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 882 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - ヨード - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 883 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 884 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ; 化合物 885 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 886 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 887 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸メチルエステル ; 化合物 889 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 890 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N' - 10  
20  
30  
40  
50

t e r t - ブチル - ヒドラジド ; 化合物 891 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 892 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 893 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 894 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ; 化合物 895 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 896 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 897 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 898 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - t e r t - ブチルカルバモイル - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド ; 化合物 899 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 900 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 901 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 902 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ; 化合物 903 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル ) - ヒドラジド ; 化合物 904 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 905 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N ' - ( 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオフェン - 3 - イル ) - ヒドラジド ; 化合物 906 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 907 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] 10  
20  
30  
40  
50

ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド; 化合物 908 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド; 化合物 909 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド; 化合物 910 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド; 化合物 911 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド; 化合物 912 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド; 化合物 913 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド; 化合物 914 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル) - アミド; 化合物 915 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド; 化合物 916 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド; 化合物 917 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド; 化合物 918 : (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 919 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド; 化合物 920 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド; 化合物 921 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド; 化合物 922 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボン酸 (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - アミド; 化合物 923 : (1aS, 5aS) - 3, 3 - ジメチル - 2 - {[(S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペントレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸; 化合物 924 : (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5 10  
20  
30  
40  
50

, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - フルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 925 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 , 1 - ビス - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ; 化合物 926 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ; 化合物 927 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ; 化合物 928 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - アミド ; 化合物 929 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 3 - トリフルオロメチル - オキセタン - 3 - イル ) - アミド ; 化合物 930 : ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ; および化合物 931 : ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド。

加えて、本開示の化学属および個々の化合物、例えば、そのジアステレオ異性体および鏡像異性体を含む上記のリストに見られる化合物は、その薬学的に許容される全ての塩、溶媒和物、および特に水和物を包含する。

本開示の式 I a の化合物は、当業者によって使用される関連公開文献手順に従って調製され得る。これらの反応のための例示的な試薬および手順、ならびに多数の化合物の調製からの特定の手順は、国際公開第 WO 2011 / 025541 号に見られ得る。保護および脱保護は、当該技術分野で一般に知られる手順によって実施され得る（例えば、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999 [Wiley] を参照されたい）。

本発明（複数可）は、本明細書で開示される各化合物および一般式の各ジアステレオ異性体、各鏡像異性体、およびそれらの混合物を、あたかもそれらが各々個別に各キラル炭素の特定の立体化学表記で開示されたかのように包含することが理解される。（キラル H PLC、ジアステレオ異性体混合物の再結晶などによる）個々の異性体の分離、または個々の異性体の（エナンチオマー選択的合成などによる）選択的合成は、当業者に周知である様々な方法の適用によって達成される。

### 【 0053 】

予防および/または治療の適応および方法：

内臓痛

カンナビノイドの鎮痛特性は、長年にわたって認識してきた。例えば、動物実験は、CB<sub>1</sub> / CB<sub>2</sub>アゴニスト、アンダミド、THC、CP55,940、およびWIN 55212-2 が、化学的、機械的、および熱疼痛刺激からの急性および慢性疼痛に対して有効であることを実証している (Walker and Huang (2002) Pharmacol. Ther. 95: 127 - 135 でレビューされる。Pacher, Peter. (2006) Pharmacol. Rev. 58 (3): 389 - 462 でレビューされる)。ヒトでは、CB<sub>1</sub> / CB<sub>2</sub>アゴニストHU-210の局所投与は、カプサイシン誘発痛覚過敏および異痛症を軽減し (Rukwied, R. et al. (2003) Pain 102: 283 - 288)、CB<sub>1</sub> / CB<sub>2</sub>アゴニストTHCおよびカンナビ

10

20

30

40

50

ジオール（ナビキシモルス、商標 Sativex（登録商標））の同時投与は、がん関連疼痛（GW Pharmaceuticals プレスリリース 2005年1月19日、2007年6月19日）、ならびに多発性硬化症関連疼痛および痙攣（GW Pharmaceuticals プレスリリース 2005年9月27日、2009年3月11日）の緩和を提供する。

#### 【0054】

これらの鎮痛効果の媒介におけるCB<sub>1</sub>の役割は、文書で十分に立証されている（Manzanares, J. et al. (2006) Current Neuropharmacology 4: 239 - 57でレビューされる。Pacher, P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58 (3): 389 - 462でレビューされる）。例えば、末梢または中枢CB<sub>1</sub>の遮断は、痛覚過敏につながる一方で（Richardson, J. D. et al. (1997) Eur. J. Pharmacol. 345: 145 - 153、Calignano, A. et al. (1998) Nature 394: 277 - 281）、CB<sub>1</sub>アゴニスト、アラキドニル-2-クロロエチルアミドの外因性投与によるCB<sub>1</sub>活性化は、疼痛を軽減する（Furuse, S. et al. (2009) Anesthesiology 111 (1): 173 - 86）。

#### 【0055】

文書であまり十分に立証されていないが、CB<sub>2</sub>はまた、カンナビノイドの鎮痛効果を媒介する役割も果たす（Guindon and Hohmann (2008) Br. J. Pharmacol. 153: 319 - 334でレビューされる）。例えば、CB<sub>2</sub>選択的アゴニストAM1241の全身送達は、げっ歯類の炎症性疼痛のカラギーナン、カブサイシン、およびホルマリンモデルにおいて誘発される痛覚過敏を抑制する（Guindon and Hohmann (2008) Br. J. Pharmacol. 153: 319 - 334でレビューされる）。AM1241の局所（皮下）または全身投与はまた、CB<sub>2</sub>選択的アンタゴニストAM630での治療によって阻害される効果である（Ibrahim, M. M. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. 102 (8): 3093 - 8）、神経障害性疼痛の慢性絞扼損傷モデルにおける脊髄神経の結紮後のラットにおける触覚および熱過敏症も回復させる（Malan, T. P. et al. (2001) Pain 93: 239 - 245、Ibrahim, M. M. et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. 100 (18): 10529 - 10533）。全身投与されたCB<sub>2</sub>選択的アゴニストGW405833は、脊髄神経の結紮後のラットにおける機械的刺激に対する過敏症を大幅に回復させる（Hu, B. et al. (2009) Pain 143: 206 - 212）。したがって、CB<sub>2</sub>選択的アゴニストは、急性、炎症性、および神経障害性疼痛、ならびに痛覚過敏の実験モデルにおいて疼痛を軽減することも実証されている。

#### 【0056】

したがって、CB<sub>2</sub>特異的アゴニストおよび/またはCB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>アゴニストは、急性侵害受容および炎症性痛覚過敏、ならびに神経障害性疼痛によって生じる異痛症および痛覚過敏の治療および/または予防に使用される。例えば、これらのアゴニストは、自己免疫状態に起因する疼痛；アレルギー反応；骨および関節痛；筋肉痛；歯痛；腎炎症候群；強皮症；甲状腺炎；片頭痛および他の頭痛の疼痛；糖尿病性神経障害に関連する疼痛；線維筋痛症、HIV関連神経障害、坐骨神経痛、および神経痛；がん由来の疼痛；ならびに疾病的治療のための治療薬の副作用として生じる疼痛を治療するための鎮痛剤として有用である。

#### 【0057】

さらに、カンナビノイドは、中枢神経系、脊髄、および末梢感覚神経への影響を伴う複雑な機構によって、それらの抗侵害受容作用を発揮するが（Pacher, P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58 (3): 389 - 462でレビューされる）、末梢神経系に局在する侵害受容ニューロンのみにおいてCB<sub>1</sub>が欠乏しているマウスにおける炎症性および神経障害性疼痛のモデルの分析は、侵害受容器の末梢端上で

10

20

30

40

50

発現したCB<sub>1</sub>型受容体のカンナビノイド誘発鎮痛への寄与が最重要であることを実証している(Agarwal, N. et al. 2007) Nat. Neurosci. 10(7): 870-879)。したがって、血液脳関門を横断することができないCB<sub>1</sub>のアゴニストは、それでもなお急性疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、および痛覚過敏の治療および/または予防に使用される。

#### 【0058】

炎症性腸疾患(IBD)におけるカンナビノイド系は、調節不全であり、エンドカンナビノイドを分解する酵素(例えば、脂肪酸アミド加水分解酵素-FAAH)は、活動性炎症性クローン病で増加する。エンドカンナビノイドを合成する酵素(例えば、N-アシル-ホスファチジルエタノールアミン特異的ホスホリバーゼ-NAPE-PLD)は、活動性炎症性クローン病では減少し、一部のエンドカンナビノイドは、活動性炎症性腸疾患で減少する。

10

#### 【0059】

CB<sub>2</sub>受容体は、ヒトおよびげっ歯類の両方における標的組織胃腸(GI)細胞および局所免疫細胞に位置し、上皮細胞、免疫細胞で、かつCB<sub>2</sub>媒介感受性が内臓求心性神経末端で観察される、腸ニューロンで見られる。

#### 【0060】

CB<sub>2</sub>受容体は、クローン病の潰瘍縁で増加し、カンナビノイドは、クローン病の疼痛の臨床試験で有効であることが示されている。例えば、大麻は、前向きプラセボ対照試験でクローン病患者における臨床応答を誘発することが実証されており、観察試験での大麻によるクローン病の治療は、疼痛スコアの改善を示した。

20

#### 【0061】

いくつかの前臨床動物実験は、CB<sub>2</sub>活性化がCB<sub>1</sub>受容体活性化の望ましくない認知機能なしで腹痛を緩和することができることを示唆するこれらの観察結果を支持している。CB<sub>2</sub>アゴニストは、腸間膜神経発火を遮断することが示されており、この効果は、CB<sub>2</sub>ノックアウトでは遮断される。同様に、結腸過敏症の酪酸塩誘発モデルにおけるプロバイオティックLactobacillus Acidophilus(LCFM)投与による腸痛の軽減は、CB<sub>2</sub>受容体アンタゴニストによって遮断される。したがって、CB<sub>1</sub>受容体よりもCB<sub>2</sub>受容体へのアゴニストの選択的結合は、CB<sub>1</sub>受容体活性化の望ましくない認知機能なしでの疼痛の潜在的な緩和に重要である。

30

#### 【0062】

組換えCB<sub>2</sub>受容体に対する化合物Aの結合親和性、効力、および選択性を、放射性リガンド結合アッセイおよびGPCRシグナル伝達アッセイを使用して決定した。化合物Aは、ヒトCB<sub>2</sub>に対して6nMのKi、ならびにヒト、ラット、およびイヌ受容体に対して6nM~8nMのEC<sub>50</sub>値有する、CB<sub>2</sub>受容体の完全アゴニストであることが示された。最大10μMの試験濃度では、化合物Aは、組換えヒト、ラット、またはイヌCB<sub>1</sub>受容体と相互作用せず、これらの種にわたって1000倍を超える選択性を示した。

#### 【0063】

したがって、本開示によると、式Iaの化合物、例えば化合物Aは、内臓痛、例えば、腹痛、骨盤痛、内臓からの疼痛、または膵炎(例えば、慢性膵炎)、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、前立腺炎(例えば、慢性前立腺炎)、もしくは術後腹部病変に起因もしくは関連する疼痛の治療に特に有用である。いくつかの実施形態では、内臓痛は、炎症性腸疾患、例えばクローン病に起因または関連する。式Iaの化合物、例えば化合物Aは、CB<sub>2</sub>受容体を発現させる器官または組織における内臓痛の治療にも特に有用である。CB<sub>2</sub>受容体発現は、例えば、脾臓、虫垂、肺、小腸の回腸末端、小腸バイエル板、リンパ節、膀胱、胃、胸腺、およびS状結腸において報告されている(EMBL-EBI Expression Atlas、2017年2月22日にアクセス)。

40

#### 【0064】

疼痛の重症度は、当該技術分野において既知であるように自己報告された尺度で評価され得る。一般に、疼痛は、安静時、適切な活動時(例えば、歩行、咳)、ベースライン(

50

式 I a の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、および／もしくは N - オキシドの投与前に、かつその後一定の間隔で)に評価される。最も一般的に使用される疼痛評価機器の一部には、視覚アナログスケール (V A S )、数値評価スケール (N R S )、および分類別リッカートスケールが含まれる。V A S は、典型的には、左端に「疼痛なし」と印が付けられ、右端に「想像できる最悪の疼痛」と印が付けられた、印のない 100 mm の線を利用する書面による評価である。対象は、彼らの疼痛レベルに対応する線上に印を付ける。N R S は、書面または口頭形式のいずれかで適用され得、典型的には、0 (「疼痛なし」に対応) から 10 (「想像できる最悪の疼痛」に対応) までの評価を利用する。リッカートスケールは典型的には、疼痛を定量化しようとする 4 項目または 5 項目機器 (例えば、「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」の評価) である。

10

#### 【 0 0 6 5 】

##### 医薬組成物

本発明のさらなる態様は、本明細書に記載される 1 つ以上の化合物および 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【 0 0 6 6 】

本発明のいくつかの実施形態は、式 I a による少なくとも 1 つの化合物および薬学的に許容される担体を混合することを含む、内臓痛の緩和のための医薬組成物を產生する方法を含む。

#### 【 0 0 6 7 】

製剤は、任意の好適な方法によって、典型的には、活性化合物 (複数可) を、液体もしくは微粉化固体担体、または両方と、必要な割合で均一に混合し、次に必要に応じて、得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製され得る。

20

#### 【 0 0 6 8 】

結合剤、充填剤、許容される湿潤剤、錠剤化潤滑剤、および崩壊剤などの従来の賦形剤が、経口投与用の錠剤およびカプセルに使用され得る。経口投与用の液体調製物は、溶液、乳濁液、水性、または油性懸濁液、およびシロップの形態であり得る。代替的に、経口調製物は、使用前に水または別の好適な液体ビヒクルで再構成することができる乾燥粉末の形態であり得る。懸濁剤または乳化剤、非水性ビヒクル (食用油を含む)、保存剤、ならびに香味剤および着色剤のような追加の添加剤を、液体調製物に添加することができる。非経口剤形は、本発明の化合物を好適な液体ビヒクルに溶解し、適切なバイアルまたはアンプルを充填および密封する前に溶液を濾過滅菌することによって調製することができる。これらは、剤形を調製するための当該技術分野で知られている多くの適切な方法のほんの数例である。

30

#### 【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、当業者に知られている技術を使用して医薬組成物に製剤化することができる。本明細書で言及されるもの以外の適切な薬学的に許容される担体は、当該技術分野において知られており、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Genaro et al.) を参照されたい。

40

#### 【 0 0 7 0 】

予防または治療における使用のために、本発明の化合物は、代替用途において、未加工または純粹化学物質として投与され得ることが可能であるが、しかしながら、化合物または活性成分を、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬製剤または組成物として提示することが好ましい。

#### 【 0 0 7 1 】

医薬製剤は、経口、直腸、鼻腔、局所 (口腔内および舌下を含む)、腔内、もしくは非経口 (筋肉内、皮下、および静脈内を含む) 投与に好適なもの、または吸入、吹送、もしくは経皮パッチによる投与に好適な形態であるものを含む。経皮パッチは、薬物の分解を

50

最小限に抑えながら効率的な方法での吸収のために薬物を提供することによって、薬物を制御された速度で分配する。典型的には、経皮パッチは、不浸透性バッキング層、単一感圧接着剤、および剥離ライナーを有する除去可能な保護層を含む。当業者であれば、当業者の必要性に基づいて所望の有効な経皮パッチを製造するのに適切な技術を理解および認識するであろう。

#### 【0072】

したがって、本発明の化合物は、従来のアジュvant、担体、または希釈剤と共に、医薬製剤およびその単位投与量の形態にされ得、かつ、そのような形態において、全て経口使用のための錠剤もしくは充填カプセルなどの固体、または溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、ゲル、もしくはそれが充填されたカプセルなどの液体として、直腸投与用の坐剤の形態で、あるいは非経口（皮下を含む）使用のための滅菌注射可能溶液の形態で用いられ得る。そのような医薬組成物およびそれらの単位剤形は、追加の活性化合物または原理の有無にかかわらず、従来の成分を従来の割合で含むことができ、そのような単位剤形は、用いられる意図された一日投与量範囲に相応する任意の好適な有効量の活性成分を含有し得る。

10

#### 【0073】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液、または液体の形態であり得る。薬学的組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。そのような投与単位の例としては、ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプン、またはジャガイモデンプンのような従来の添加剤、結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプン、またはゼラチンのような結合剤、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはカルボキシメチル-セルロースナトリウムのような崩壊剤、およびタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を有する、カプセル、錠剤、粉末、顆粒、または懸濁液がある。活性成分は、例えば、食塩水、デキストロース、または水が好適な薬学的に許容される担体として使用され得る組成物として注射によっても投与され得る。

