

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年4月9日 (2015.4.9)

【公表番号】特表2014-507445(P2014-507445A)

【公表日】平成26年3月27日 (2014.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-016

【出願番号】特願2013-555599(P2013-555599)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

C 0 7 D 231/54 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 F 9/6558 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/416

C 0 7 D 231/54 C S P

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/675

C 0 7 D 405/14

A 6 1 P 25/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 F 9/6558

【手続補正書】

【提出日】平成27年2月19日 (2015.2.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

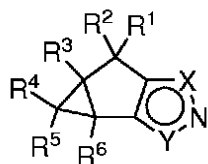
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物：

【化 6 2】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は存在せず；

R^{11} は存在せず；

R^{12} は存在せず；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

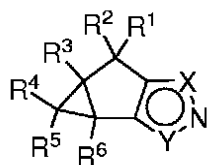
R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]と、鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 個または複数の公知の薬剤と、薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項 2】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 6 4】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は存在せず；

R^{11} は存在せず；

R^{12} は存在せず；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]と、

疼痛を処置するための鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と、

薬学的に許容される担体とを混和するステップを含む、組成物を調製するための方法。

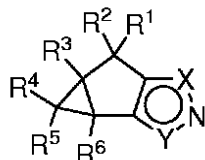
【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法により得られる組成物。

【請求項 4】

それを必要とする個体における疼痛の処置のための組成物であって、治療的有效量の式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 6 5】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は存在せず；

R^{11} は存在せず；

R^{12} は存在せず；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

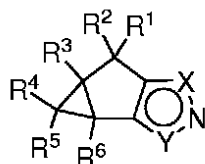
R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい」、
を含み、該組成物は、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする組成物。

【請求項 5】

鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と組み合わせて使用するための、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 67】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は存在せず；

R^{11} は存在せず；

R^{12} は存在せず；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 C_1

～C₆アルキル、C₃～C₇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個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記C₁～C₆アルキルおよびアリールは、C₁～C₆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個の置換基で置換されていてもよい；またはR^{1 4}は存在せず；

R^{1 5}は、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(O)O-、C₁～C₆アルキレン、C₃～C₇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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、C₁～C₆アルキルで置換されていてもよい；またはR^{1 5}は存在せず；

R^{1 6}は、C₁～C₆アルキレンであるか；またはR^{1 6}は存在せず；

R^{1 7}は、H、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルアミノ、C₁～C₆アルキルカルボキサミド、C₂～C₆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-C₁～C₆-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～C₇シクロアルキル、C₅～C₁₁ビシクロアルキル、C₃～C₇シクロアルキルアミノ、C₂～C₈ジアルキルアミノ、C₂～C₈ジアルキルスルホンアミド、C₁～C₆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；ここで、前記C₁～C₆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、C₅～C₁₁ビシクロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₇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、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルコキシカルボニル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルスルホニル、アミノ、アリール、カルボキシ、シアノ、C₃～C₇シクロアルキル、C₂～C₈ジアルキルアミノ、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆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個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

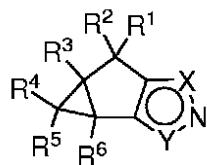
R⁹は、H、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₇シクロアルキルから選択されるか；または

R⁸およびR⁹は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ-C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキル、アリール、カルボ-C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆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個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、前記アリール、C₁～C₆アルキル、およびヘテロアリールは、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆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個の置換基で置換されていてもよい]。

【請求項6】

医薬組成物、製剤、剤形、組み合わせた調製物、ツインバック、およびキットから選択される、個体における疼痛を処置するための医薬製品であって、式I aの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、およびN-オキシドから選択される化合物；

【化73】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は存在せず；

R^{11} は存在せず；

R^{12} は存在せず；

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 -

C₁ ~ C₆ - アルコキシ、C₁ ~ C₆ 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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、前記アリール、C₁ ~ C₆ アルキル、およびヘテロアリールは、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ 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 個の置換基で置換されていてもよい」と、

鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを含む医薬製品。

【請求項 7】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、薬学的に許容される担体と混和される、請求項 1、3、もしくは4に記載の組成物、請求項2に記載の方法、請求項5に記載の化合物、または請求項 6に記載の医薬製品。