20

#### 【0074】

本発明の化合物、またはその塩、溶媒和物、水和物、もしくは生理学的に機能的な誘導体は、医薬組成物中の活性成分として、特にカンナビノイド受容体調節薬として使用され得る。「活性成分」という用語は、「医薬組成物」の文脈で定義され、一般的に薬学的利益をもたらさないと認識されるであろう「不活性成分」とは対照的に、主要な薬理学的效果をもたらす医薬組成物の構成成分を意味することが意図される。

30

#### 【0075】

本発明の化合物を使用するときの用量は、広範囲の制限内で変動することができ、慣例により、かつ医師に既知であるように、各個々の事例における個々の状態に調整されるものである。それは、例えば、治療される病気の性質および重症度、患者の状態、用いられる化合物、あるいは急性もしくは慢性病態が治療されるかどうか、または予防が実施されるかどうか、あるいは本発明の化合物に加えて、さらなる活性化合物が投与されるかどうかによって決まる。本開示の組成物および方法に含めるためのいくつかの非限定的な好ましい投与量には、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、175 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、225 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、275 mg、280 mg、290 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、および400 mgが含まれる。複数回用量、例えば2、3、または4回の用量が、特に比較的大量が必要とされると見なされる場合には、日中に投与され得る。個人に応じて、かつ患者の医師または医療提供者によって適切と見なされるように、本明細書に記載される用量から上方または下方に逸脱することが必要である場合がある。

40

50

**【 0 0 7 6 】**

治療における使用に必要な活性成分、またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択される特定の塩だけではなく、投与経路、治療されている状態の性質、ならびに患者の年齢および状態でも変動し、最終的には主治医または臨床医の裁量によるであろう。一般に、当業者は、モデルシステム、典型的には動物モデルにおいて得られるインビボデータをヒトのような別のものに外挿する方法を理解する。いくつか状況では、これらの外挿は単に、哺乳動物、好ましくはヒトのような別のものと比較した動物モデルの体重に基づき得るが、より多くの場合、これらの外挿は、単純に体重に基づくのではなく、むしろ様々な要因を組み込む。代表的な要因には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的状態、疾患の重症度、投与経路、用いられる特定の化合物の活性、有効性、薬物動態、および毒性学プロファイルなどの薬理学的考察、薬物送達システムが利用されるかどうか、急性もしくは慢性病態が治療されているかどうか、または予防が実施されているかどうか、あるいは本発明の化合物に加えて、かつ薬物組み合わせの一部として、さらなる活性化合物が投与されるかどうかが含まれる。本発明の化合物および/または組成物で病状を治療するための投与量レジメンは、上記に挙げられるような様々な要因に従って選択される。したがって、用いられる実際の投与量レジメンは、幅広く変動し得、したがって、好ましい投与量レジメンから逸脱し得、当業者であれば、これらの典型的な範囲外の投与量および投与量レジメンが試験され得、適切な場合、本発明の方法において使用され得ることを認識するであろう。

10

**【 0 0 7 7 】**

所望の用量は便利に、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日当たり2、3、4回以上の部分用量として提供され得る。部分用量自体は、例えば、いくつかの別個の大まかに間隔をあけた投与にさらに分割され得る。1日用量は、特に比較的大量が適切であると見なされ投与される場合、いくつかの、例えば2、3、または4回の投与に分割され得る。適切な場合には、個体の挙動に応じて、指示される1日用量から上方または下方に逸脱する必要があり得る。

20

**【 0 0 7 8 】**

本発明の化合物は、多種多様な経口および非経口剤形で投与され得る。以下の剤形が、活性成分として、本発明の化合物、または本発明の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物のいずれかを含み得ることは、当業者に明らかであろう。

30

**【 0 0 7 9 】**

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、好適な薬学的に許容される担体の選択は、固体、液体、または両方の混合物のいずれかであり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ、坐剤、および分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料としても作用し得る1つ以上の物質であり得る。

**【 0 0 8 0 】**

粉末では、担体は、微粉化活性成分との混合物中にある微粉化固体である。

**【 0 0 8 1 】**

錠剤では、活性成分は、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

40

**【 0 0 8 2 】**

粉末および錠剤は、変動する割合量の活性化合物を含有し得る。粉末または錠剤中の代表的な量は、0.5～約90パーセントの活性化合物を含有し得るが、当業者であれば、いつこの範囲外の量が必要であるかわかるだろう。粉末および錠剤に適した担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。「調製物」という用語は、活性成分が、担体の有無にかかわらず、担体によって囲まれ、したがってそれと会合しているカプセルを提供する担体としてカプセル化材料を有する活性化合物の製剤を含むこ

50

とが意図される。同様に、カシェおよびロゼンジが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ、およびロゼンジは、経口投与に好適な固体形態として使用することができる。

#### 【 0 0 8 3 】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物のような低融点ワックスをまず溶融し、活性成分をその中に攪拌などによって均質に分散させる。次に、溶融均質混合物を、便利なサイズの型に注ぎ込み、冷却させ、それによって固化させる。

#### 【 0 0 8 4 】

膣内投与に好適な製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野において適切であることが知られる担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレーとして提示され得る。

10

#### 【 0 0 8 5 】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液、および乳濁液、例えば、水または水 プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、非経口注射液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として製剤化することができる。注射可能調製物、例えば、滅菌注射可能水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿润剤および懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物は、例えば、1, 3 ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液でもあり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒としては、水、リングル液、および等張食塩水がある。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

20

#### 【 0 0 8 6 】

したがって、本明細書による化合物は、( 例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入による ) 非経口投与のために製剤化され得、保存剤が添加されたアンプル、プレフィルドシリンジ、少量注入または多用量容器における単位用量形態で提示され得る。医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、または乳濁液のような形態を取り得、懸濁剤、安定剤、および / または分散剤のような製剤を含有し得る。代替的に、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌発熱性物質除去水での構成のための、滅菌固体の無菌単離または溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態であり得る。

30

#### 【 0 0 8 7 】

経口使用に好適な水性製剤は、活性成分を水に溶解または懸濁し、所望に応じて好適な着色剤、香味剤、安定剤、および増粘剤を添加することによって調製することができる。

#### 【 0 0 8 8 】

経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化活性成分を、天然もしくは合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、または他の周知の懸濁剤のような粘性材料を有する水に分散されることによって作製することができる。

30

#### 【 0 0 8 9 】

使用直前に経口投与用の液体形態調製物に変換されることが意図される固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態は、溶液、懸濁液、および乳濁液を含む。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

40

#### 【 0 0 9 0 】

薬学的調製物は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装は、パケット化された錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末のような、別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ、もしくはロゼンジ自体であり得るか、または包装形態での適切な数のこれらのうちのいずれかであり得る。

#### 【 0 0 9 1 】

50

経口投与用の錠剤またはカプセルは、好ましい組成物である。

#### 【0092】

本発明による化合物は、任意選択的に、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製される薬学的に許容される酸付加塩を含む薬学的に許容される塩として存在し得る。代表的な酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。カルボン酸官能基を含有する本発明のある特定の化合物は、非毒性の薬学的に許容される金属カチオンおよび有機塩基由来のカチオンを含有する薬学的に許容される塩として任意に存在し得る。代表的な金属としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される金属は、ナトリウムである。代表的な有機塩基としては、ベンザチン( $N^1, N^2$ -ジベンジルエタン-1,2-ジアミン)、クロロプロカイン(4-(クロロアミノ)安息香酸2-(ジエチルアミノ)エチル)、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン((2R,3R,4R,5S)-6-(メチルアミノ)ヘキサン-1,2,3,4,5-ペンタオール)、プロカイン(4-アミノ安息香酸2-(ジエチルアミノ)エチル)などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の薬学的に許容される塩は、Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) に列挙される。

10

20

#### 【0093】

酸付加塩は、化合物合成の直接生産物として得られ得る。代替では、遊離塩基は、適切な酸を含有する好適な溶媒に溶解され、塩は、溶媒を蒸発させるか、または別様に塩および溶媒を分離することによって単離され得る。本発明の化合物は、当業者に知られている方法を使用して標準的な低分子量溶媒で溶媒和物を形成し得る。

#### 【0094】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」に変換され得る。「プロドラッグ」という用語は、当該技術分野において既知の特定の化学基で修飾された化合物を指し、個体に投与されたとき、これらの基は、生体内変化を受けて親化合物をもたらす。したがって、プロドラッグは、化合物の特性を変更または排除するために一時的に使用される1つ以上の特殊化された非毒性保護基を含有する本発明の化合物とみなすことができる。一般的な一態様では、「プロドラッグ」アプローチは、経口吸収を容易にするために利用される。徹底的な考察は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供され、それらの両方は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

#### 【0095】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に開示される化合物実施形態のうちのいずれかによる少なくとも1つの化合物を、本明細書に記載される少なくとも1つの既知の医薬品および薬学的に許容される担体と共に混合することを含む、「併用療法」のための医薬組成物を生産する方法を含む。

#### 【0096】

水和物および溶媒和物

本明細書の特定の式を指すときに「薬学的に許容される塩、溶媒和物、および水和物」という語句が使用される場合、それは、特定の式の化合物の溶媒和物および/または水和

50

物、特定の式の化合物の薬学的に許容される塩、ならびに特定の式の化合物の薬学的に許容される塩の溶媒和物および／または水和物を包含することが意図される。

#### 【0097】

本発明の化合物は、多種多様な経口および非経口剤形で投与され得る。以下の剤形が、活性成分として、本発明の化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか、またはその溶媒和物もしくは水和物として含み得ることは、当業者に明らかであろう。さらに、本発明の化合物およびそれらの塩の様々な水和物および溶媒和物は、医薬組成物の製造における中間体として使用される。本明細書で言及されるもの以外の好適な水和物および溶媒和物を作製および同定するための典型的な手順は、当業者に周知であり、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999 の K. J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" のページ 202 ~ 209 を参考されたい。したがって、本発明の一態様は、熱重量分析 (TGA)、TGA - 質量分光法、TGA - 赤外分光法、粉末X線回折 (XRPD)、カールフィッシュ滴定、高分解能X線回折などの当該技術分野において既知の方法によって単離および特性化され得る、本明細書に記載される式 Ia の化合物および／またはそれらの薬学的に許容される塩の水和物および溶媒和物に関する。日常的に溶媒和物および水和物を同定するための迅速かつ効率的なサービスを提供するいくつかの事業体がある。これらのサービスを提供する会社の例には、Wilmington Pharmatech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam)、および Aptuit (Greenwich, CT) が含まれる。

10

20

#### 【0098】

##### 多形体および擬多形体

多形性とは、結晶格子中の分子の異なる配置および／または立体配座を有する 2 つ以上の結晶相として存在する物質の能力である。多形体は、液体または気体状態では同じ特性を示すが、それらは、固体状態では挙動が異なる。

#### 【0099】

单一成分多形体の他に、薬物は、塩および他の多成分結晶相としても存在することができる。例えば、溶媒和物および水和物は、APIホストおよびゲストとしてそれぞれ溶媒または水分子のいずれかを含有し得る。類似して、ゲスト化合物が室温で固体である場合、得られる形態は、しばしば共結晶と呼ばれる。塩、溶媒和物、水和物、および共結晶は、多形性も示し得る。同じ API ホストを共有するが、それらのゲストに関しては異なる結晶相は、互いの擬似多形体と称され得る。

30

#### 【0100】

溶媒和物は、明確な結晶格子における結晶化の溶媒の分子を含有する。結晶化の溶媒が水である溶媒和物は、水和物と呼ばれる。水は大気の構成要素であるため、薬物の水和物は、かなり容易に形成され得る。

#### 【0101】

一例として、Stahly は近年、「多種多様な構造タイプ」からなる 245 個の化合物の多形体スクリーンを公開し、それらの約 90 % が複数の固体形態を示したことを明らかにした。全体として、化合物のおよそ半分は、多くの場合 1 ~ 3 つの形態を有する、多形である。化合物の約 3 分の 1 は水和物を形成し、約 3 分の 1 は溶媒和物を形成した。64 個の化合物の共結晶スクリーンからのデータは、60 % が水和物または溶媒和物以外の共結晶を形成したことを示した。(G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7 (6), 1007 - 1026)。

40

#### 【実施例】

#### 【0102】

##### 実施例 1：化合物の調製

50

化合物 A を含む式 I a ~ I d の化合物の調製は、国際公開第 WO 2011 / 02554 1 号として公開された国際特許出願第 PCT / US 2010 / 002360 号に記載され、その全内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0103】

無水の非溶媒和結晶形態を含む化合物 A の結晶形態の調製は、国際公開第 WO 2012 / 116276 号として公開された国際特許出願第 PCT / US 2012 / 026506 号に記載され、その全内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0104】

実施例 2 : 直接 cAMP 測定のための均一時間分解蛍光 (HTRF (登録商標)) アッセイ  
A : CB<sub>2</sub> アッセイ

CB<sub>2</sub>受容体で安定にトランスフェクトされた組換え CHO - K1 細胞において、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイ (Gabriel et al., ASSAY and Drug Development Technologies, 1: 291 - 303, 2003) を使用して、化合物を CB<sub>2</sub>受容体 (例えば、ヒト CB<sub>2</sub>受容体) のアゴニストおよび逆アゴニストについてスクリーニングした。CHO - K1 細胞を ATCC (登録商標) (Manassas, VA、カタログ番号 CCL - 61) から入手した。CB<sub>2</sub>受容体のアゴニストを、cAMP 濃度を減少させる化合物として、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイで検出した。CB<sub>2</sub>受容体の逆アゴニストを、cAMP 濃度を増加させる化合物として、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイで検出した。HTRF (登録商標) アッセイを、CB<sub>2</sub>受容体アゴニストおよび逆アゴニストの EC<sub>50</sub> 値を決定するためにも使用した。

#### 【0105】

B : CB<sub>1</sub> アッセイ

CB<sub>2</sub>受容体で安定にトランスフェクトされた組換え CHO - K1 細胞において、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイ (Gabriel et al., ASSAY and Drug Development Technologies, 1: 291 - 303, 2003) を使用して、化合物を CB<sub>2</sub>受容体 (例えば、ヒト CB<sub>2</sub>受容体) のアゴニストおよび逆アゴニストについてもスクリーニングした。CHO - K1 細胞を ATCC (登録商標) (Manassas, VA、カタログ番号 CCL - 61) から入手した。CB<sub>1</sub>受容体のアゴニストを、cAMP 濃度を減少させる化合物として、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイで検出した。CB<sub>1</sub>受容体の逆アゴニストを、cAMP 濃度を増加させる化合物として、直接 cAMP 測定のための HTRF (登録商標) アッセイで検出した。HTRF (登録商標) アッセイを、CB<sub>1</sub>受容体アゴニストおよび逆アゴニストの EC<sub>50</sub> 値を決定するためにも使用した。

#### 【0106】

アッセイの原理 : HTFR (登録商標) アッセイキットを、Cisbio - US, Inc. (Bedford, MA、カタログ番号 62AM4PEC) から購入した。キットによって支持される HTFR (登録商標) アッセイは、CHO - K1 細胞によって產生された内因性 cAMP と色素 d2 で標識されたトレーサー cAMP との間の競合イムノアッセイである。トレーサー結合は、クリプレートで標識されたモノクローナル抗 cAMP 抗体によって視覚化される。特定のシグナル (すなわち、蛍光共鳴エネルギー移動、FRET) は、標準物質または試料中の非標識 cAMP の濃度に反比例する。

#### 【0107】

標準曲線 : アッセイに含まれる標準物質 (0.17 ~ 712 nM の cAMP) の蛍光比 (665 nm / 620 nm) を計算し、キット製造元の説明書に従って cAMP 標準曲線を生成するために使用した。試料 (試験化合物または化合物緩衝液) の蛍光比を計算し、cAMP 標準曲線を参照することによってそれぞれの cAMP 濃度を推定するために使用した。

#### 【0108】

アッセイの設定 : 384 ウェルプレート形式 (ProxiPlates, Perkin

10

20

30

40

50

Elmer, Fremont, CA、カタログ番号 6008280)において、1 ウェル当たり 20 μL の全体積で、本質的にキット製造元の説明書に従い 2 段階プロトコルを使用して、HTRF (登録商標) アッセイを実施した。実験ウェルの各々に、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを含有する 5 μL のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS+、Invitrogen, Carlsbad, CA、カタログ番号 14040) 中 1500 個の組換え CHO-K1 細胞を移し、続いて 5 μL のアッセイ緩衝液 (0.2% BSA、4 μM のフォルスコリン、および 1 mM の IBMX が補充された PBS+) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO、それぞれカタログ番号 A8806、F6886、および I5879) ) を移した。次いで、プレートを室温で 1 時間インキュベートした。次いで、各ウェルに、キット製造元の説明書に従って、溶解緩衝液中 5 μL の cAMP-d2 共役体および溶解緩衝液中 5 μL のクリプテート共役体を添加した。次いで、プレートを室温で 1 時間さらにインキュベートし、その後アッセイプレートを読み取った。

#### 【0109】

アッセイの読み出し: PHERAstar (BMG Labtech Inc., Durham, NC) または EnVision (商標) (Perkin Elmer, Fremont CA) マイクロプレートリーダーを使用して、HTRF (登録商標) 読み出しを行った。

#### 【0110】

本発明のある特定の化合物およびそれらの対応する EC<sub>50</sub> 値が、表 A-1 に示される。

#### 【表 A-1】

表 A-1

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
269	NR	809
332	NR	2.0
340	NR	6.28
368	354.4	35.04
408	26,900	75.8
632	NR	0.966
634	1.1	0.170

NR = 応答なし

#### 【0111】

本発明のある特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約 279 pM ~ 約 76.47 μM の範囲の hCB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> 値、およびこのアッセイにおいて約 170 pm ~ 約 44.72 μM の範囲の hCB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> 値を有した。本発明のある特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約 94 pM ~ 約 2.7 nM の範囲の hCB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> 値を有した。

#### 【0112】

本発明のある特定の化合物およびそれらの対応する EC<sub>50</sub> 値が、表 A-2 に示される。

10

20

30

40

50

## 【表 A - 2】

表A-2

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
151	72,500	3.83
174	NR	38.2
264	NR	10.1
309	NR	19
493	NR	3.98
515	NR	4.32
593	NR	7.15
625	NR	4.45
642	NR	4.38
644	NR	0.7
667	195	0.3
684	NR	7.08
690	NR	1.79
696	NR	6.89

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
698	NR	10.2
699	9,770	0.4
700	NT	3.14
704	NT	0.2
764	NT	0.5
765	NT	0.1
820	NT	2.62
821	NT	0.6
841	NT	1.4
919	NT	0.2
921	NT	0.2
924	NT	0.8
926	NT	0.2

NR=応答なし、NT=未試験

10

20

## 【0113】

## 実施例3：PathHunter - アレスチンアッセイ

A : CB<sub>2</sub>アッセイ

その活性化時にCB<sub>2</sub>受容体に結合する - アレスチンを測定するDiscoverX PathHunter - アレスチンアッセイを使用して、化合物をヒトCB<sub>2</sub>受容体のアゴニストについてスクリーニングした。CB<sub>2</sub>をpCMV-PKベクター(DiscoverX, Fremont, CA、カタログ番号93-0167)にクローニングし、CHO-K1 EA - アレスチン親細胞株(DiscoverX, Fremont, CA、カタログ番号93-0164)にトランスフェクトした。CB<sub>2</sub>-ProLink融合タンパク質を安定発現するCHO-K1陽性クローニングを、CB<sub>2</sub>アゴニストCP55, 940へのそれらの応答によって同定した。クローニング番号61を、その大きいアゴニストウインドウおよび抗HAフローサイトメトリによって検出される均一な発現のために選択した。

30

## 【0114】

アッセイの原理：PathHunter - アレスチンアッセイは、酵素断片補完(Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002)を使用して、 - アレスチンおよび活性化GPCRの相互作用を測定する。小さい42アミノ酸 - ガラクトシダーゼ断片ProLinkは、GPCRのc末端に融合され、 - アレスチンは、より大きい - ガラクトシダーゼ断片EA(酵素受容体)に融合される。活性化GPCRへの - アレスチンの結合により、2つの酵素断片の補完が生じ、化学発光PathHunter Flash Detection Kit(DiscoverX, Fremont, CA、カタログ#93-0001)を使用して測定され得る、活性b - ガラクトシダーゼ酵素を形成する。

40

## 【0115】

アッセイ：CB<sub>2</sub>-ProLink融合タンパク質を発現する安定CHO-K1細胞を、1%FBSを含むOpti-MEM培地(Invitrogen, Carlsbad, CA、カタログ番号31985088)中5000細胞/5μL/ウェルで、384ウェ

50

ルプレート(Optiplate 384-Plus、PerkinElmer, Freemont CA、カタログ番号6007299)に一晩播種した。1%BSAが補充されたOpti-MEM中で希釀した5µLの試験化合物をOptiplateの各ウェルに移した。次いで、プレートを37 / 5%CO<sub>2</sub>で2時間インキュベートした。PathHunter Flash Detection Kit(DiscoverX, Fremont, CA、カタログ番号93-0001)から調製した12µLの基質をOptiplateの各ウェルに移した。次いで、プレートを室温において暗所で2時間インキュベートし、その後アッセイプレートを読み取った。

#### 【0116】

アッセイの読み出し：PHERAstar(BMG Labtech Inc., Durham, NC)またはEnVision(商標)(PerkinElmer, Fremont, CA)マイクロプレートリーダーを使用して、-アレスチン読み出しを行った。

#### 【0117】

B : CB<sub>1</sub>アッセイ

その活性化時にCB<sub>1</sub>受容体に結合する-アレスチンを測定するDiscoverX PathHunter -アレスチンアッセイを使用して、化合物をヒトCB<sub>1</sub>受容体のアゴニストについてスクリーニングした。CB<sub>1</sub>をpCMV-PKベクター(DiscoveRx, Fremont, CA、カタログ番号93-0167)にクローニングし、CHO-K1 EA-アレスチン親細胞株(DiscoveRx, Fremont, CA、カタログ番号93-0164)にトランスフェクトした。CB<sub>1</sub>-ProLink融合タンパク質を安定発現するCHO-K1陽性クローンを、CB<sub>1</sub>アゴニストCP55, 940へのそれらの応答によって同定した。クローン番号3を、その大きいアゴニストウインドウおよび抗HAフローサイトメトリによって検出される均一な発現のために選択した。

#### 【0118】

アッセイの原理：PathHunter -アレスチンアッセイは、酵素断片補完(Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002)を使用して、-アレスチンおよび活性化GPCRの相互作用を測定する。小さい42アミノ酸-ガラクトシダーゼ断片ProLinkは、GPCRのc末端に融合され、-アレスチンは、より大きいb-ガラクトシダーゼ断片EA(酵素受容体)に融合される。活性化GPCRへの-アレスチンの結合により、2つの酵素断片の補完が生じ、化学発光PathHunter Flash Detection Kit(DiscoveRx, Fremont, CA、カタログ#93-0001)を使用して測定され得る、活性b-ガラクトシダーゼ酵素を形成する。

#### 【0119】

アッセイ：CB<sub>1</sub>-ProLink融合タンパク質を発現する安定CHO-K1細胞を、1%FBSを含むOpti-MEM培地(Invitrogen, Carlsbad, CA、カタログ番号31985088)中5000細胞/5µL/ウェルで、384ウェルプレート(Optiplate 384-Plus、PerkinElmer, Freemont CA、カタログ番号6007299)に一晩播種した。1%BSAが補充されたOpti-MEM中で希釀した5µLの試験化合物をOptiplateの各ウェルに移した。次いで、プレートを37 / 5%CO<sub>2</sub>で2時間インキュベートした。PathHunter Flash Detection Kit(DiscoverX, Fremont, CA、カタログ番号93-0001)から調製した12µLの基質をOptiplateの各ウェルに移した。次いで、プレートを室温において暗所で2時間インキュベートし、その後アッセイプレートを読み取った。

#### 【0120】

アッセイの読み出し：PHERAstar(BMG LABTECH Inc., Durham, NC)またはEnVision(商標)(PerkinElmer, Fremont, CA)マイクロプレートリーダーを使用して、-アレスチン読み出しを行った。

#### 【0121】

10

20

30

40

50

本発明のある特定の化合物およびそれらの対応するEC<sub>50</sub>値が、表B-1に示される。  
【表B-1】

表B-1

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
631	NR	107.7
633	NR	3.20
673	1,009	0.6437
711	NR	28.1
728	251.1	1.1

NR=応答なし

10

## 【0122】

本発明のある特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約2.6nM～約89.06μMの範囲のhCB<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>値、およびこのアッセイにおいて約643pM～約7μMの範囲のhCB<sub>2</sub>EC<sub>50</sub>値を有した。本発明のある特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約10.9nM～約100μMの範囲のhCB<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>値、およびこのアッセイにおいて約384pM～約100μMの範囲のhCB<sub>2</sub>EC<sub>50</sub>値を有した。

## 【0123】

本発明のある特定の化合物およびそれらの対応するEC<sub>50</sub>値が、表B-2に示される。

## 【表B-2-1】

20

表B-2

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)	化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
151	NR	92.1	767	NR	66.6
174	NR	167	820	NR	38.4
309	NT	136	821	NR	7.12
493	NR	63.6	828	NT	4.14
593	1,330	34.6	841	1,140	17.5
625	NR	11.8	848	NR	50
642	NR	26.4	889	4,070	8.6
644	4,470	4.69	891	11,800	16.2
646	NR	925	896	NR	43.5
667	145	1.53	897	951	3.79
683	NR	3,000	902	NR	77.5
684	NR	59	904	NR	31.4
690	NR	31	912	NT	9.49
696	NR	49.4	913	NR	105
698	NR	27.9	918	437	1.01
699	NR	6.36	919	NR	2.35

30

40

50

## 【表 B - 2 - 2】

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
700	NR	31.5
703	NR	603
704	228	0.8
722	NR	34
746	142	0.7
764	NR	5.92
765	NR	1.16
766	NR	4.57

化合物番号	EC <sub>50</sub> hCB <sub>1</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (nM)
920	NT	4.6
921	NR	2.59
924	NR	10.5
926	NR	4.43
927	NR	9.39
930	NR	17
931	NR	20.8

NR=応答なし、NT=未試験

10

## 【0124】

## 実施例4：放射性リガンド結合アッセイ

膜の調製：ヒトCB<sub>2</sub>受容体を安定発現するHEK293細胞を収集し、氷冷PBSで洗浄し、4において20分間、48,000×gで遠心分離した。次いで細胞ペレットを収集し、洗浄緩衝液(20mM HEPES、pH7.4および0.1mMのEDTA)中に再懸濁し、Brinkman Polyttronを使用して氷上で均質化し、4において20分間、48,000×gで遠心分離した。得られたペレットを20mMの氷冷HEPES、pH7.4中に再懸濁し、氷上で再び均質化し、4で20分間再遠心分離し、次いで、膜ペレットを必要になるまで-80で保存した。

20

## 【0125】

[<sup>3</sup>H]CP55,940および[<sup>3</sup>H]WIN55,212-2放射性リガンド結合アッセイ：2つの異なるアゴニスト放射性リガンド、[<sup>3</sup>H]CP55,940および[<sup>3</sup>H]WIN55,212-2、ならびに同様のアッセイ条件を使用して、ヒトCB<sub>2</sub>受容体に対する放射性リガンド結合アッセイを実施した。両方のアッセイについて、10mMの非標識化合物の存在下で非特異的結合を測定した。競合実験は、試験化合物(1pM～100μMの範囲の濃度)、25μLの放射性リガンド([<sup>3</sup>H]CP55,904および[<sup>3</sup>H]WIN55,212-2に対して1nM最終アッセイ濃度)、ならびに50mLの膜(両方のアッセイに対して20mg/mLの最終タンパク質)を含有する、20mLのアッセイ緩衝液(50mMのトリス、pH7.4、2.5mMのEDTA、5mMのMgCl<sub>2</sub>、および0.5mg/mLの脂肪酸フリーBSA)の添加からなった。インキュベーションを室温で1時間実行し、GF/Bフィルタ上で減圧下においてアッセイプレートをろ過し、アッセイ緩衝液で洗浄し、50の炉で一晩乾燥させた。次いで、25μLのBetaScintシンチレーションカクテルを各ウェルに添加し、プレートをPackard TopCountシンチレーションカウンターで読み取った。

30

## 【0126】

本発明のある特定の化合物およびそれらの対応するK<sub>i</sub>値が、表Cに示される。

40

50

## 【表 C】

表C

化合物番号	$K_i$ hCB <sub>1</sub> (nM)	$K_i$ hCB <sub>2</sub> (nM)
64	207	97.6
629	NR	97.7
701	105.1	1.45
752	568.4	58.7
755	1,200	3.8

NR=応答なし

10

## 【0127】

本発明のある特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約124nM～約19.36μMの範囲のhCB<sub>1</sub>K<sub>i</sub>値、およびこのアッセイにおいて約3.22nM～約4.69μMの範囲のhCB<sub>2</sub>K<sub>i</sub>値を有した。

## 【0128】

実施例5：変形性関節症の疼痛に対する化合物の効果

ヨード酢酸ナトリウム(MIA)を関節に注入すると(Kalbhen, 1987)、軟骨細胞のグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの活性が阻害され、解糖の破壊および最終的には細胞死をもたらす。軟骨細胞の進行性の喪失は、関節軟骨の組織学的および形態学的变化をもたらし、変形性関節症患者で見られるものに非常に似ている。

20

## 【0129】

変形性関節症を、200gの雄のSprague Dawleyラットにおいて誘発した。イソフルランによる短時間の麻酔の後、ラットは、30Gの針を用いて膝蓋靭帯を通して左膝の関節腔に投与される50μL体積中0.9%滅菌生理食塩水に溶解したMIA(2mg)(Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA、カタログ番号I9148)の番号単回の関節内注射を受けた。注射後、動物を主要な動物施設に戻す前に麻酔から回復させた。

## 【0130】

典型的には、疾病の進行中に、関節内注射後0～7日の炎症期間があり、14～55日目から軟骨および軟骨下骨の進行性変性が続いた。疼痛の発生に対する本発明の化合物を用いた有効性研究を14日目以降に行い、各アッセイの間に少なくとも3日間のウォッシュアウトを伴い週2回実施した。疼痛を測定するために、3つの異なるアッセイを使用した。フォン・フレイアッセイを介して触覚異痛症を測定し、後肢の足の重量分布をインキャパシタンステスター(Columbus Instruments, Columbus, OH, USA)を使用して監視し、後肢の握力を握力計(Columbus Instruments, Columbus, OH, USA)を使用して測定した。簡潔に、フォン・フレイフィラメントを用いた標準的なアップダウン法を使用して、フォン・フレイアッセイを実施した。ラットをチャンバに入れ、これにより各後足がインキャパシタンステスターの別個のフォースプレート上に載ることによって、後足重量分布を決定した。各後肢によって加えられる力(グラムで測定)は、3秒間にわたって平均化される。各ラットについて3回の測定を行い、後足重量分布の変化を計算した。握力計で設定された後肢メッシュゲージに加えられる最大圧縮力を記録することによって、ピーク後肢握力を実施した。試験中、各ラットを拘束し、注射された膝の足にメッシュを持させた。次いで、動物を握力が開放されるまで上向きに引っ張った。各ラットを3回試験し、対照として対側の足を使用する。

30

## 【0131】

動物を試験化合物の治療前にベースライン設定した。次いで、MIAで処理したラットの群(1群当たり6匹)に、ビヒクリル(PEG400、経口)、化合物493(3mg/kg、10mg/kg、および30mg/kg、経口)、またはモルヒネ(3mg/kg

40

50

、皮下)のいずれかを投与した。投与量は、 $500 \mu\text{L}$ であった。投与の1時間後、フォン・フレイアッセイ、後肢重量分布、および/または後肢握力分析を実施して、試験化合物の有効性を測定した。図2に示されるビヒクルと比較した化合物493による足引っ込め閾値(PWT)の増加は、試験化合物が変形性関節症のMIAモデルにおいて治療有効性を呈することを示した。

#### 【0132】

##### 実施例6：ラットの皮膚切開モデルに対する化合物の効果

わずかな修正を伴うが記載されているように(Brennan et al., 1996)、ラット後足の足底面の皮膚および筋肉を $1\text{ cm}$ 切開することによって、術後疼痛をもたらした。手術のために、体重 $200\sim300\text{ g}$ のラットを $2\%$ イソフルランで麻酔した。右後足の足底面を、 $10\%$ ポビドン-ヨード溶液を用いて滅菌的に調製した。足の足底面の皮膚および筋膜を通して、足の中央から始まりかかとに向かって伸びる $1\text{ cm}$ の縦方向切開を、11番の刃を用いて行った。足底筋を持ち上げ、縦方向に切開した。穏やかな圧力で止血した後、 $5\sim0$ ナイロンの2本のマットレス縫合糸で皮膚を並置した。動物は、清潔な寝床を備えたケージ内で個々に回復させられた。