【請求項 8】

前記疼痛が、骨痛および関節痛、変形性関節症に随伴する疼痛、痛覚過敏、異痛症、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、神経因性疼痛、神経障害性痛覚過敏、急性侵害受容、筋肉痛、歯痛、片頭痛および他の頭痛、個体における治療の有害作用として生じる疼痛、ならびに癌、多発性硬化症、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛、および自己免疫状態から選択される障害に随伴する疼痛から選ばれる、請求項2に記載の方法、請求項 4に記載の組成物、または請求項 6に記載の医薬製品。

【請求項 9】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

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 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 264：(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 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド；

化合物 309：(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 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 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 515：1 - (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 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 *tert* - ブチルアミド；

化合物 625：(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 642：(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 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;

化合物 644 : (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 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;

化合物 646 : 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 ;

化合物 667 : (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 ;

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 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 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 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 (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 ((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 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 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 722 : (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 746 : (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 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 7 6 5 : (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 7 6 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 ((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 6 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 ((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 8 2 0 : (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 ;
- 化合物 8 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 - テトラヒドロ - 1 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 ;
- 化合物 8 2 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) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;
- 化合物 8 4 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) - 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 8 4 4 : (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 ;
- 化合物 8 4 8 : (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 ;
- 化合物 8 8 9 : (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 8 9 1 : (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 8 9 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 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド ;
- 化合物 8 9 7 : (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 9 0 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 N' - t e r t - ブチル - ヒドラジド ;
 化合物 9 0 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 (2 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;
 化合物 9 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 ((R) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ;
 化合物 9 1 3 : (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 ;
 化合物 9 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 ((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 9 1 9 : (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 ;
 化合物 9 2 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 ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - アミド ;
 化合物 9 2 1 : (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 ;
 化合物 9 2 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 - フルオロメチル - シクロブチル) - アミド ;
 化合物 9 2 6 : (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 9 2 7 : (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 9 3 0 : (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 9 3 1 : (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、ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物
 から選択される、請求項 1、3もしくは4に記載の組成物、請求項2に記載の方法、請求項5に記載の化合物、または請求項6に記載の医薬製品。

【請求項 10】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

化合物 6 9 6 : (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、ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物
 から選択される、請求項 1、3または4に記載の組成物、請求項2に記載の方法、請求項5に記載の化合物、または請求項6に記載の医薬製品。

【請求項 1 1】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

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 - シクロプロバ [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、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、請求項 1、3 または 4 に記載の組成物、請求項 2 に記載の方法、請求項 5 に記載の化合物、または 請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 1 2】

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、

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 - シクロプロバ [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

の無水結晶形である、請求項 1、3 もしくは 4 に記載の組成物、請求項 2 に記載の方法、請求項 5 に記載の化合物、または 請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 1 3】

前記鎮痛剤が、非オピオイド薬物、オピオイド薬物、および補助鎮痛薬から選ばれる、請求項 1、3 もしくは 4 に記載の組成物、請求項 2 に記載の方法、請求項 5 もしくは 1 0 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または 請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 1 4】

前記非オピオイド薬物が、非ステロイド性抗炎症剤、トリサリチル酸コリンマグネシウム、スルファサラジン、オルサラジン、フェナセチン、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン、タペンタドール、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、およびジコノチドから選ばれる、請求項 1 3 に記載の組成物、請求項 1 3 に記載の方法、請求項 1 3 に記載の化合物、または 請求項 1 3 に記載の医薬製品。

【請求項 1 5】

前記非ステロイド性抗炎症剤が、アセメタシン、アセトアミノフェン、アミノプロフェン、アスピリン、ベノキサプロフェン、ブクロキシナム酸、カルプロフェン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、クリダナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフルリサル、エトドラク、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フェンチアザク、フロスリド、フルブフェン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルルビプロフェン、フルプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、ロルノキシカム、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ムロプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、ネバフェナク、ニフルム酸、ニメスリド、オキサプロジン、オキシピナク、ピロプロフェン、ピロキシカム、プラモプロフェン、ラミフェナゾン、サルサレート、サリチルサリチル酸、サリチル酸ナトリウム、スドキシカム、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナク、トルフェナム酸、トルメチン、トリオキサプロフェン、ジドメタシン、およびゾメピラクから選ばれる、請求項 1 4 に記載の組成物、請求項 1 4 に記載の方法、請求項 1 4 に記載の化合物、または 請求項 1 4 に記載の医薬製品。