#### 【0133】

手術の2~3時間後に、動物を試験化合物で処置した。化合物493を $30\text{ mg/kg}$ で経口投与した。特定の体重において屈曲するように較正されたフォン・フレイヘア( $250\text{ g}$ 未満の体重の動物に対して $0.4, 1, 2, 4, 6, 8, 15\text{ g}$ )。いくつかの実験において、 $250\text{ g}$ 以上の体重の動物に対して $1, 2, 4, 6, 8, 15, 26\text{ g}$ を用いて、触覚異痛症を評価した。中間足底面の切開に隣接する領域を最初に調べて、 $8\text{ g}$ のフォン・フレイ力を用いて応答点を評価した。引っ込み応答がなかった場合、最高の力で応答がなくなるまで次に高い力( $15\text{ g}$ )を使用した( $250\text{ g}$ 以上の体重のラットに対して $26\text{ g}$ 、 $250\text{ g}$ 未満の体重のラットに対して $15\text{ g}$ )。いったん応答点が特定されると、次いで、アップ/ダウン法を使用して $50\%$ 引っ込み閾値を決定した(Chaplan et al., 1994)。各試験は、 $2\text{ g}$ のフォン・フレイ力で開始し、引っ込み応答がなかった場合、次に高い力を送達した。応答があった場合、次に低い力を送達した。最高の力で応答が行われなくなるまで(動物のサイズに応じて $15\text{ g}$ もしくは $26\text{ g}$ )、または初期応答後に4つの刺激が送達されるまで、この手順を実施した。次いで、Chaplan et al., 1994 (Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., Chung J.M., Yaksh T.L.: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neuroscience Methods 1994, 531(1): 1022-1027)に記載されるように、 $50\%$ 足引っ込み閾値(PWT)を計算した。図4は、ビヒクルおよびインドメタシン( $30\text{ mg/kg}$ で投与)と比較した、化合物493( $30\text{ mg/kg}$ で経口投与)で処置した動物の疼痛応答を示す。

#### 【0134】

##### 実施例7：ラットのFCA誘発痛覚過敏に対する化合物の効果

動物情報：Harlanからの雄のSprague Dawleyラット(受け取り時 $200\sim225\text{ g}$ )を使用した。到着すると、ワイヤートップ、ウッドチップの寝床、ならびに吊り下げられた食物と水のボトルを備えた靴箱型ポリカーボネートケージに、ラットを1ケージ当たり4匹収容した。フロイント完全アジュvant(FCA)(Sigma、カタログ番号5881)を注射する前に、動物を5~7日間順応させた。

#### 【0135】

実験手順：化合物を試験する2日(48時間)前、FCA注射の直前に全てのラットのベースライン読み取り値を得た。次いで、ラットに、 $1\text{ mg/mL}$ のMtb(Mycobacterium tuberculosis)を含有する $50\mu\text{L}$ のFCAを、吸入麻酔(イソフルラン)下で右後足の足蹠に注射した。FCA注射の48時間後、読み取り値を投与前ベースラインとして得、次いで、ラットに $0.5\text{ mL}$ のビヒクルまたは化合物を経口投与した( $250\text{ g}$ のラット当たり $0.5\text{ mL}$ )。投与の1時間後に再び読み取り値

10

20

30

40

50

を得た。全ての読み取り値を、足の圧力を介して機械的痛覚過敏を測定する *A n a l g e s y - M e t e r* (*U g o B a s i l e*) で得た。

#### 【 0 1 3 6 】

臨床スコアリング： F C A 誘発痛覚過敏を *A n a l g e s y - M e t e r* で試験した。簡潔に、 *A n a g e s y M e t e r* は、右後足に増加する圧力を加えた。足引っ込み閾値は、引っ込めをもたらす圧力であった。

#### 【 0 1 3 7 】

薬物処置： F C A 注射の 48 時間後に、化合物の投与前にベースラインの読み取り値を得、次いで、ラットにビヒクル ( P E G 4 0 0 ) または化合物 493 を 0 . 1 、 1 、 3 、 10 、および 30 mg / kg で経口投与した。一方、ラットの一群に、陽性対照として 50 mg / kg のジクロフェナクを経口投与した。投与の 1 時間後に再び読み取り値を得た。投与量は、 250 g のラット当たり 500 μL であった。図 1 から明らであるように、ビヒクルと比較した化合物 493 の足引っ込み閾値 ( P W T ) の増加は、化合物 493 が投与の 1 時間後に炎症性疼痛の F C A 誘発痛覚過敏モデルにおいて治療有効性を呈したこと示す。10

#### 【 0 1 3 8 】

実施例 8 : *S p r a g u e D a w l e y* ラットにおけるパクリタキセル誘発異痛症

有糸分裂阻害剤パクリタキセル ( *T a x o l* ( 登録商標 ) ) は、 固形腫瘍ならびに卵巣がんおよび乳がんの治療に最も効果的で頻繁に使用される化学療法薬のうちの 1 つである。しかしながら、療法は、疼痛を伴う末梢神経障害の望ましくない副作用と関連する場合が多い。20

#### 【 0 1 3 9 】

動物：雄の *S p r a g u e D a w l e y* ラット [ 200 ~ 250 g ] ( *H a r l a n L a b o r a t o r i e s I n c . , L i v e r m o r e , C A* ) を 1 ケージ当たり 3 匹収容し、 12 時間： 12 時間の明暗サイクル ( 午前 6 時 30 分に点灯 ) 、餌 ( *H a r l a n T e k l a d , O r a n g e , C A* 、 *R o d e n t D i e t 8 6 0 4* ) および水は自由摂取で、湿度制御 ( 40 ~ 60 % ) および温度制御 ( 68 ~ 72 °F ) の施設で維持した。処置を開始する前に 1 週間ラットを動物施設に慣れさせた。

#### 【 0 1 4 0 】

異痛症の誘発： 0 、 2 、 4 、および 6 日目に、 10 % クレモフォアビヒクル ( 500 μL ) 中 2 mg / kg のパクリタキセル ( *S i g m a A l d r i c h , S a i n t L o u i s , M O* ) でラットを腹腔内処置した。30

#### 【 0 1 4 1 】

臨床スコアリング： フォン・フレイフィラメントを使用して、触覚異痛症を試験した。簡潔に、足の触覚感度を決定するフォン・フレイフィラメントを用いた標準化アップダウン法を使用して、フォン・フレイアッセイを実施した。実際の力の対数スケールでますます太くなるか、またはますます細くなるフィラメントを足に適用することによって、知覚される強度の線形スケールを決定する。

#### 【 0 1 4 2 】

薬物処置： パクリタキセル投与開始の 8 日後、化合物の投与前にベースライン測定 ( フォン・フレイアッセイ ) を実施した。ラットのパクリタキセル処置群 ( 1 群当たり 6 匹 ) に、ビヒクル ( P E G 4 0 0 ) または 10 mg / kg の化合物 493 を経口投与した。陽性対照として、ラットに水中 100 mg / kg のガバペンチンを腹腔内投与した。経口および腹膜処置の投与量は、 500 μL であった。投与の 30 、 60 、および 180 分後に、試験化合物の有効性を測定するためにフォン・フレイアッセイを実施した。ビヒクルおよびガバペンチンと比較した化合物 493 での処置による足引っ込み閾値 ( P W T ) の増加は、がん疼痛のパクリタキセルモデルにおいて試験化合物が治療有効性を呈することを示した。時間経過は、投与の 1 時間後に最大の有効性を示す。図 3 を参照されたい。40

#### 【 0 1 4 3 】

実施例 9 : ラットにおける体温および自発運動に対する化合物の効果

10

20

30

40

50

動物：雄の Sprague Dawley ラット（300～400 g）を 1 ケージ当たり 3 匹収容し、12 時間：12 時間の明暗サイクル（午前 7 時 00 分に点灯）、餌（Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604）および水は自由摂取で、湿度制御（30～70%）および温度制御（20～22）の施設で維持した。試験前に 1 週間ラットを動物施設に慣れさせた。

#### 【0144】

体温および自発運動の測定：温度表示デバイス（Physitemp TH-5）に接続されたステンレス鋼ラット温度プローブを使用して、体温を測定した。プローブを直腸に 1 インチの深さまで挿入し、挿入の約 10 秒後、読み取りが安定したときに読み取り値を記録した。化合物の投与直前（時間 0）および投与の 60 分後に体温を測定した。Hamilton-Kinder Motor Monitor システムを使用して自発運動を測定し、このシステムは、標準ラットケージ内のフォトセルビームの遮断を検出し、このデータをコンピュータに転送する。運動活動を投与の 60～90 分後、2 回目の体温測定の直後に開始し 30 分間測定した。化合物を 2～6 mL/kg の体積で経口投与し、100% PEG 400 中に懸濁または溶解した。

10

#### 【0145】

図 5 から 8 は、ラットにおける体温および自発運動に対する 4 つの異なる化合物の効果を示した。図 6 および図 7 に示した化合物は、これらの試験において 1～100 mg/kg の PO の範囲の用量で不活性であった。図 5 中、化合物は、試験した最高用量（100 mg/kg）で体温を低下させたが、この効果は統計的に有意ではなかった。しかしながら、この化合物は、運動活動を有意に低減した。図 8 中、化合物は、試験した最高用量（100 mg/kg）で体温および自発運動の両方を有意に減少させた。

20

#### 【0146】

##### 実施例 10：脊髄神経結紮手術に対する化合物の効果

ラットは、脊椎に近い L5 および L6 脊髄神経が（L4 と共に）結合して坐骨神経を形成する前に、それらの緊密な結紮による神経障害を受ける。この手術のために、イソフルランの連続吸入を使用して動物に全身麻酔をかける。滅菌器具、手術用手袋、および臨床感染を防止するための無菌処置を使用して、専用の手術室で手術を実施する。手術部位を剃毛し、ヨード液およびアルコールで消毒する。尾または足のつまみに対する動物の反射応答を試験して、動物の麻酔レベルについて継続的に観察する。加熱パッドを使用して、処置中および動物が麻酔から回復している間の両方で体温を維持する。この手順では、L4～L6 のレベルで背下部において皮膚切開を行い、筋肉、靭帯、および椎間関節を脊椎から切除する。骨盤および L5 横突起を特定することによって正しい位置を確認する。L5 横を慎重に除去して、L4 および L5 神経を露出させる。L5 を、L4 に損傷を与えることなく（引っ張りガラスフックで）慎重に引っ掛け、しっかりと結紮する（6-0 シルク縫合）。次いで、L6 を骨盤の骨のすぐ下に配置し、同様に引っ掛け、結紮する。創傷を創面切除し、内部縫合糸および外部ステープルで閉じる。動物に乳酸リンゲル液の手術後注射を投与し、ホームケージに戻す。動物が麻酔から完全に回復するまで（重大な運動失調なしに動く能力として定義される）、典型的には 10 分未満、慎重に監視する。影響を受けた後足の運動制御が失われた（L4 運動損傷）動物を全て安楽死させる。神経障害動物を触覚異痛症の始まりについて、手術の 7～10 日後に最初に試験する。異痛症は、手術の約 14 日後に見られ、術後 45～50 日間持続する。この間、鎮痛化合物を、この慢性疼痛症状を軽減または除去する能力について試験する。

30

#### 【0147】

##### 実施例 11：慢性絞扼損傷手術に対する化合物の効果

神経障害は、坐骨神経の緩い結紮によって誘発される。この手術のために、イソフルランの連続吸入を使用して動物に全身麻酔をかける。滅菌器具、手術用手袋、および臨床感染を防止するための無菌処置を使用して、専用の手術室で手術を実施する。手術部位を剃毛し、ヨード液およびアルコールで消毒する。尾または足のつまみに対する動物の反射応答を試験し、動物の呼吸を厳密に監視して、動物の麻酔レベルについて継続的に観察する

40

50

。加熱パッドを使用して、動物が麻酔から回復している間に体温を維持する。この手順では、大腿骨において皮膚切開を行い、筋肉を鈍的に切断して坐骨神経を露出させる。4本の緩い結紮糸（クロムガット吸収性縫合糸）を神経の周囲に配置し、内部縫合糸および外部ステープルで創傷を閉じる。動物に乳酸リングル液の手術後注射を投与し、ホームケージに戻す。動物が麻酔から完全に回復するまで（重大な運動失調なしに動く能力として定義される）、典型的には10分未満、慎重に監視する。神経障害動物を触覚異痛症について、手術の7～15日後に最初に試験する。この期間中、鎮痛化合物を、これらの慢性疼痛症状を軽減または除去する能力について試験する。

#### 【0148】

実施例12：ストレプトゾトシン誘発疼痛性糖尿病性末梢神経障害（PDPN）モデル

10

雄のSprague-Dawleyラットに、クエン酸ナトリウム緩衝液中50mg/kgのストレプトゾトシン（STZ）を腹腔内注射した。STZ後の最初の48時間は10%スクロース水を、その後は通常の飲料水を自由に提供した。ラットの血糖値および体重を週に1回監視した。ファン・フレイフィラメントを使用して、経時的な触覚異痛症の発生を分析し、ディクソンのアップダウン法を使用して50%引っ込め閾値を決定した。疼痛閾値に対するCB2アゴニスト化合物699および化合物919の効果を、0.5%メチルセルロースビヒクリル中10mg/kg用量のいずれかの化合物を経口投与することによって、糖尿病および異痛症ラットにおいて評価した。触覚異痛症を、投与の1、4、および6時間後に評価した。図9および図10に示されるように、CB2アゴニスト化合物699および化合物919の両方が、このモデルにおいて6時間にわたって強力かつ持続的な鎮痛有効性を示した。

20

#### 【0149】

例13：内臓痛モデル - 苦悶

げっ歯類の疼痛アッセイでは、いくつかのCB2アゴニストの有効性は、反復投与すると減少する。苦悶モデルを使用して、化合物699の有効性を評価する。

#### 【0150】

苦悶は、氷酢酸（1.5%）を腹腔内（IP）投与することによって、雄のSprague-Dawleyラットにおいて誘発される。ラットにビヒクリ（POもしくはIP）、化合物699（3、10、もしくは30mg/kg）（0.5%MC）（PO）、リモナバント（10mg/kg）（PO）（CB1受容体拮抗薬）、AM630（10mg/kg）（PO）、またはモルヒネ（1mg/kg）（IP）を4日間投与する。試験日には、ラットを観察ケージに入れ、表D、F、H、およびJのスケジュールに従って化合物を投与する。処置群は、表E、G、I、およびKに示すとおりである。

30

#### 【0151】

単回投与評価（表DおよびE）、反復投与後の有効性の維持（表FおよびG）、アンタゴニスト相互作用（表HおよびI）、ならびに用量反応（表JおよびK）を評価するため研究を実施する。

#### 【表D】

表D

時間（分）	活動
0	ラットを観察ケージに入れる
60	ビヒクリ、モルヒネ、または化合物699を投与する
80	ビヒクリまたは酢酸を投与する（1.5%、2mL/kg）
100～130	苦悶観察およびスコアリング

40

50

## 【表 E】

表E

群1 (n = 4)
ビヒクルIP
酢酸0.5%
酢酸1%
酢酸2%
群2 (n = 4)
ビヒクルIP／ビヒクルIP
酢酸(1.5%)／ビヒクルIP
酢酸(1.5%)／モルヒネ(1mg/kg)
群3 (n = 4)
酢酸(1.5%)／ビヒクルPO
酢酸(1.5%)／化合物699(30mg/kg)
酢酸(1.5%)／モルヒネ(1mg/kg)

10

## 【表 F】

表F

20

時間(分)	活動
0	ラットを観察ケージに入れる
60	ビヒクル、モルヒネ、または化合物699を投与する
80	ビヒクルまたは酢酸を投与する(1.5%、2mL/kg)
100～130	苦悶観察およびスコアリング

## 【表 G】

表G

30

群(n=4)	亜慢性(4日間、BID)	急性1	急性2
1	ビヒクルPO	ビヒクルIP	ビヒクルPO
2	ビヒクルPO	酢酸	ビヒクルPO
3	ビヒクルPO	酢酸	化合物699
4	ビヒクルPO	酢酸	モルヒネ
5	化合物699	酢酸	ビヒクルPO
6	化合物699	酢酸	化合物699
7	モルヒネ	酢酸	ビヒクルPO
8	モルヒネ	酢酸	モルヒネ

40

## 【表 H】

表H

時間(分)	活動
0	ラットを観察ケージに入れる
60	ビヒクルまたはアンタゴニストを投与する
90	ビヒクル、モルヒネ、または化合物699を投与する
110	ビヒクルまたは酢酸を投与する(1.5%、2mL/kg)
130～160	苦悶観察およびスコアリング

50

## 【表 I】

表 I

群 (n=6)			
1	ビヒクル PO	ビヒクル PO	ビヒクル IP
2	ビヒクル PO	ビヒクル PO	酢酸
3	ビヒクル PO	モルヒネ	酢酸
4	ビヒクル PO	化合物 699 (10 mg/kg)	酢酸
5	ビヒクル PO	化合物 699 (30 mg/kg)	酢酸
6	リモナバント	ビヒクル PO	酢酸
7	リモナバント	化合物 699 (10 mg/kg)	酢酸
8	リモナバント	化合物 699 (30 mg/kg)	酢酸
9	化合物 699 (30 mg/kg)	ビヒクル PO	酢酸
10	AM630	化合物 699(10 mg/kg)	酢酸
11	AM630	化合物 699(30 mg/kg)	酢酸

10

## 【表 J】

表 J

時間 (分)	活動
0	ラットを観察ケージに入れる
60	ビヒクル、モルヒネ、または化合物 699 を投与する
80	生理食塩水または酢酸を投与する (1. 5%、2 mL / kg)
100～130	苦悶観察およびスコアリング

20

## 【表 K】

表 K

群 (n = 4)		
1	ビヒクル (0. 5%MC、PO)	生理食塩水
2	ビヒクル (0. 5%MC、PO)	酢酸
3	モルヒネ (1 mg / kg)	酢酸
4	化合物 699 (3 mg / kg)	酢酸
5	化合物 699 (10 mg / kg)	酢酸
6	化合物 699 (30 mg / kg)	酢酸

30

## 【0152】

ラットが反り返り、腹部外転、体の伸張、および／または前肢の伸展を呈するとき、苦悶拳動をスコアリングする。苦悶拳動を 5 分間の時間瓶で 30 分間スコアリングする。

40

## 【0153】

用量反応研究のために、Sprague Dawley ラット (350～430 g) を時間 0 に個々の観察ケージに入れ、1 時間後にビヒクル、モルヒネ（陽性対照）、または化合物 699 を注射した。次いで、ビヒクル、モルヒネ、または化合物 699 投与の 20 分後にラットに生理食塩水または酢酸 (IP) を投与した（表 J および K）。苦悶拳動を 20 分後に評価し、30 分間記録した（5 分間瓶で）。結果が図 11 および 12 に示される。

50

## 【0154】

データは、化合物 699 が内臓痛の苦悶モデルにおいて有効であることを示す。

## 【0155】

#### 例 1 4 : 内臓痛モデル - 大腸炎

活動性大腸炎のラットは、トリニトロベンゼンスルホン酸（T N B S）の投与後、結腸直腸膨満に対して異痛症および痛覚過敏を示す。結腸内T N B Sによって誘発された活動性大腸炎（T N B Sの4日後）のラットに化合物699を投与して、化合物699が内臓痛応答を軽減するかどうかを判定する。

##### 【 0 1 5 6 】

健康なラットを5日間、以下のうちの1つの経口胃管栄養法で1日2回処置した：1.) ビヒクル（n = 11）、または2.) 30 mg / kg の化合物699（n = 8）。腹部筋電図（E M G）電極移植に続いて、4、0、20、40、60、および80 mmHg の結腸直腸膨満での内臓運動応答（V M R）を4日目に測定する。結腸コンプライアンスに対する各処置の効果も判定する。  
10

##### 【 0 1 5 7 】

誘発大腸炎のラットをT N B S投与の1日前に開始し5日間、以下のうちの1つの経口胃管栄養法で1日2回処置した：1.) ビヒクル（n = 12）、または2.) 10 mg / kg の化合物699（n = 9）、または3.) 30 mg / kg の化合物699（n = 9）。腹部E M G電極移植に続いて、4、0、20、40、60、および80 mmHg の結腸直腸膨満でのV M Rを4日目に測定する。結腸コンプライアンスに対する各処置の効果も判定する。結果が図13に示される。

##### 【 0 1 5 8 】

これらのデータは、化合物699がT N B S誘発大腸炎のラットにおける内臓痛応答を軽減し、健康な結腸のラットにおける応答を変化させることなく用量依存的に結腸過敏症を軽減することを示す。  
20

##### 【 0 1 5 9 】

#### 例 1 5 : 臨床試験

無作為化、非盲検、並行第2a相試験を実施して、腹痛を経験しているクローン病（C D）の対象における化合物699の忍容性、薬物動態、および有効性を判定する。研究集団は、10未満のスコアの単純な内視鏡スコア（- C D）または500 mcg / g未満の便中カルプロテクチンで確認された、腸炎症が最小である、4以上の週平均腹痛スコア（A A P S）によって定義されるような、静止性から軽度に活動性の炎症性クローン病による腹痛と診断された18～80歳の成人男性および女性対象からなる。スクリーニングの最大1か月前までに得られた内視鏡検査結果が利用され得る。  
30

##### 【 0 1 6 0 】

適格な対象は、最大4週間のスクリーニング期間に入り、1 : 1の比率で研究に無作為化され、25 mg の経口用量の化合物699を1日3回（T I D）または100 mg のカプセルをT I Dで8週間投与される。対象が試験中に低血圧症状および/または心拍数の変化を経験した場合、50 mg T I D（100 mg T I Dではなく）または25 mg B I D（25 mg T I Dではなく）が投与され得る。

##### 【 0 1 6 1 】

腹痛に対する化合物699の鎮痛効果は、スクリーニング中1日2回および処置中1日3回、0（腹痛なし）から10（考え得る最悪の腹痛）の11点の数値評価スケールを使用して、対象によって日記にスコアリングされる。追加の有効性評価には、臨床改善の達成（11未満の2成分P R Oスコア（排便回数および腹痛）として定義）、ベースラインから8週目までの臨床応答、ならびにC反応性タンパク質および便中カルプロテクチンの4週目および8週目におけるベースラインからの変化が含まれる。  
40

##### 【 0 1 6 2 】

この研究の主要な目的は、腹痛を経験しているクローン病対象における化合物699の忍容性および安全性を評価することである。追加の目的は以下を含む。

薬物動態（P K）プロファイル（代謝産物を含む）および平均P Kパラメータ（C m a x、T m a x、A U C 0 - 8）の決定、

投与前（トラフ）から1日3回投与の1回目の1.5時間後（ピーク）の腹痛スコア

10

20

30

40

50

( A P S ) の変化、

ベースラインから 8 週目の平均腹痛スコア ( A A P S ) の変化、

毎週の応答者である対象の割合、

治療終了応答者である対象の割合、

A P S への応答に基づいた週当たりの疼痛のない日数、

ベースラインから 8 週目の C D 患者報告結果 ( P R O ) ドメインスコアの変化、

ベースラインから 8 週目のクローン病活動指数 ( C D A I ) の変化、

鎮痛剤の使用頻度、

4 週目および 8 週目における C 反応性タンパク質 ( C R P ) レベルの低下、

スクリーニングと 4 週目と 8 週目との間の患者健康質問票 9 ( P H Q - 9 ) スコアの変化、ならびに

4 週目および 8 週目における便中カルプロテクチンレベルの低下。

### 【 0 1 6 3 】

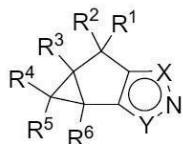
当業者であれば、本明細書に記載の例示的な実施例に対して、本発明の精神から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換、および変形を行うことが可能であり、したがって、本発明の範囲内であると見なされることを認識するであろう。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

( 項目 1 )

式 I a の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択される治療的有効量の化合物を患者に投与することを含む、内臓痛の治療または緩和を必要としている患者においてそれを行うための方法であって、

### 【 化 1 7 】



Ia

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、および R<sup>6</sup>がそれぞれ独立して、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

X が、N R<sup>7</sup> であり、Y が、C C ( O ) N ( R<sup>8</sup> ) R<sup>9</sup> であるか、または

X が、C C ( O ) N ( R<sup>8</sup> ) R<sup>9</sup> であり、Y が、N R<sup>7</sup> であり、

R<sup>7</sup> が、- R<sup>10</sup> - R<sup>11</sup> - R<sup>12</sup> - R<sup>13</sup> であり、式中、

R<sup>10</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、または R<sup>10</sup> が存在せず、

R<sup>11</sup> が、- C ( O ) N H - および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンから選択されるか、または R<sup>11</sup> が存在せず、

R<sup>12</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンであるか、または R<sup>12</sup> が存在せず、

R<sup>13</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup> が、- R<sup>14</sup> - R<sup>15</sup> - R<sup>16</sup> - R<sup>17</sup> であり、式中、

R<sup>14</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルケニレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> ~

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハログン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換される、方法。

(項目2)

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキ

10

20

30

40

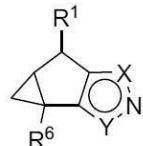
50

ル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記式Iaの化合物が、式Icの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

【化18】



Ic

10

式中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

Xが、NR<sub>7</sub>であり、Yが、CC(O)N(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>であるか、または

Xが、CC(O)N(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>であり、Yが、NR<sub>7</sub>であり、

R<sub>7</sub>が、-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>であり、式中、

R<sub>10</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、またはR<sub>10</sub>が存在せず、

R<sub>11</sub>が、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sub>11</sub>が存在せず、

R<sub>12</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>12</sub>が存在せず、

R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sub>8</sub>が、-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>であり、式中、

R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sub>14</sub>が存在せず、

R<sub>15</sub>が、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sub>15</sub>が存在せず、

R<sub>16</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>16</sub>が存在せず、

R<sub>17</sub>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～

30

40

50

C<sub>8</sub>ジアルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

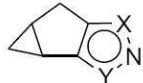
R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換される、項目1に記載の方法。

#### (項目4)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

#### 【化19】



Id

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

Xが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、シアノおよびハロゲンから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルが、ハロゲンおよびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

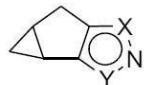
R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記アリールが、1つのヒドロキシリ基で任意に置換される、項目1に記載の方法。

#### (項目5)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オ

キシドから選択され、

【化 2 0】



Id

式中、

Xが、N R<sup>7</sup>であり、Yが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であるか、または

Xが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であり、Yが、N R<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、クロロ、およびシアノから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンが、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ヒドロキシリル、2,2,2-トリフルオロエチル、およびフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

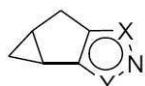
R<sup>16</sup>が、メチレン、イソプロピル-メチレン、およびプロピレンから選択されるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記アリールおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルがそれぞれ、ヒドロキシリルおよびトリフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

【化 2 1】



Id

式中、

Xが、N R<sup>7</sup>であり、Yが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であるか、または

Xが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であり、Yが、N R<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、5-クロロ-ピリジン-2-イル、5-シアノ-ピラジン-2-イル、ピラジン-2-イル、5-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-クロロ-ピリジン-2-イル、4-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-シアノ-ピリジン-2-イル、および4-オキシ-ピラジン-2-イルから選択され、

R<sup>8</sup>が、1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル、2-ヒドロキシ-インダン-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロブチル、tert-ブチル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル、tert-ブチルアミノ、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル、1-メチル-シクロブチル、

10

20

30

40

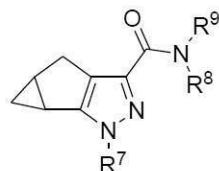
50

1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル、シアノ - ジメチル - メチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - (メチルカルバモイル) - プロピル、3 , 3 - ジメチル - 1 - (ホスホノオキシ) ブタン - 2 - イル、2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル、1 , 2 - ジメチル - プロピル、1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロチル、2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル、1 - メトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル、1 - (2 - アミノ - 3 - メチルブタノイルオキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル、1 - (4 - カルボキシブタノイルオキシ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル、2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル、2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル、1 - フルオロメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル、1 - フルオロメチル - シクロプロチル、1 - トリフルオロメチル - シクロオピル、および1 - トリフルオロメチル - シクロプロチルから選択される、項目1に記載の方法。

## (項目7)

前記式Iaの化合物が、式Ieの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択され、

## 【化22】



Ie

## 式中、

R<sub>7</sub>が、-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>であり、式中、

R<sub>10</sub>が、1 , 1 - ジメチルエチレン、1 , 1 - ジメチルメチレン、エチレン、メチレン、1 , 4 - ピペリジニレン、2 , 5 - ピラジニレン、および2 , 4 - ピリジニレンから選択されるか、またはR<sub>10</sub>が存在せず、

R<sub>11</sub>が、-C(O)NH-およびメチレンから選択されるか、またはR<sub>11</sub>が存在せず、

R<sub>12</sub>がメチレンであるか、またはR<sub>12</sub>が存在せず、

R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、プロモ、クロロ、メトキシ、シアノ、メチル、tert-ブチル、イソプロピル、ヒドロキシリル、エチル、ヘプタフルオロプロピル、シクロプロチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、プロピル、アミノ、およびメタンスルホニルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sub>8</sub>が、-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>であり、式中、

R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、メチル、tert-ブチル、エチル、テトラヒドロ - 2H - ピラニル、イソプロピル、ベンジル、ピリジニル、ヒドロキシメチル - 4 - フルオロ - フェニル、tert-ブトキシカルボニル、カルボキシ、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、テトラヒドロ - フラニル、3H - イミダゾリルメチル、ヒドロキシリル、ピロリジニル、およびシクロプロピルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sub>14</sub>が存在せず、

R<sub>15</sub>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、メチルで任意に置換されるか、またはR<sub>15</sub>が存在せず、

10

20

30

40

50

R<sub>1~6</sub>が、エチレンおよびメチレンから選択されるか、またはR<sub>1~6</sub>が存在せず、  
R<sub>1~7</sub>が、H、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルコキシ、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキル、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキルアミノ、  
C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2~C<sub>6</sub></sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール  
アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>-アルコキ  
シ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロアルキル、C<sub>5~C<sub>11</sub></sub>ビシ  
クロアルキル、C<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2~C<sub>8</sub></sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2~C<sub>8</sub></sub>ジ  
アルキルスルホンアミド、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  
オキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから  
選択され、式中、前記C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリール  
オキシ、C<sub>5~C<sub>11</sub></sub>ビシクロアルキル、C<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロアルキル、C<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロア  
ルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルが  
それぞれ、アミノ、1-t<sub>er</sub>t-ブトキシカルボニルアミノ、メチル、1-t<sub>er</sub>t-  
ブトキシカルボニル、エチル、ヒドロキシリ、イソプロピル、t<sub>er</sub>t-ブチル、フルオ  
ロ、クロロ、メトキシ、メタンスルホニル、カルボキシ、トリフルオロメトキシ、ジフル  
オロメトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ  
カルボキサミド、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、シアノ、t<sub>er</sub>t-ブチルア  
ミノ、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ブロモ、および1-メチルピロリジニ  
ルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sub>9</sub>が、H、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキル、およびC<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロアルキルから選択されるか、ま  
たは

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルお  
よびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>-アルコ  
キシ、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルコキシ、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>-アル  
コキシ、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、  
ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され  
式中、前記アリール、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3~C<sub>7</sub></sub>シクロ  
アルキル、C<sub>1~C<sub>6</sub></sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの  
置換基で任意に置換される、項目1に記載の方法。

#### (項目8)

前記式Iaの化合物が、以下の化合物：

(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-  
テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸  
(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テト  
ラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1  
-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-シアノ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-  
テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸  
(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-  
テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸  
(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テ  
トラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒ  
ドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シ  
クロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-3-カルボン酸(2-ヒ  
ドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1  
H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸t<sub>er</sub>t-ブチル

10

20

30

40

50

アミド：

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(シアノ - ジメチル - メチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒ  
ドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

リン酸モノ - (2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル)  
- 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペン  
タレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) エステル；

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [ 2 , 2 - ジメチ  
ル - 1 - ((S) - メチルカルバモイル) - プロピル] - アミド；

リン酸モノ - { ((S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ ((1aR, 5aR) - 2 - ピラジン  
- 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ  
[ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ブチル} エステル；

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒ  
ドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド；

(1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒ  
ドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル) - アミド；

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド；

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド；

リン酸モノ - ((S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - {[ (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オ  
キシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジア  
ザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ブチル) エステル；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド；

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル) - アミド；

(S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - {[ (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン  
- 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロ  
パ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸メチルエステル；

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -

10

20

30

40

50

テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ;  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 1 - メチル - シクロブチル ) - アミド ;  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( ( R ) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチル ] - アミド ;  
 ( 1 a R , 5 a R ) - ペンタン二酸モノ - ( ( S ) - 3 - メチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5  
 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ  
 - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ }  
 - ブチル ) エステル ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 ( S ) - 3 , 3 - ジメチル  
 - 2 - { [ 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ  
 - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ }  
 - ブチルエステル ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 N' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - アミド ;

10

20

30

40

50

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((R)-1,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド;

(1aR,5aR)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-フルオロメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((1S,2S)-2-ヒドロキシ-インダン-1-イル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((1S,2R)-2-ヒドロキシ-インダン-1-イル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-トリフルオロメチル-シクロブチル)-アミド;

(1aS,5aS)-2-ピラジン-2-イル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド;

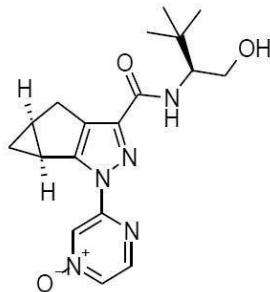
(1aS,5aS)-2-ピラジン-2-イル-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-トリフルオロメチル-シクロブチル)-アミド、および

(1aR,5aR)-2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-アミド、のいずれか、ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択される、方法1。

#### (項目9)

前記式Iaの化合物が、以下の構造を有する(1aS,5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a,2,5,5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル)-アミド(化合物A)、

#### 【化23】



化合物A

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態である、項目1記載の方法。

(項目10)

前記内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変である、項目1～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、項目1～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

10

前記内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、項目1～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記患者が、クローン病の寛解期にある、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、項目11に記載の方法。

(項目16)

20

前記患者が、クローン病に起因または関連する疼痛に対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、項目12に記載の方法。