【請求項 1 6】

前記オピオイド薬物が、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アポモルフィン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デクス

トロプロボキシフェン、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデインエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、ジラウジッド、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルフアン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、6 - モノアセチルモルヒネ、モルヒネ、モルヒネ - 6 - グルクロニド、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ノスカピン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、パパベリン、ペンタゾシン、ペチジン、フェナドクソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、およびトラマドールから選ばれる、請求項 1 3 に記載の組成物、請求項 1 3 に記載の方法、請求項 1 3 に記載の化合物、または請求項 1 3 に記載の医薬製品。

【請求項 1 7】

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、NSAID およびオピオイド薬物を含む、請求項 1 4 に記載の組成物、請求項 1 4 に記載の方法、請求項 1 4 に記載の化合物、または請求項 1 4 に記載の医薬製品。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、vicodin、percocet、norco、lorcet、darvocet、および percodan から選ばれる、請求項 1 7 に記載の組成物、請求項 1 7 に記載の方法、請求項 1 7 に記載の化合物、または請求項 1 7 に記載の医薬製品。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、抗うつ剤、抗不安薬、片頭痛薬、およびガバペンチンから選ばれる少なくとも 1 種の補助鎮痛薬である、請求項 1 3 に記載の組成物、請求項 1 3 に記載の方法、請求項 1 3 に記載の化合物、または請求項 1 3 に記載の医薬製品。

【請求項 2 0】

前記疼痛が、糖尿病性末梢神経障害に随伴する神経因性疼痛である、請求項 2 に記載の方法、請求項 4 に記載の組成物、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 2 1】

前記 1 種または複数種の公知の薬剤が、抗糖尿病剤から選ばれる、請求項 2 0 に記載の組成物、請求項 2 0 に記載の方法、請求項 2 0 に記載の化合物、または請求項 2 0 に記載の医薬製品。

【請求項 2 2】

前記疼痛が、変形性関節症に随伴する疼痛である、請求項 2 に記載の方法、請求項 4 に記載の組成物、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 2 3】

前記 1 種または複数種の公知の薬剤が、変形性関節症剤から選ばれる、請求項 2 2 に記載の方法、請求項 2 2 に記載の組成物、請求項 2 2 に記載の化合物、または請求項 2 2 に記載の医薬製品。

【請求項 2 4】

前記疼痛が、癌に随伴する疼痛である、請求項 2 に記載の方法、請求項 4 に記載の組成物、請求項 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 6 に記載の医薬製品。

【請求項 2 5】

前記疼痛が、癌患者における突破痛である、請求項 2 に記載の方法、請求項 4 に記載の組成物、請求項 10 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 6 に記載の医薬製品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

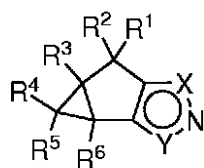
本明細書に開示されている本発明のこれらの態様および他の態様を、特許開示が進行するに従ってより詳細に記載することにする。

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 61】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$

アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

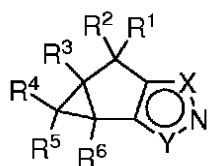
R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]と、
鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 個または複数の公知の薬剤とを含む組成物。

(項目 2)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 6 2】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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

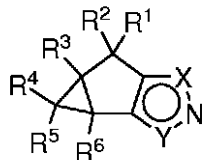
R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の

置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい」と、
鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 個または複数の公知の薬剤と、
薬学的に許容される担体とを含む組成物。

(項目 3)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 6 3】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{1-7} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]と、鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを混和するステップを含む、組成物を調製するための方法。

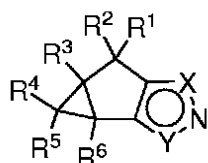
(項目 4)

項目 3 に記載の方法により得られる組成物。

(項目 5)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 6 4】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10}$ - R^{11} - R^{12} - R^{13} であり；ここで；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]と、

鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される１種または複数種の公知の薬剤と、
薬学的に許容される担体とを混和するステップを含む、組成物を調製するための方法。

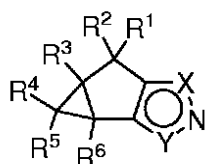
(項目 6)

項目 5 に記載の方法により得られる組成物。

(項目 7)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法であって、前記個体に、治療的有効量の式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物：

【化 6 5】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される１個または２個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される１個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される１個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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
 びヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく
 ；

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

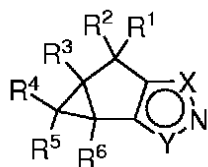
R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ - C_1
 $\sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、カルボ -
 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロ
 アリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の
 置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択
 される基を形成しており；ここで、前記アリール、 $C_1 \sim C_6$ 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 個の置換基で置換されていてもよい」と、

鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の
 公知の薬剤とを投与することを含む方法。

(項目 8)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法であって、前記個体に、治療的
 有効量の式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および
 N - オキシドから選択される化合物；

【化 66】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれ
 ぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10}$ 、 $-R^{11}$ 、 $-R^{12}$ 、 $-R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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}
 R^{11} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい」と、

鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを処方することを含む方法。

(項目 9)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、前記個体に、同時に、別々に、または逐次的に投与される、項目 7 または 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、同時に投与される、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、1 種または複数種の公知の薬剤とが、別々に投与される、項目 9 に記載の方法。

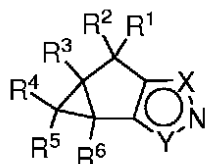
(項目 12)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、逐次的に投与される、項目 9 に記載の方法。

(項目 13)

鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と組み合わせて使用するための、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物：

【化 67】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

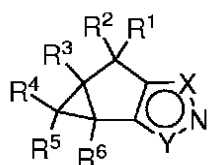
R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]。

(項目 14)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法において使用するための、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 68】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される1個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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

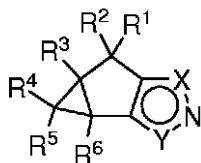
R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、前記アリーール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、およびヘテロアリーールは、 $C_3 \sim C_7$ 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 個の置換基で置換されていてもよい] であって、

前記方法が、前記個体に、前記化合物と、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを投与することを含む、化合物。

(項目 15)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法において使用するための、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物：

【化 69】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10}$ - R^{11} - R^{12} - R^{13} であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14}$ - R^{15} - R^{16} - R^{17} であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、アリーール、カルボキシ、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリーールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリーール、ハロゲン、ヘテロアリーール、およびヒドロキシルから選択される

1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

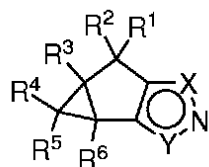
R^9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい] であって、前記方法が、前記個体に、前記化合物と、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを処方することを含む、化合物。

(項目 16)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 70】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで；

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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

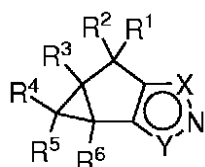
R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の

置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビスクリルから選択される基を形成しており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい」と組み合わせて使用するための、鎮痛剤および抗糖尿病剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤。

(項目 17)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法において使用するための、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤であって、前記方法が、前記個体に、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と、式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物：

【化 7 1】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；

または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されているもよく；

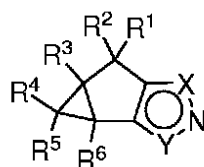
R^9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されているもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されているもよい]とを投与することを含む、薬剤。

(項目 18)

それを必要とする個体における疼痛の処置のための方法において使用するための、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤であって、前記方法が、前記個体に、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤と、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 7 2】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、 H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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

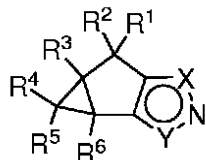
R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、カルボ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよいヘテロシクリルおよびヘテロビシクリルから選択

される基を形成しており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]とを処方することを含む、
薬剤。

(項目 19)

医薬組成物、製剤、剤形、組み合わせた調製物、ツインパック、およびキットから選択される、個体における疼痛を処置するための医薬製品であって、式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 73】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい] と、
鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤とを含む医薬製品。