(項目17)

前記患者が、10mg～500mgの用量の化合物Aを投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記患者が、10mg～400mgの用量の化合物Aを投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記患者が、25mg、50mg、または100mgの用量の化合物Aを投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目20)

前記用量が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、項目17～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記化合物Aが、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、項目9～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記化合物Aが、

(i) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、および16.9°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

40

外挿開始温度が約160.6～約168.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

約135未満で約0.25%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、または

(ii) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、および11.1°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約162.6～約166.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

50

約135 未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、または  
(i i i) 2 について、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6 ~ 約165.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

約135 未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、  
 または

(i v) 2 について、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

10

外挿開始温度が約163.6 ~ 約165.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

約135 未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、  
 または

(v) 2 について、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約164.6 の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

20

約135 未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記化合物Aが、化合物Aおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中で投与される、項目9~22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記医薬組成物が、10mg ~ 500mgの化合物Aを含む、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記医薬組成物が、10mg ~ 400mgの化合物Aを含む、項目23に記載の方法。

30

(項目26)

前記医薬組成物が、25mg、50mg、または100mgの化合物Aを含む、項目23に記載の方法。

(項目27)

前記医薬組成物が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、項目23~26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記患者が、疼痛補助剤を投与される、項目1~26のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記疼痛補助剤が、抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、およびデュロキセチン；抗発作薬、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、ラモトリギン、およびカルバマゼピン；筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、およびジアゼパム；睡眠誘発薬、例えば、ゾビクロン、ロラゼパム、およびテマザパム；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびアルプラゾラム；ならびにボツリヌス毒素から選択される、項目28に記載の方法。

40

(項目30)

前記患者が、追加の活性剤を投与される、項目1~29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

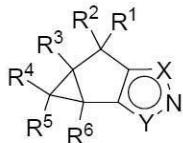
前記追加の活性剤が、鎮痛薬および抗糖尿病薬から選択される、項目30に記載の方法。

(項目32)

50

内臓痛を経験している患者において C B<sub>2</sub>受容体を選択的に活性化するための方法であつて、式 I a の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択される治療有効量の化合物を前記患者に投与することを含み、

【化 2 4】



Ia

10

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、および R<sup>6</sup>がそれぞれ独立して、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

X が、N R<sup>7</sup> であり、Y が、C C (O) N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup> であるか、または

X が、C C (O) N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup> であり、Y が、N R<sup>7</sup> であり、

R<sup>7</sup> が、- R<sup>10</sup> - R<sup>11</sup> - R<sup>12</sup> - R<sup>13</sup> であり、式中、

R<sup>10</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、または R<sup>10</sup> が存在せず、

R<sup>11</sup> が、- C (O) NH - および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンから選択されるか、または R<sup>11</sup> が存在せず、

R<sup>12</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンであるか、または R<sup>12</sup> が存在せず、

R<sup>13</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup> が、- R<sup>14</sup> - R<sup>15</sup> - R<sup>16</sup> - R<sup>17</sup> であり、式中、

R<sup>14</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルケニレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 つの置換基で任意に置換されるか、または R<sup>14</sup> が存在せず、

R<sup>15</sup> が、- C (O) NH - 、- C (O) - 、- C (O) O - 、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで任意に置換されるか、または R<sup>15</sup> が存在せず、

R<sup>16</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンであるか、または R<sup>16</sup> が存在せず、

R<sup>17</sup> が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>5</sub> ~ C<sub>11</sub> ピシクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ

20

30

40

50

アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される1つの置換基で任意に置換される、方法。

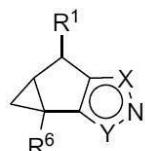
(項目33)

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目32に記載の方法。

(項目34)

前記式Iaの化合物が、式Icの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

【化25】



Ic

式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であるか、または

Xが、CC(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

10

20

30

40

50

R<sub>7</sub>が、-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>であり、式中、

R<sub>10</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、またはR<sub>10</sub>が存在せず、

R<sub>11</sub>が、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sub>11</sub>が存在せず、

R<sub>12</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>12</sub>が存在せず、

R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sub>8</sub>が、-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>であり、式中、

R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sub>14</sub>が存在せず、

R<sub>15</sub>が、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sub>15</sub>が存在せず、

R<sub>16</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>16</sub>が存在せず、

R<sub>17</sub>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sub>9</sub>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換される、項

10

20

30

40

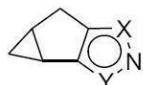
50

目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記式 I a の化合物が、式 I d の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択され、

【化 2 6】



Id

10

式中、

X が、  $\text{N R}^7$  であり、 Y が、  $\text{C C}(\text{O})\text{N H R}^8$  であるか、 または

X が、  $\text{C C}(\text{O})\text{N H R}^8$  であり、 Y が、  $\text{N R}^7$  であり、

$\text{R}^7$  が、 アリールおよびヘテロアリールから選択され、 式中、 前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、 シアノおよびハロゲンから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

$\text{R}^8$  が、 -  $\text{R}^{14}$  -  $\text{R}^{15}$  -  $\text{R}^{16}$  -  $\text{R}^{17}$  であり、 式中、

$\text{R}^{14}$  が、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキレンおよび  $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキレンから選択され、 式中、 前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキレンが、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 アリール、 ヘテロシクリル、 およびヒドロキシリルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、 式中、 前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルが、 ハロゲンおよびヒドロキシリルから選択される 1 つの置換基で任意に置換されるか、 または  $\text{R}^{14}$  が存在せず、

$\text{R}^{15}$  が、 -  $\text{C}(\text{O})\text{N H} -$  および -  $\text{C}(\text{O})\text{O} -$  から選択されるか、 または  $\text{R}^{15}$  が存在せず、

$\text{R}^{16}$  が、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキレンであるか、 または  $\text{R}^{16}$  が存在せず、

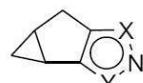
$\text{R}^{17}$  が、 H、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルアミノ、 アミノ、 アリール、 カルボキシ、 シアノ、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  ハロアルキル、 ヘテロアリール、 ヒドロキシリル、 およびホスホノオキシから選択され、 式中、 前記アリールが、 1 つのヒドロキシリル基で任意に置換される、 項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 6)

20

前記式 I a の化合物が、 式 I d の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択され、

【化 2 7】



Id

30

式中、

X が、  $\text{N R}^7$  であり、 Y が、  $\text{C C}(\text{O})\text{N H R}^8$  であるか、 または

X が、  $\text{C C}(\text{O})\text{N H R}^8$  であり、 Y が、  $\text{N R}^7$  であり、

$\text{R}^7$  が、 アリールおよびヘテロアリールから選択され、 式中、 前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、 フルオロ、 クロロ、 およびシアノから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

$\text{R}^8$  が、 -  $\text{R}^{14}$  -  $\text{R}^{15}$  -  $\text{R}^{16}$  -  $\text{R}^{17}$  であり、 式中、

$\text{R}^{14}$  が、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキレンおよび  $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキレンから選択され、 式中、 前記  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキレンが、 テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、 ヒドロキシリル、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、 およびフルオロメチルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されるか、 または  $\text{R}^{14}$  が存在せず、

$\text{R}^{15}$  が、 -  $\text{C}(\text{O})\text{N H} -$  および -  $\text{C}(\text{O})\text{O} -$  から選択されるか、 または  $\text{R}^{15}$  が存在

40

50

せず、

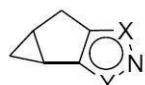
R<sub>1~6</sub>が、メチレン、イソプロピル-メチレン、およびプロピレンから選択されるか、またはR<sub>1~6</sub>が存在せず、

R<sub>1~7</sub>が、H、C<sub>1~C\_6</sub>アルキル、C<sub>1~C\_6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3~C\_7</sub>シクロアルキル、C<sub>1~C\_6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記アリールおよびC<sub>3~C\_7</sub>シクロアルキルがそれぞれ、ヒドロキシリルおよびトリフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目32に記載の方法。

(項目37)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

**【化28】**



Id

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

Xが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、5-クロロ-ピリジン-2-イル、5-シアノ-ピラジン-2-イル、ピラジン-2-イル、5-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-クロロ-ピリジン-2-イル、4-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-シアノ-ピリジン-2-イル、および4-オキシ-ピラジン-2-イルから選択され、

R<sup>8</sup>が、1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル、2-ヒドロキシ-インダン-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロブチル、tert-ブチル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル、tert-ブチルアミノ、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル、1-メチル-シクロブチル、1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル、シアノ-ジメチル-メチル、2,2-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-プロピル、3,3-ジメチル-1-(ホスホノオキシ)ブタン-2-イル、2-ヒドロキシ-1-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル、1,2-ジメチル-プロピル、1-ピリジン-2-イル-シクロブチル、2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル、2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル、1-メトキシ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル、1-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)-3-メチルブタン-2-イル、1-(4-カルボキシブタノイルオキシ)-3-メチルブタン-2-イル、3,3,3-トリフルオロ-1-ヒドロキシメチル-プロピル、2-フルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-フルオロ-1-フルオロメチル-1-ヒドロキシメチル-エチル、1-フルオロメチル-2,2-ジメチル-プロピル、1-フルオロメチル-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロオキシル、および1-トリフルオロメチル-シクロブチルから選択される、項目32に記載の方法。

(項目38)

前記式Iaの化合物が、式Ieの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

10

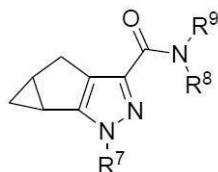
20

30

40

50

## 【化29】



Ie

式中、

R<sub>7</sub>が、-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>であり、式中、R<sub>10</sub>が、1,1-ジメチルエチレン、1,1-ジメチルメチレン、エチレン、メチレン  
1,4-ピペリジニレン、2,5-ピラジニレン、および2,4-ピリジニレンから選択されるか、またはR<sub>10</sub>が存在せず、R<sub>11</sub>が、-C(O)NH-およびメチレンから選択されるか、またはR<sub>11</sub>が存在せず、R<sub>12</sub>がメチレンであるか、またはR<sub>12</sub>が存在せず、R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、  
ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ア  
リール、およびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、プロモ、クロロ、メトキシ、シア  
ノ、メチル、t e r t -ブチル、イソプロピル、ヒドロキシリル、エチル、ヘプタフルオロ  
プロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、ジメチルアミノ、メト  
キシ、エトキシ、メチルアミノ、プロピル、アミノ、およびメタンスルホニルから選択さ  
れる1つまたは2つの置換基で任意に置換され、R<sub>8</sub>が、-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアル  
キレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>  
アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、メチル、t e r t -ブチル、エチル、テ  
トラヒドロ-2H-ピラニル、イソプロピル、ベンジル、ピリジニル、ヒドロキシメチル  
-4-フルオロ-フェニル、t e r t -ブトキシカルボニル、カルボキシ、メトキシメチ  
ル、ヒドロキシエチル、テトラヒドロ-フラニル、3H-イミダゾリルメチル、ヒドロキ  
シリル、ピロリジニル、およびシクロプロピルから選択される1つ以上の置換基で任意に置  
換されるか、またはR<sub>14</sub>が存在せず、R<sub>15</sub>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロア  
ルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロ  
シクリレンが、メチルで任意に置換されるか、またはR<sub>15</sub>が存在せず、R<sub>16</sub>が、エチレンおよびメチレンから選択されるか、またはR<sub>16</sub>が存在せず、R<sub>17</sub>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、  
C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール  
、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキ  
シ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシ  
クロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C  
8ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  
オキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから  
選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリール  
オキシ、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロア  
ルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルが  
それぞれ、アミノ、1-t e r t -ブトキシカルボニルアミノ、メチル、1-t e r t -  
ブトキシカルボニル、エチル、ヒドロキシリル、イソプロピル、t e r t -ブチル、フルオ  
ロ、クロロ、メトキシ、メタンスルホニル、カルボキシ、トリフルオロメトキシ、ジフル  
オロメトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ  
カルボキサミド、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、シアノ、t e r t -ブチルア

10

20

30

40

50

ミノ、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、プロモ、および1-メチルピロリジニルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され式中、前記アリール、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される1つの置換基で任意に置換される、項目32に記載の方法。

(項目39)

前記式Iaの化合物が、以下の化合物：

(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

リン酸モノ-(2-{[(1aR, 5aR)-2-(4-シアノ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-プロピル)エステル；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸[2, 2-ジメチル-1-((S)-メチルカルバモイル)-プロピル]-アミド；

10

20

30

40

50

リン酸モノ - { ( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ ( ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ) - アミノ } - プチル } エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( 1 - ヒドロキシメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( 1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル ) - アミド ;

リン酸モノ - (( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プチル } エステル ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル ) - アミド ;

( S ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - { [ ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸メチルエステル ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( 1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( 1 - トリフルオロメチル - シクロブチル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル ) - アミド ;

( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

(1 - メチル - シクロプロチル) - アミド;

((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エチル] - アミド;

((1aR, 5aR) - ペンタン二酸モノ - ((S) - 3 - メチル - 2 - {[(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ブチル) エステル;

((1aS, 5aS) - (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - {[(2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - ブチルエステル;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 N' - tert - ブチル - ヒドラジド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド;

((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - フルオロメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - 10

10

20

30

40

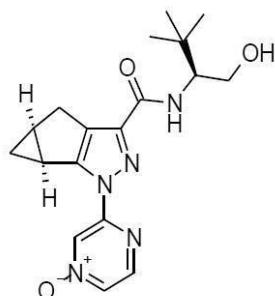
50

テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 1 - フルオロメチル - シクロブチル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオ  
 ロメチル - シクロブチル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオ  
 ロメチル - シクロプロピル) - アミド、および  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
 酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド、のいずれか、ならびにその  
 薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択される、方法 1。

( 項目 4 0 )

前記式 I a の化合物が、以下の構造を有する ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピ  
 ラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シク  
 ロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 -  
 ジメチル - プロピル) - アミド ( 化合物 A )、

【化 3 0 】



化合物A

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態である、項目 3 2 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀  
 炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎  
 、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢  
 性前立腺炎、または術後腹部病変である、項目 3 2 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、項目 3 2 ~ 4 0 のいずれ  
 か一項に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、項目 3 2 ~ 4 0 のいずれか  
 一項に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記患者が、クローン病の寛解期にある、項目 4 3 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

10

20

30

40

50

前記患者が、クローン病の寛解期にあり、慢性内臓痛を有する、項目43に記載の方法。  
 (項目46)

前記患者が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛に対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、項目42に記載の方法。

(項目47)

前記患者が、クローン病に起因または関連する痛みに対してオピオイド鎮痛薬で以前に治療されている、項目43に記載の方法。

(項目48)

前記患者が、10mg～500mgの用量の化合物Aを投与される、項目32～47のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目49)

前記患者が、10mg～400mgの用量の化合物Aを投与される、項目32～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

前記患者が、25mg、50mg、または100mgの用量の化合物Aを投与される、項目32～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

前記用量が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、項目48～50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

20

前記化合物Aが、無水の非溶媒和結晶形態で投与される、項目40～51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

前記化合物Aが、

(i) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、および16.9°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約160.6～約168.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.25%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

(ii) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、および11.1°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約162.6～約166.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、または

(iii) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6～約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

30

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

(iv) 2 に関して、8.5°±0.2°、10.7°±0.2°、16.9°±0.2°、25.4°±0.2°、11.1°±0.2°、9.8°±0.2°、および17.4°±0.2°におけるピークを含む粉末X線回折パターン、

外挿開始温度が約163.6～約165.6の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびにノもしくは

約135未満で約0.05%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、

または

40

50

(v) 2 に関して、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末X線回折パターン。

外挿開始温度が約 $164.6$ の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム、ならびに／もしくは

約 $135$ 未満で約 $0.05\%$ の重量損失を示す熱重量分析プロファイル、を示す、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記化合物Aが、化合物Aおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中で投与される、項目40～54のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目55)

前記医薬組成物が、 $10\text{mg} \sim 500\text{mg}$ の化合物Aを含む、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記医薬組成物が、 $10\text{mg} \sim 400\text{mg}$ の化合物Aを含む、項目54に記載の方法。

(項目57)

前記医薬組成物が、 $25\text{mg}$ 、 $50\text{mg}$ 、または $100\text{mg}$ の化合物Aを含む、項目54に記載の方法。

(項目58)

前記医薬組成物が、1日当たり1回、2回、または3回投与される、項目54～57のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目59)

前記患者が、疼痛補助剤を投与される、項目32～58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

疼痛補助剤が、抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、およびデュロキセチン；抗発作薬、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、ラモトリギン、およびカルバマゼピン；筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、シクロベンザブリン、メトカルバモール、およびジアゼパム；睡眠誘発薬、例えば、ゾピクロン、ロラゼパム、およびテマザepam；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびアルプラゾラム；ならびにボツリヌス毒素から選択される、項目59に記載の方法。

30

(項目61)

前記患者が、追加の活性剤を投与される、項目32～60のいずれか一項に記載の方法。

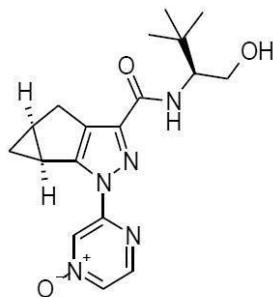
(項目62)

前記追加の活性剤が、鎮痛薬および抗糖尿病薬から選択される、項目61に記載の方法。

(項目63)

内臓痛の治療または緩和のための薬剤の製造における、以下の構造を有する(1aS, 5aS)-2-(4-オキシ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[а]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド(化合物A)、

【化31】



化合物A

40

50

またはその薬学的に許容される塩または結晶形態の使用。

(項目 64)

前記内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変である、項目 63 に記載の使用。

(項目 65)

前記内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、項目 63 に記載の使用。

(項目 66)

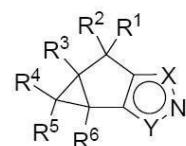
前記内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、項目 63 に記載の使用。

10

(項目 67)

内臓痛の緩和のための医薬組成物であって、前記組成物が、式 I a の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドから選択される治療的有効量の化合物を含み、

【化 32】



Ia

20

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、および R<sup>6</sup> がそれぞれ独立して、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

X が、N R<sup>7</sup> であり、Y が、C C (O) N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup> であるか、または

X が、C C (O) N (R<sup>8</sup>) R<sup>9</sup> であり、Y が、N R<sup>7</sup> であり、

R<sup>7</sup> が、- R<sup>10</sup> - R<sup>11</sup> - R<sup>12</sup> - R<sup>13</sup> であり、式中、

R<sup>10</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択されるか、または R<sup>10</sup> が存在せず、

R<sup>11</sup> が、- C (O) NH - および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンから選択されるか、または R<sup>11</sup> が存在せず、

30

R<sup>12</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンであるか、または R<sup>12</sup> が存在せず、

R<sup>13</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、シアノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup> が、- R<sup>14</sup> - R<sup>15</sup> - R<sup>16</sup> - R<sup>17</sup> であり、式中、

R<sup>14</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルケニレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキカルボニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 つの置換基で任意に置換されるか、または R<sup>14</sup> が存在せず、

40

R<sup>15</sup> が、- C (O) NH - 、- C (O) - 、- C (O) O - 、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルで任意に置換されるか、または R<sup>15</sup>

50

が存在せず、

R<sup>16</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、  
R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、  
C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール  
アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコ  
キシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビ  
シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～  
C<sub>8</sub>ジアルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリー  
ルオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシか  
ら選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ  
アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C  
7シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、および  
ウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C  
6アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C  
3～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>  
～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリ  
から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、ま  
たは

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルお  
よびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコ  
キシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アル  
コキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、  
ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され  
、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロ  
アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの  
置換基で任意に置換される、組成物。

(項目68)

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロ  
シクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、  

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、  
C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール  
アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコ  
キシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビ  
シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～  
C<sub>8</sub>ジアルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリー  
ルオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシか  
ら選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリ-  
ルオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロ  
アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイル  
がそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキ  
ル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>  
シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハ  
ロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択  
される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目66に記載の組成物。

(項目69)

前記式Iaの化合物が、式Icの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オ  
キシドから選択され、

10

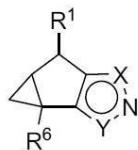
20

30

40

50

## 【化33】



Ic

式中、

R<sub>1</sub>およびR<sub>6</sub>がそれぞれ独立して、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、  
Xが、N R<sub>7</sub>であり、Yが、C C (O) N (R<sub>8</sub>) R<sub>9</sub>であるか、または  
Xが、C C (O) N (R<sub>8</sub>) R<sub>9</sub>であり、Yが、N R<sub>7</sub>であり、  
R<sub>7</sub>が、-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-R<sub>12</sub>-R<sub>13</sub>であり、式中、  
R<sub>10</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択さ  
れるか、またはR<sub>10</sub>が存在せず、

R<sub>11</sub>が、-C(O)NH-およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンから選択されるか、またはR<sub>11</sub>  
が存在せず、

R<sub>12</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>12</sub>が存在せず、  
R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、  
ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ア  
リール、およびヘテロアリールがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、  
C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロア  
ルキル、シアノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およ  
びヒドロキシリルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、  
R<sub>8</sub>が、-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub>であり、式中、

R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアル  
キレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>  
アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～  
C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキシ、ヘテロアリール、ヘ  
テロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式  
中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびアリールが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ハロゲ  
ン、ヘテロアリール、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換され  
るか、またはR<sub>14</sub>が存在せず、

R<sub>15</sub>が、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C  
3～C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、  
式中、前記ヘテロシクリレンが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルで任意に置換されるか、またはR<sub>15</sub>  
が存在せず、

R<sub>16</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンであるか、またはR<sub>16</sub>が存在せず、  
R<sub>17</sub>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、  
C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール  
アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコ  
キシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビ  
シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>～  
C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリー  
ルオキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシか  
ら選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアミノ  
アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C  
7シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およ  
びウレイルがそれぞれ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～C  
6アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C

10

20

30

40

50

$C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$  ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

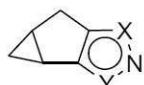
R<sup>9</sup>が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、および $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、カルボ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され式中、前記アリール、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、およびヘテロアリールが、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換される、項目67に記載の組成物。

(項目70)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

### 【化34】



Id

10

20

式中、

Xが、NR<sup>7</sup>であり、Yが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であるか、または

Xが、CC(O)NHR<sup>8</sup>であり、Yが、NR<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、シアノおよびハロゲンから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンおよび $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレンから選択され、式中、前記 $C_1 \sim C_6$  アルキレンが、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記 $C_1 \sim C_6$  アルキルが、ハロゲンおよびヒドロキシリルから選択される1つの置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

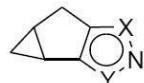
R<sup>16</sup>が、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンであるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシリル、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記アリールが、1つのヒドロキシリル基で任意に置換される、項目67に記載の組成物。

(項目71)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

### 【化35】



Id

40

50

式中、

Xが、N R<sup>7</sup>であり、Yが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であるか、または

Xが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であり、Yが、N R<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、式中、前記アリールおよびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、クロロ、およびシアノから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンが、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ヒドロキシリ、2,2,2-トリフルオロエチル、およびフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-および-C(O)O-から選択されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

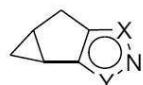
R<sup>16</sup>が、メチレン、イソプロピル-メチレン、およびプロピレンから選択されるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記アリールおよびC<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルがそれぞれ、ヒドロキシリおよびトリフルオロメチルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、項目67に記載の組成物。

(項目72)

前記式Iaの化合物が、式Idの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

### 【化36】



Id

式中、

Xが、N R<sup>7</sup>であり、Yが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であるか、または

Xが、C C (O) N H R<sup>8</sup>であり、Yが、N R<sup>7</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、5-クロロ-ピリジン-2-イル、5-シアノ-ピラジン-2-イル、ピラジン-2-イル、5-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-クロロ-ピリジン-2-イル、4-フルオロ-ピリジン-2-イル、4-シアノ-ピリジン-2-イル、および4-オキシ-ピラジン-2-イルから選択され、

R<sup>8</sup>が、1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル、1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル、2-ヒドロキシ-インダン-1-イル、1-ヒドロキシメチル-シクロブチル、tert-ブチル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチル-エチル、tert-ブチルアミノ、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(ホスホノオキシ)プロパン-2-イル、1-メチル-シクロブチル、1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル、シアノ-ジメチル-メチル、2,2-ジメチル-1-(メチルカルバモイル)-プロピル、3,3-ジメチル-1-(ホスホノオキシ)ブタン-2-イル、2-ヒドロキシ-1-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-エチル、1,2-ジメチル-プロピル、1-ピリジン-2-イル-シクロブチル、2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル、2,2-ジメチル-1-ピリジン-2-イル-プロピル、1-メトキシ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル、1-(2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ)-3-メチルブタン-2-イル、1-(4-

10

20

30

40

50

-カルボキシブタノイルオキシ) -3-メチルブタン-2-イル、3,3,3-トリフルオロ-1-ヒドロキシメチル-プロピル、2-フルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-フルオロ-1-フルオロメチル-1-ヒドロキシメチル-エチル、1-フルオロメチル-2,2-ジメチル-プロピル、1-フルオロメチル-シクロブチル、1-トリフルオロメチル-シクロオピル、および1-トリフルオロメチル-シクロブチルから選択される、項目67に記載の組成物。

## (項目73)

前記式Iaの化合物が、式Ieの化合物ならびにその薬学的に許容される塩およびN-オキシドから選択され、

## 【化37】

10



Ie

## 式中、

R<sup>7</sup>が、-R<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>であり、式中、

R<sup>10</sup>が、1,1-ジメチルエチレン、1,1-ジメチルメチレン、エチレン、メチレン、1,4-ペリジニレン、2,5-ピラジニレン、および2,4-ピリジニレンから選択されるか、またはR<sup>10</sup>が存在せず、

20

R<sup>11</sup>が、-C(O)NH-およびメチレンから選択されるか、またはR<sup>11</sup>が存在せず、R<sup>12</sup>がメチレンであるか、またはR<sup>12</sup>が存在せず、

R<sup>13</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリルから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、およびヘテロアリールがそれぞれ、フルオロ、プロモ、クロロ、メトキシ、シアノ、メチル、tert-ブチル、イソプロピル、ヒドロキシリル、エチル、ヘプタフルオロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、プロピル、アミノ、およびメタンスルホニルから選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換され、

30

R<sup>8</sup>が、-R<sup>14</sup>-R<sup>15</sup>-R<sup>16</sup>-R<sup>17</sup>であり、式中、

R<sup>14</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルケニレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンおよびヘテロシクリレンがそれぞれ、メチル、tert-ブチル、エチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、イソプロピル、ベンジル、ピリジニル、ヒドロキシリル-4-フルオロ-フェニル、tert-ブトキシカルボニル、カルボキシ、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、テトラヒドロ-フラニル、3H-イミダゾリルメチル、ヒドロキシリル、ピロリジニル、およびシクロプロピルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるか、またはR<sup>14</sup>が存在せず、

R<sup>15</sup>が、-C(O)NH-、-C(O)-、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択され、式中、前記ヘテロシクリレンが、メチルで任意に置換されるか、またはR<sup>15</sup>が存在せず、

40

R<sup>16</sup>が、エチレンおよびメチレンから選択されるか、またはR<sup>16</sup>が存在せず、

R<sup>17</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボキサミド、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、ウレイル、アミノ、アリール、アリールアミノ、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>~C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>ジアルキルスルホニアミド、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール

50

オキシ、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、およびホスホノオキシから選択され、式中、前記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリール、アリールアミノ、アリールオキシ、C<sub>5</sub>～C<sub>11</sub>ビシクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロビシクリル、ヘテロシクリル、およびウレイルがそれぞれ、アミノ、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチル、1-tert-ブトキシカルボニル、エチル、ヒドロキシリ、イソプロピル、tert-ブチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、メタンスルホニル、カルボキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシカルボキサミド、トリフルオロメチル、ジエチルアミノ、シアノ、tert-ブチルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、プロモ、および1-メチルピロリジニルから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>が、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択されるか、または

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが両方とも結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択される基を形成し、それぞれ、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、カルボ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシリから選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、式中、前記アリール、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、およびヘテロアリールが、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシリから選択される1つの置換基で任意に置換される、項目67に記載の組成物。

(項目74)

前記式Iaの化合物が、以下の化合物：

(1aR, 5aR)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-シアノ-ピラジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸tert-ブチルアミド；

(1aR, 5aR)-2-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸(シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；

(1aR, 5aR)-2-ピラジン-2-イル-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2, 3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペントレン-4-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-プロピル)-アミド；

10

20

30

40

50

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

リン酸モノ - (2 - { [(1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル)  
- 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペン  
タレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 2 - メチル - プロピル) エステル;

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1  
H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 [2, 2 - ジメチ  
ル - 1 - ((S) - メチルカルバモイル) - プロピル] - アミド;

リン酸モノ - {((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [( (1aR, 5aR) - 2 - ピラジン  
- 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ  
[a] ペンタレン - 4 - カルボニル) - アミノ] - プチル} エステル;

(1aR, 5aR) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1  
H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒ  
ドロキシ - 1 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - エチル) - アミド;

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1  
H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒ  
ドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - ヒドロキシメチル - シクロプロチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロチル) - アミド;

リン酸モノ - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - {[ ( (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オ  
キシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジア  
ザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プチル) エステル;

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド;

(1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
((S) - メチルカルバモイル - フェニル - メチル) - アミド;

(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - {[ ( (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン  
- 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロ  
パ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸メチルエステル;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
(1 - トリフルオロメチル - シクロプロチル) - アミド;

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

((R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド;  
 ((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド;  
 ((1aR, 5aR) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - エチル) - アミド;  
 ((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド;

((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;  
 ((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エチル] - アミド;

((1aR, 5aR) - ペンタン二酸モノ - ((S) - 3 - メチル - 2 - { [ (1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) エステル;

((1aS, 5aS) - (S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸 (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - { [ 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチルエステル;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチル - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル) - アミド;  
 ((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;  
 ((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 N' - tert - ブチル - ヒドラジド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((R) - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;

((1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -  
 テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド;

((1aR, 5aR) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a -

10

20

30

40

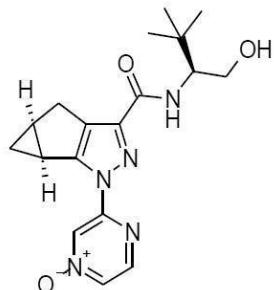
50

テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (( S ) - 1 - フルオロメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 (( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸  
 ( 1 - フルオロメチル - シクロブチル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオ  
 ロメチル - シクロブチル) - アミド;  
 ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1  
 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( 1 - トリフルオ  
 ロメチル - シクロブチル) - アミド、および  
 ( 1 a R , 5 a R ) - 2 - ( 4 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン  
 酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド、のいずれか、ならびにその  
 薬学的に許容される塩およびN - オキシドから選択される、方法1。

( 項目 75 )

前記式 I a の化合物が、以下の構造を有する ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピ  
 ラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シク  
 ロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 (( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 -  
 ジメチル - プロピル) - アミド ( 化合物 A )、

【化 38】



化合物A

またはその薬学的に許容される塩もしくは結晶形態である、項目 6 7 に記載の組成物。

( 項目 76 )

前記内臓痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀  
 炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎  
 、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢  
 性前立腺炎、または術後腹部病変である、項目 6 7 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

(項目 7 7 )

前記内臓痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する疼痛である、項目 7 6 に記載の組成物。

(項目 7 8 )

前記内臓痛が、クローン病に起因または関連する疼痛である、項目 7 6 に記載の組成物。

(項目 7 9 )

前記疼痛が、軽度から中等度の疼痛である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 0 )

前記疼痛が、中等度から中等度に重度の疼痛である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。 10

(項目 8 1 )

前記個人が、40mm以上の視覚アナログスケール疼痛スコアを有する、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 2 )

前記個人が、4以上のリッカート数値評価スケール疼痛スコアを有する、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。 20

(項目 8 3 )

前記疼痛が、長期間にわたる連續的な24時間オピオイド療法を必要とする中等度から重度の疼痛である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 4 )

前記疼痛が、急性疼痛である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 5 )

前記方法が、短期使用(5日以下)のためである、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。 30

(項目 8 6 )

前記疼痛が、慢性内臓痛である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 7 )

前記化合物が、化合物 699 であり、前記疼痛が、腹痛、骨盤痛、内臓に起因もしくは関連する疼痛、疼痛性膀胱症候群、膀胱炎、慢性膀胱炎、炎症性腸疾患、子宮内膜症、間質性膀胱炎、化学療法誘発性間質性膀胱炎、潰瘍性間質性膀胱炎、非潰瘍性間質性膀胱炎、自己免疫性間質性膀胱炎、前立腺炎、慢性前立腺炎、または術後腹部病変である、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。 40

(項目 8 8 )

前記化合物が、化合物 699 であり、前記疼痛が、炎症性腸疾患に起因または関連する、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8 9 )

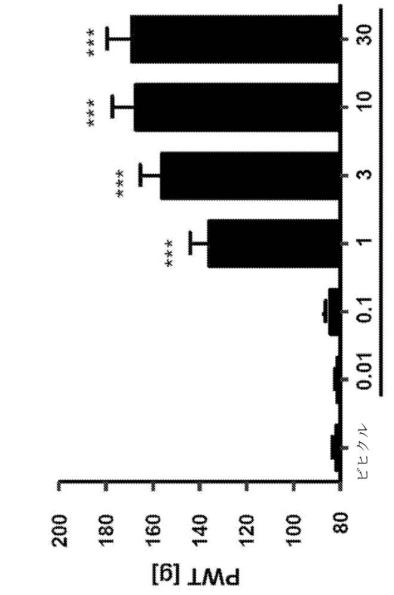
前記化合物が、化合物 699 であり、前記疼痛が、クローン病に起因または関連する、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用、または項目 6 7 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【図面】

【図 1】

【図 1】

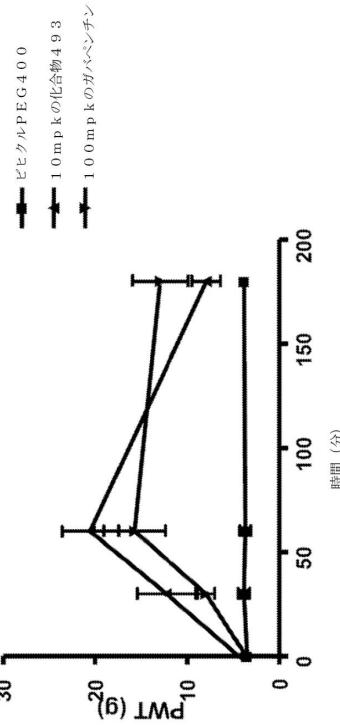
投与の1時間後の炎症性疼痛のFCA誘発強度モデルにおける化合物4-9-3の効果



【図 3】

【図 3】

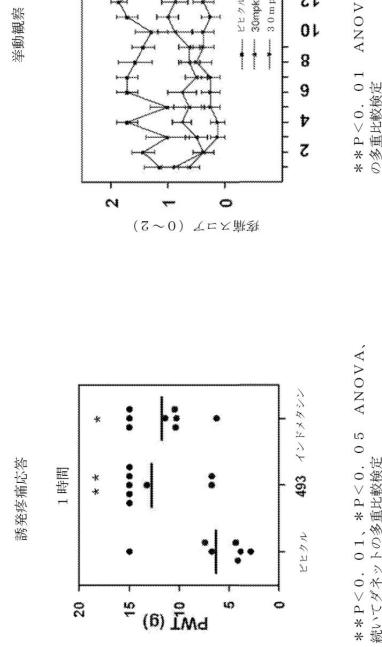
バクタキセル誘発異常痛に対する1.0mpkの化合物4-9-3の時間経過：8日目



【図 4】

【図 4】

皮膚切開モデルにおける化合物4-9-3の効果



化合物4-9-3 (mg/kg, p.o.)