(項目 20)

医薬組成物を含む、項目 19 に記載の医薬製品。

(項目 21)

製剤を含む、項目 19 に記載の医薬製品。

(項目 22)

剤形を含む、項目 19 に記載の医薬製品。

(項目 23)

組み合わせた調製物を含む、項目 19 に記載の医薬製品。

(項目 24)

ツインパックを含む、項目 19 に記載の医薬製品。

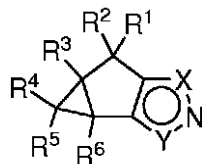
(項目 25)

キットを含む、項目 19 に記載の医薬製品。

(項目 26)

前記キットが、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物；

【化 7 4】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される1個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく

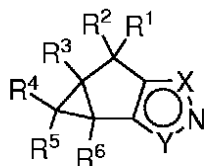
；
 R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルから選択されるか；または

R^8 および R^9 は、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい] またはその医薬組成物を含む第 1 のパッケージと、鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種もしくは複数種の公知の薬剤またはその医薬組成物を含む第 2 のパッケージとを含む、項目 25 に記載の医薬製品。

(項目 27)

個体における疼痛を処置するための医薬品の製造における、式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される化合物

；
 【化 75】



Ia

[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され；

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

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

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ置換されていても

よく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、 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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、およびウレイルは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]、

ならびに鎮痛剤、抗糖尿病剤、変形性関節症剤、および抗癌剤から選択される 1 種または複数種の公知の薬剤の使用。

(項目 28)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N-オキシドから選択される前記化合物の単独での量が、治療的に有効ではなく、前記 1 種または複数種の公知の薬剤の単独での量が、治療的に有効ではない、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 19 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、ま

たは項目 2 7 に記載の使用。

(項目 2 9)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、薬学的に許容される担体と混和される、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 3 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、項目 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 0)

前記個体がヒトである、項目 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 1)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物と、前記 1 種または複数種の公知の薬剤とが、異なる薬学的に許容される担体とそれぞれ混和される、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 3 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、項目 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 2)

前記疼痛が、骨痛および関節痛、変形性関節症に随伴する疼痛、痛覚過敏、異痛症、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、神経因性疼痛、神経障害性痛覚過敏、急性侵害受容、筋肉痛、歯痛、片頭痛および他の頭痛、個体における治療の有害作用として生じる疼痛、ならびに癌、多発性硬化症、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛、および自己免疫状態から選択される障害に随伴する疼痛から選ばれる、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 3)

前記疼痛が軽度から中等度の疼痛である、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 4)

前記疼痛が中等度からある程度重度の疼痛である、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 5)

前記個体が、視覚的アナログスケールで疼痛スコア 40 mm を有する、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 6)

前記個体が、L i k e r t 数値化スケールで疼痛スコア 4 を有する、項目 3、5、および 7 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 3 7)

前記疼痛が、長期にわたる、連続的な、24時間休みなしの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3、5、および7から12のいずれか一項に記載の方法、項目14もしくは15に記載の化合物、項目17もしくは18に記載の1種もしくは複数種の公知の薬剤、項目18から26のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目27に記載の使用。

(項目 3 8)

前記疼痛が急性疼痛である、項目3、5、および7から12のいずれか一項に記載の方法、項目14もしくは15に記載の化合物、項目17もしくは18に記載の1種もしくは複数種の公知の薬剤、項目18から26のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目27に記載の使用。

(項目 3 9)

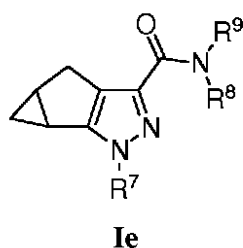
前記方法が短期使用(5日以下)に対するものである、項目3、5、および7から12のいずれか一項に記載の方法、項目14もしくは15に記載の化合物、項目17もしくは18に記載の1種もしくは複数種の公知の薬剤、項目18から26のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目27に記載の使用。

(項目 4 0)

前記疼痛が慢性疼痛である、項目3、5、および7から12のいずれか一項に記載の方法、項目14もしくは15に記載の化合物、項目17もしくは18に記載の1種もしくは複数種の公知の薬剤、項目18から26のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目27に記載の使用。

(項目 4 1)

式I aの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、およびN - オキシドから選択される前記化合物が、式I eの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、およびN - オキシド：

【化76】[式中、

R^7 は、 $-R^{10} - R^{11} - R^{12} - R^{13}$ であり；ここで：

R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ 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} は存在せず；

R^{11} は、 $-C(O)NH-$ 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} は存在せず；

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

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択され；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される1個または2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^8 は、 $-R^{14} - R^{15} - R^{16} - R^{17}$ であり；ここで：

R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレンおよびヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ 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、およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルから選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；または R^{14} は存在せず；

R^{15} は、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記ヘテロシクリレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい；または R^{15} は存在せず；

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

R^{17} は、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、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim C_6$ 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；ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、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、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアミノ、 $C_2 \sim C_8$ ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ 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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

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、それら両方が結合している窒素原子と一緒にあって、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 個または複数の置換基でそれぞれ置換されていてもよい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ており；ここで、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 個の置換基で置換されていてもよい]

から選択される、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 42)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

化合物 151：(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；

化合物 174：(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 ;

化合物 2 6 4 : (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 (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;

化合物 3 0 9 : (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 (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;

化合物 4 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 (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 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 9 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 t e r t - ブチルアミド ;

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 4 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 4 4 : (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 , 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;

化合物 6 4 6 : 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 ;

化合物 6 6 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 [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 6 8 3 : 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 6 8 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 ((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 6 9 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 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド ;

化合物 6 9 6 : (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 6 9 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 - ヒドロキシメチル - シクロブチル) - アミド ;

化合物 6 9 9 : (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 7 0 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 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド；

化合物 7 0 3：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 7 0 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 ((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 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 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 6 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 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - アミド；

化合物 7 6 5：(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 7 6 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 ((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 6 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 ((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 8 2 0：(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；

化合物 8 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 - テトラヒドロ - 1 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；

化合物 8 2 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) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド；

化合物 8 4 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) - 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 8 4 4：(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 ;

化合物 848 : (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 ;

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 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 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 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 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 912 : (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 ;

化合物 913 : (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 ;

化合物 918 : (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 ;

化合物 919 : (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 ;

化合物 920 : (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 ;

化合物 921 : (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 ;

化合物 924 : (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 ;

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 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、ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 43)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物 :

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、ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 44)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物 :

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 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 45)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、

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 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド

の無水結晶形である、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 46)

式 I a の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オ

キシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

化合物 764：(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、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 47)

式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

化合物 765：(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 - シクロブチル) - アミド、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 48)

式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

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、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 49)

式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

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、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 50)

式 Ia の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、および N - オキシドから選択される前記化合物が、以下の化合物：

化合物 926：(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、ならびに

薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物

から選択される、項目 1、2、4 または 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 5 1)

前記鎮痛剤が、非オピオイド薬物、オピオイド薬物、および補助鎮痛薬から選ばれる、項目 1、2、4 もしくは 6 に記載の組成物、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 13 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、項目 16 から 18 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 27 に記載の使用。

(項目 5 2)

前記非オピオイド薬物が、非ステロイド性抗炎症剤、トリサリチル酸コリンマグネシウム、スルファサラジン、オルサラジン、フェナセチン、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン、タペンタドール、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、およびジコノチドから選ばれる、項目 5 1 に記載の組成物、項目 5 1 に記載の方法、項目 5 1 に記載の化合物、項目 5 1 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 1 に記載の医薬製品、または項目 5 1 に記載の使用。

(項目 5 3)

前記非ステロイド性抗炎症剤が、アセメタシン、アセトアミノフェン、アミノプロフェン、アスピリン、ベノキサプロフェン、ブクロキシム酸、カルプロフェン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、クリダナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフルリサル、エトドラク、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フェンチアザク、フロスリド、フルブフェン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルルビプロフェン、フルプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトラクトロメタミン、ロルノキシカム、サリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ムロプロフェン、ナブメトン、ナプロキセン、ネバフェナク、ニフルム酸、ニメスリド、オキサプロジン、オキシピナク、ピロプロフェン、ピロキシカム、プラモプロフェン、ラミフェナゾン、サルサレート、サリチルサリチル酸、サリチル酸ナトリウム、スドキシカム、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナク、トルフェナム酸、トルメチン、トリオキサプロフェン、ジドメタシン、およびゾメピラクから選ばれる、項目 5 2 に記載の組成物、項目 5 2 に記載の方法、項目 5 2 に記載の化合物、項目 5 2 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 2 に記載の医薬製品、または項目 5 2 に記載の使用。

(項目 5 4)

前記オピオイド薬物が、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アボモルフィン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブブレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デキストロプロボキシフェン、デゾシン、ジアンブロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、ジラウジッド、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファン、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、6 - モノアセチルモルヒネ、モルヒネ、モルヒネ - 6 - グルクロニド、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファン、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ノスカピン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、ババベレタム、ババベリン、ペンタゾシン、ベチジ

ン、フェナドクソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、およびトラマドールから選ばれる、項目 5 1 に記載の組成物、項目 5 1 に記載の方法、項目 5 1 に記載の化合物、項目 5 1 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 1 に記載の医薬製品、または項目 5 1 に記載の使用。

(項目 5 5)

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、NSAID およびオピオイド薬物を含む、項目 5 2 に記載の組成物、項目 5 2 に記載の方法、項目 5 2 に記載の化合物、項目 5 2 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 2 に記載の医薬製品、または項目 5 2 に記載の使用。

(項目 5 6)

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、vicodin、percocet、norco、lorcet、darvocet、および percodan から選ばれる、項目 5 5 に記載の組成物、項目 5 5 に記載の方法、項目 5 5 に記載の化合物、項目 5 5 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 5 に記載の医薬製品、または項目 5 5 に記載の使用。

(項目 5 7)

前記少なくとも 1 種の鎮痛剤が、抗うつ剤、抗不安薬、片頭痛薬、およびガバペンチンから選ばれる少なくとも 1 種の補助鎮痛薬である、項目 5 1 に記載の組成物、項目 5 1 に記載の方法、項目 5 1 に記載の化合物、項目 5 1 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 1 に記載の医薬製品、または項目 5 1 に記載の使用。

(項目 5 8)

前記疼痛が、糖尿病性末梢神経障害に随伴する神経因性疼痛である、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 5 9)

前記 1 種または複数種の公知の薬剤が、抗糖尿病剤から選ばれる、項目 5 8 に記載の組成物、項目 5 8 に記載の方法、項目 5 8 に記載の化合物、項目 5 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 5 8 に記載の医薬製品、または項目 5 8 に記載の使用。

(項目 6 0)

前記疼痛が、変形性関節症に随伴する疼痛である、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 6 1)

前記 1 種または複数種の公知の薬剤が、変形性関節症剤から選ばれる、項目 6 0 に記載の方法、項目 6 0 に記載の化合物、項目 6 0 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 6 0 に記載の医薬製品、または項目 6 0 に記載の使用。

(項目 6 2)

前記疼痛が、癌に随伴する疼痛である、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 6 3)

前記疼痛が、癌患者における突破痛である、項目 3、5、および 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法、項目 1 4 もしくは 1 5 に記載の化合物、項目 1 7 もしくは 1 8 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 1 8 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 2 7 に記載の使用。

(項目 6 4)

前記個体が、癌性疼痛用オピオイド療法をすでに受けており、これに耐性がある、項目

6 3 もしくは 6 4 に記載の方法、項目 6 3 もしくは 6 4 に記載の化合物、項目 6 3 もしくは 6 4 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 6 3 もしくは 6 4 に記載の医薬製品、または項目 6 3 もしくは 6 4 に記載の使用。

(項目 6 5)

前記 1 種または複数種の公知の薬剤が、抗癌剤から選ばれる、項目 6 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法、項目 6 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物、項目 6 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 6 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の医薬製品、または項目 6 3 から 6 5、項目 8 3 から 8 5 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 6 6)

前記疼痛が、前記抗癌剤の有害作用として生じる疼痛である、項目 6 6 に記載の方法、項目 6 6 に記載の化合物、項目 6 6 に記載の 1 種もしくは複数種の公知の薬剤、項目 6 6 に記載の医薬製品、または項目 6 6 に記載の使用。