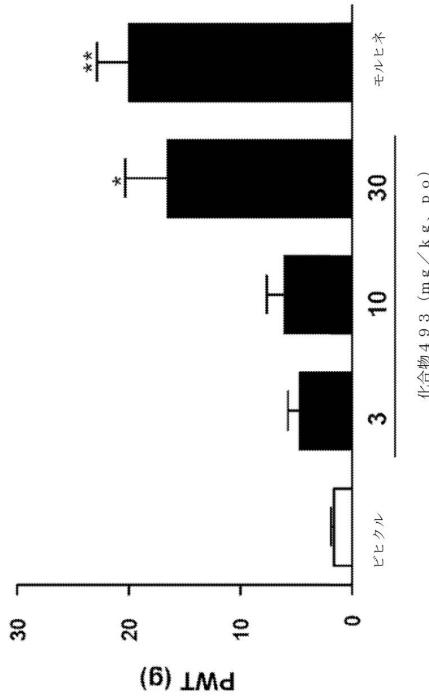
※ \*\* P < 0.01, \* P < 0.05 ANOVA、統いてダネットの多重比較検定

10  
20  
30  
40  
50

【図 2】

【図 2】

投与の1時間後のM1誘発形性関節症モデルにおける化合物4-9-3の効果

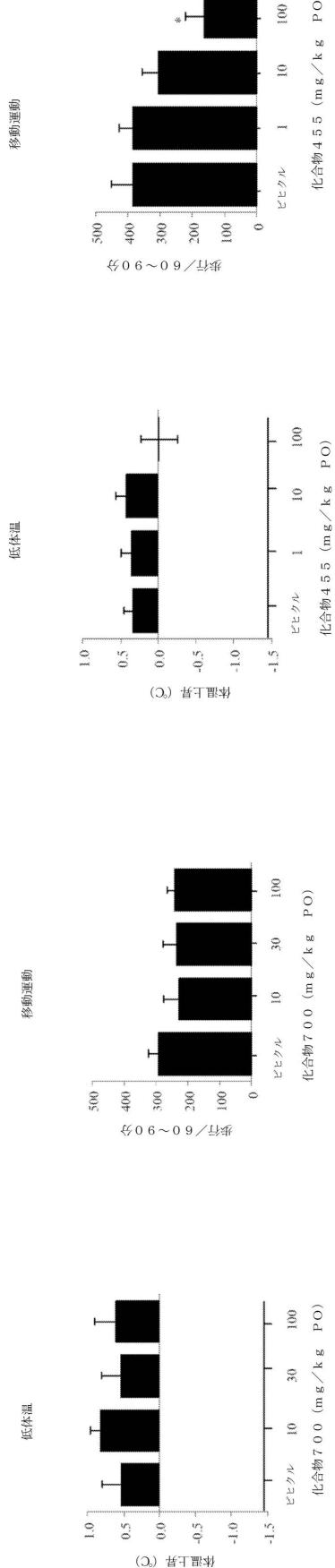


10  
20  
30  
40

【図 5】

【図5】

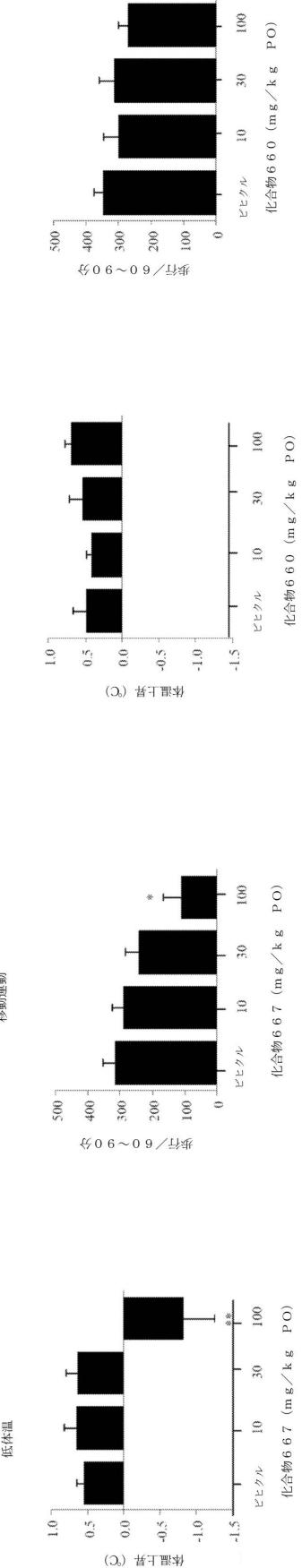
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物455の効果  
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物700の効果



【図 6】

【図6】

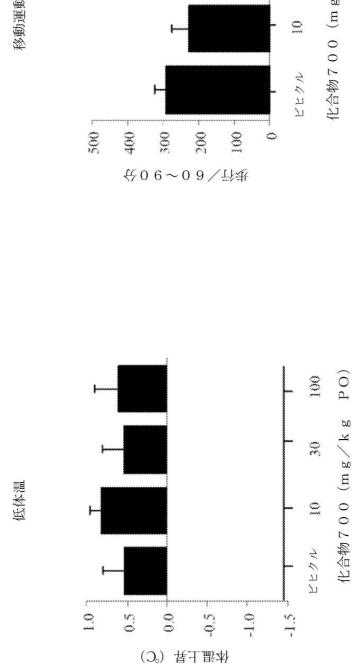
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物660の効果  
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物660の効果



【図 7】

【図7】

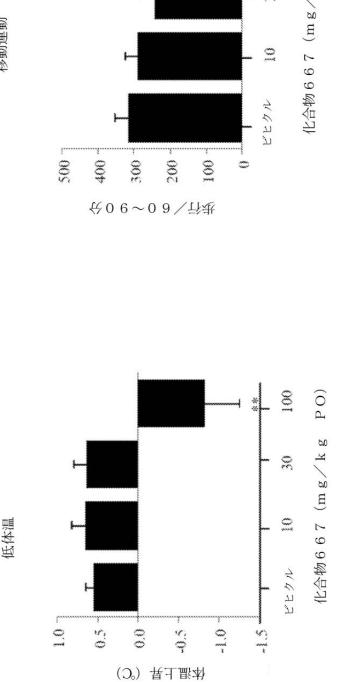
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物667の効果



【図 8】

【図8】

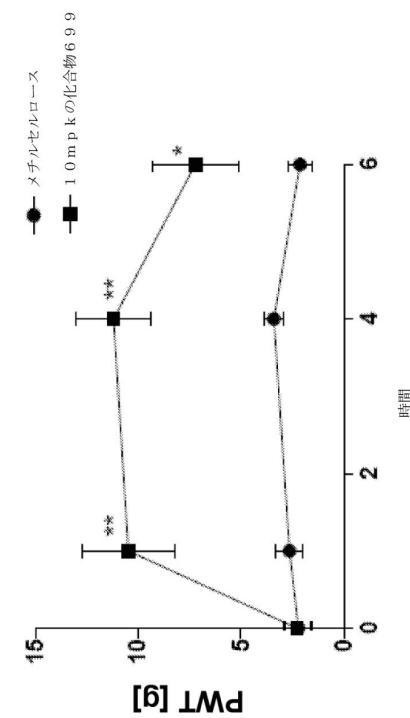
ラットにおける体温および自発運動に対する化合物667の効果



【図 9】

【図9】

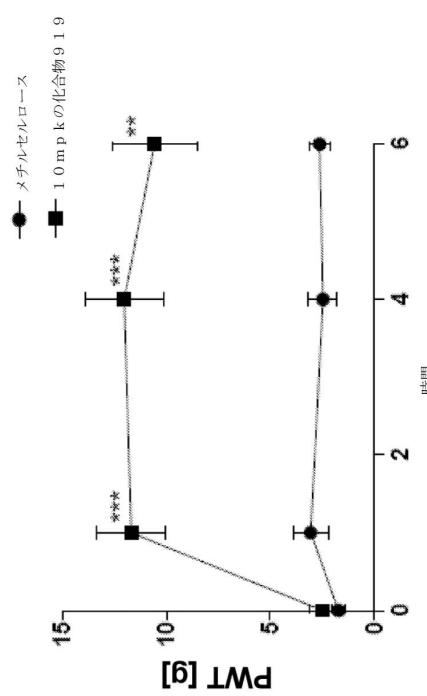
STZ誘発PDPNモデルにおける化合物6.9.9（化合物A）の効果



【図 10】

【図10】

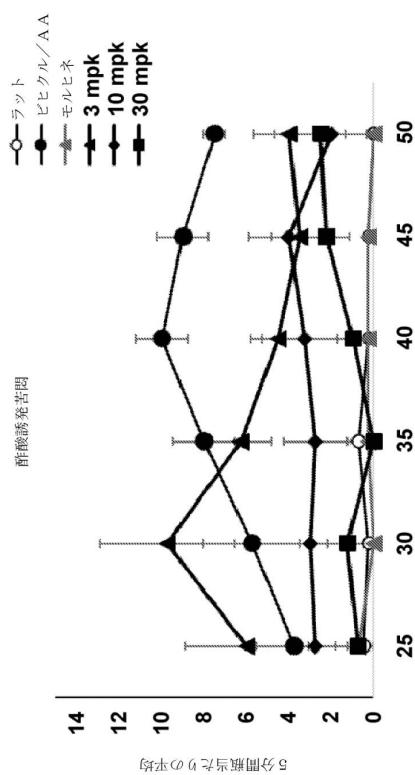
STZ誘発PDPNモデルにおける化合物9.1.9の効果



【図 11】

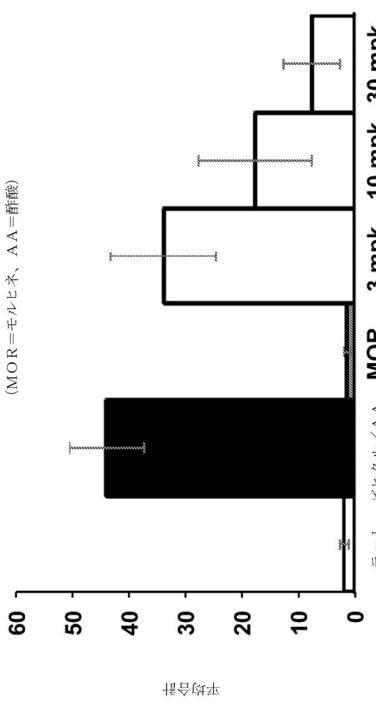
【図11】

酢酸誘発苦闘モデルにおける化合物6.9.9（化合物A）の効果



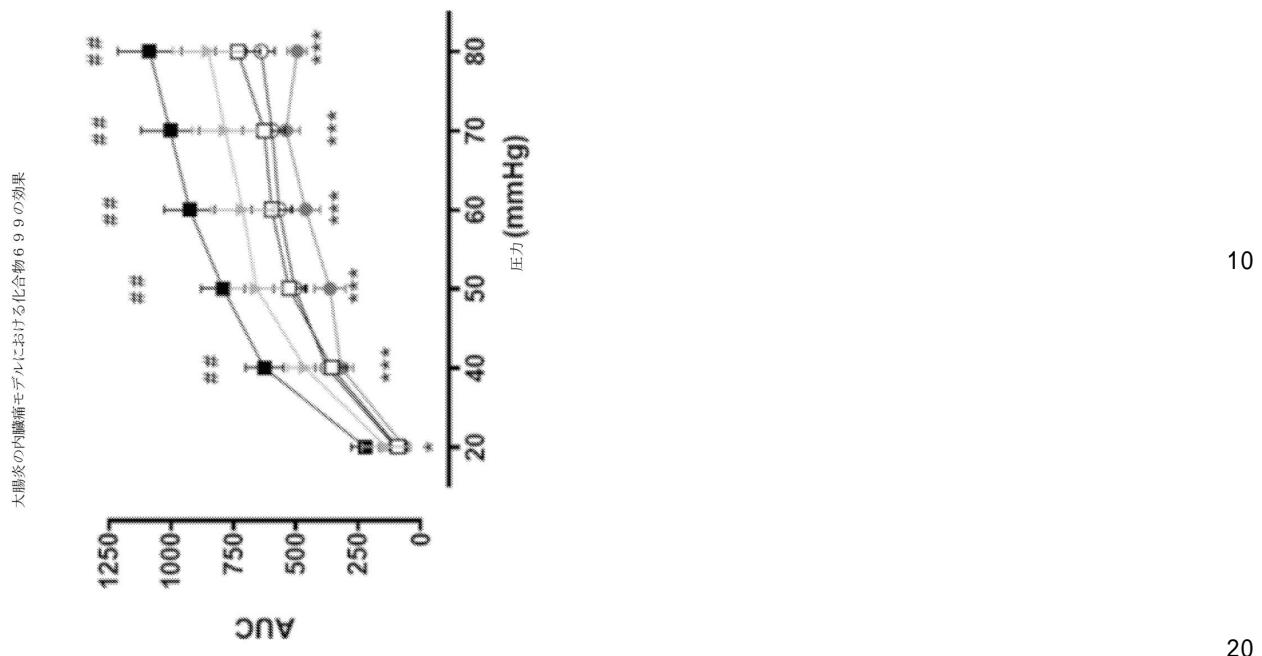
【図 12】

【図12】

酢酸誘発苦闘モデルにおける化合物6.9.9（化合物A）の効果  
(MOR=モルヒネ、AA=酢酸)

【図 1 3】

【図 1 3】



大腸炎の内臓痛モデルにおける化合物 6,9 の効果

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 45/00

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, ナンシー リッジ ドライブ 61  
54, アリーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ピッチリーロ, マルセロ ファビアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121, サンディエゴ, ナンシー リッジ ドライブ 61  
54, アリーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 井上 能宏

(56)参考文献 特表2014-506602 (JP, A)

特表2013-503161 (JP, A)

クローン病, 公益財団法人 難病医学研究財団 / 難病情報センターホームページ, 2010年02  
月01日, URL:The Wayback Machine - <https://web.archive.org/web/20110528112058/http://www.nanbyou.or.jp:80/entry/81>, [検索日:2022.05.09]

疼痛, 公益社団法人 日本薬学会 薬学用語解説, 2009年01月16日, URL:<https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?疼痛>, [検索日: 2022.05.09]

Journal of Medicinal Chemistry, 2013年07月18日, Vol.56, pp.8224-8256

Pharmacological Research, 2009年, Vol.60, pp.117-125

Journal of Pharmacological Sciences, 2008年, Vol.106, pp.219-224

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )