

【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】令和2年3月26日(2020.3.26)

【公表番号】特表2019-505558(P2019-505558A)

【公表日】平成31年2月28日(2019.2.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-008

【出願番号】特願2018-544154(P2018-544154)

【国際特許分類】

C 07 D 498/04 (2006.01)
C 07 D 519/00 (2006.01)
A 61 K 31/5365 (2006.01)
A 61 P 25/18 (2006.01)
A 61 P 25/24 (2006.01)
A 61 P 25/22 (2006.01)
A 61 P 25/30 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 21/02 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
A 61 P 11/06 (2006.01)
A 61 P 27/14 (2006.01)
A 61 P 37/08 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 498/04 1 1 2 Q
C 07 D 498/04 C S P
C 07 D 519/00 3 0 1
A 61 K 31/5365
A 61 P 25/18
A 61 P 25/24
A 61 P 25/22
A 61 P 25/30
A 61 P 25/28
A 61 P 25/16
A 61 P 25/00
A 61 P 21/02
A 61 P 11/00
A 61 P 29/00
A 61 P 9/00
A 61 P 9/10
A 61 P 11/06
A 61 P 27/14
A 61 P 37/08
A 61 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月17日(2020.2.17)

【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

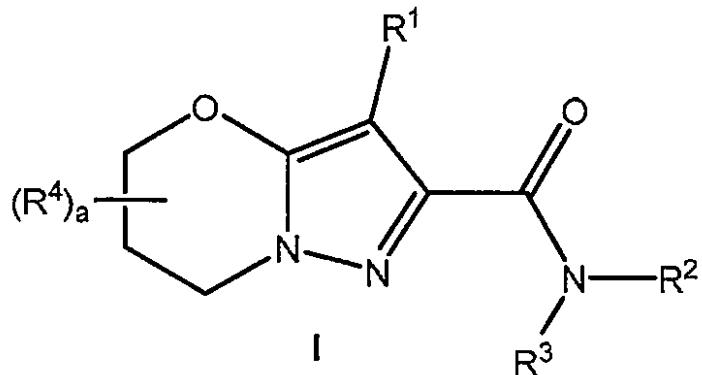
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



[式中、

R^1 は、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、(4~10員)ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールおよび(5~10員)ヘテロアリールからなる群から選択される置換基であり、ここで、前記($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、(4~10員)ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールおよび(5~10員)ヘテロアリールは、1から5個の R^5 で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、水素、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、(4~10員)ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールおよび(5~10員)ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、前記($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、(4~10員)ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールおよび(5~10員)ヘテロアリールは、1から5個の R^6 で置換されていてもよく、または

R^2 および R^3 は、それらが結合した窒素と一緒にになって、(4~10員)ヘテロシクロアルキルまたは(5~10員)ヘテロアリールを形成し、ここで、前記(4~10員)ヘテロシクロアルキルおよび(5~10員)ヘテロアリールは、1から5個の R^6 で置換されていてもよく、

存在する場合、 R^4 は、各出現において、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、置換されていてもよい($C_2 \sim C_6$)アルケニル、置換されていてもよい($C_2 \sim C_6$)アルキニル、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C=(O)R⁸)、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)および-C(=O)-OR⁷からなる群から独立して選択され、

存在する場合、 R^5 および R^6 は、各出現において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、置換されていてもよい($C_2 \sim C_6$)アルケニル、置換されていてもよい($C_2 \sim C_6$)アルキニル、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C=(O)R⁸)、-C(=O)-

) N (R⁷) (R⁸) 、 - O - C (= O) - N (R⁷) (R⁸) 、 - C (= O) - R⁷ および - C (= O) - O R⁷ からなる群から独立して選択され、

R⁷ および R⁸ は、各出現において、水素および (C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から独立して選択され、

a は、0、1、2 または 3 から選択される整数によって表される] の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

R¹ が、フェニルまたはナフチルから選択される、置換されていてもよい (C₆ ~ C₁₀) アリールである、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

R¹ が、置換されていてもよい (C₆ ~ C₁₀) アリールであり、前記アリールは、フェニルである、請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

R¹ が、置換されていてもよい (5 ~ 10 品目) ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

R¹ が、トリアゾリル、イミダゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリルまたは 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、フラノピリジニル、ブリニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、チエノピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、オキソクロメニルおよび 1, 4 - ベンゾオキサジニルからなる群から選択される、置換されていてもよい (5 ~ 10 品目) ヘテロアリールであり、そのそれぞれは、1 から 3 個の R⁵ で置換されていてもよい、請求項 4 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

R¹ が、置換されていてもよい (5 ~ 10 品目) ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニル、トリアゾロピリジニル、ピラゾロピリジニルおよびベンゾオキサゾリルからなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

R¹ が、置換されていてもよい (5 ~ 6 品目) ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニルである、請求項 5 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

R¹ が、1 から 3 個の R⁵ で置換されており、ここで、各 R⁵ は、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルおよび置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 9】

R⁵ が、フルオロまたはクロロから選択されるハロゲンである、請求項 8 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 10】

R⁵ が、置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記アルキルは、メチル、エチルまたはプロピルから選択され、前記メチル、エチルおよびプロピルは、1 から 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい、請求項 8 に記載の化合物、または薬学的に許

容できるその塩。

【請求項 1 1】

R^5 が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、前記アルコキシは、メトキシ、エトキシまたはプロポキシから選択され、前記メトキシ、エトキシおよびプロポキシは、1から3個のフッ素原子で置換されていてもよい、請求項8に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 2】

R^2 および R^3 が、水素、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルおよび(5～6員)ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、化学的に容認できる場合、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルおよび(5～6員)ヘテロアリールは、1から3個の R^6 で置換されていてもよい、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 3】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、請求項12に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 4】

前記置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択される、請求項13に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 5】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、1から3個の R^6 で置換されていてもよい ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルである、請求項12に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 6】

前記置換されていてもよい ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択される、請求項15に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 7】

前記置換されていてもよい ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルが、シクロプロピルである、請求項16に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 8】

R^2 および R^3 が、それらが結合した窒素と一緒にになって、1から3個の R^6 で置換されていてもよい、(4～6員)ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 9】

前記(4～6員)ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリミジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルおよびピロリジニルからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 0】

前記(4～6員)ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルである、請求項19に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 1】

R^6 が、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から独立して選択される、請求項12から20のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2 2】

各 R^4 が、存在する場合、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アル

コキシからなる群から独立して選択される、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 23】

R^4 が、ハロゲンであり、前記ハロゲンは、フルオロまたはクロロから選択される、請求項 22 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 24】

R^4 が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、請求項 22 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

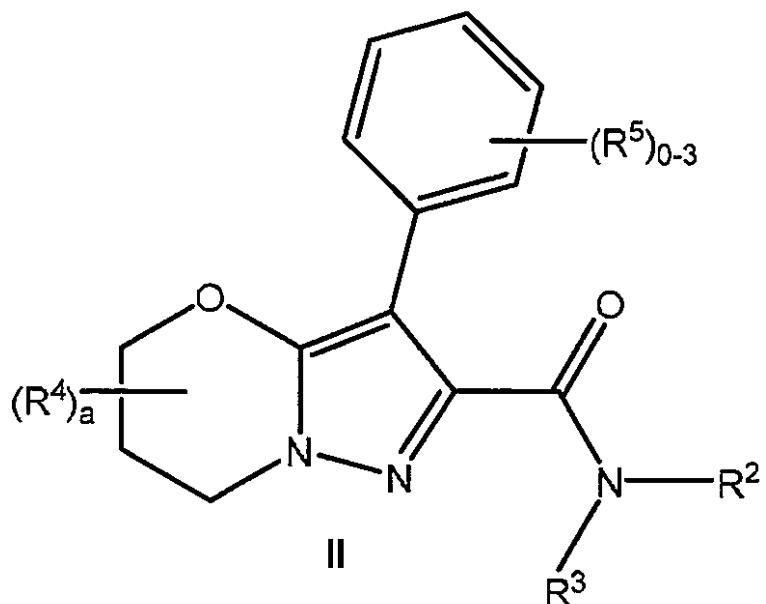
【請求項 25】

a が、0、1 または 2 から選択される整数である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 26】

式 II :

【化 2】



[式中、

R^2 および R^3 は、水素、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルは、1 から 3 個の R^6 で置換されていてもよく、または

R^2 および R^3 は、それらが結合した窒素と一緒にになって、1 から 3 個の R^6 で置換されていてもよい (4 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルを形成し、

存在する場合、各 R^4 は、ハロゲンまたは置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立して選択され、

存在する場合、 R^5 および R^6 は、各出現において、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から独立して選択され、

a は、0、1 または 2 から選択される整数である]
の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 27】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択される、請求項 26 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 28】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、(C₃ ~ C₈)シクロアルキルであり、ここで、前記(C₃ ~ C₈)シクロアルキルは、シクロプロピルである、請求項26に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項29】

R^2 および R^3 が、それらが結合した窒素と一緒にになって、1から3個の R^6 で置換されていてもよい(4~6員)ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項26に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項30】

前記(4~6員)ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルである、請求項29に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項31】

アゼチジン-1-イル[3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；
 3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 アゼチジン-1-イル[3-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；
 アゼチジン-1-イル[3-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；
 3-(4-シアノ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 (6S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-6-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 (6S)-3-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-N-シクロプロピル-6-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-6,6-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 アゼチジン-1-イル[3-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；
 アゼチジン-1-イル[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；
 3-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；
 3-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；

4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 5 - メチルベンゾニトリル ;

3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 6 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン、塩酸塩 ;

N - シクロプロピル - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;

4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル ;

アゼチジン - 1 - イル [3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;

N - シクロプロピル - 3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド、塩酸塩 ;

3 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

N - シクロプロピル - 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

N - シクロプロピル - 3 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

アゼチジン - 1 - イル [3 - (3 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;

3 - (3 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6

，7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド；

アゼチジン-1-イル [3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン；

3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；

3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 ,
7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミ
ド :

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド :

3 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン :

アゼチジン-1-イル[3-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル]メタノン:

4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリル ;

3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド :

(6 R) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド :

(6 S) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カリボキサミド。

(6 S) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサビン - 3 - キナルゾリヌム

(6 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド

(6 R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ビヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド

(6 R) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 - 7 - ビヒドロ - 5H - ピラゾロ [5, 1 - b] - 5, 1 - 2, 1 - オキ

(6 S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロ

ル - 6 - ブルオロ - 6 - ノ - シヒトロ - 5 H - ヒラソロ [5 , 1 - 6] [1 , 3] オ +

フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3 2】

(6 S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3 3】

4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 5 - メチルベンゾニトリル、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3 4】

3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 6】

P D E 4 A、P D E 4 B および P D E 4 C アイソフォームによって媒介される疾患または状態に罹患している対象を治療するための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物であって、ここで、前記疾患または状態が、統合失調症、うつ病、不安神経症、物質乱用、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、慢性閉塞性肺疾患、炎症、脳卒中、喘息、脳血管疾患、アレルギー性結膜炎、精神病、乾癬性関節炎、外傷性脳損傷、てんかん、自己免疫性および炎症性疾患、ならびに、薬物依存および乱用による行動障害、からなる群から選択される、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

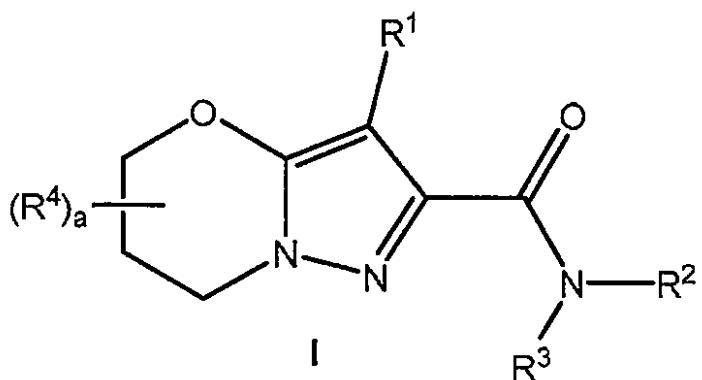
この文章内の見出しあは、読者によるその見直しを円滑にするためだけに利用されている。それらの見出しあは、本発明または特許請求の範囲をいかようにも限定されるものとして解釈されるべきではない。

非限定的に、本発明は、以下の態様を含む。

[態様 1]

式 I :

【化1】



[式中、

R¹は、(C₃～C₈)シクロアルキル、(4～10員)ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリールおよび(5～10員)ヘテロアリールからなる群から選択される置換基であり、ここで、前記(C₃～C₈)シクロアルキル、(4～10員)ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリールおよび(5～10員)ヘテロアリールは、1から5個のR⁵で置換されていてもよく、

R²およびR³は、水素、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₈)シクロアルキル、(4～10員)ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリールおよび(5～10員)ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、前記(C₃～C₈)シクロアルキル、(4～10員)ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリールおよび(5～10員)ヘテロアリールは、1から5個のR⁶で置換されていてもよく、または

R²およびR³は、それらが結合した窒素と一緒にになって、(4～10員)ヘテロシクロアルキルまたは(5～10員)ヘテロアリールを形成し、ここで、前記(4～10員)ヘテロシクロアルキルおよび(5～10員)ヘテロアリールは、1から5個のR⁶で置換されていてもよく、

存在する場合、R⁴は、各出現において、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキル、置換されていてもよい(C₂～C₆)アルケニル、置換されていてもよい(C₂～C₆)アルキニル、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキルチオ、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルコキシ、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C=(O)R⁸)、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷および-C(=O)-OR⁷からなる群から独立して選択され、

存在する場合、R⁵およびR⁶は、各出現において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキル、置換されていてもよい(C₂～C₆)アルケニル、置換されていてもよい(C₂～C₆)アルキニル、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルキルチオ、置換されていてもよい(C₁～C₆)アルコキシ、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C=(O)R⁸)、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷および-C(=O)-OR⁷からなる群から独立して選択され、

R⁷およびR⁸は、各出現において、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から独立して選択され、

aは、0、1、2または3から選択される整数によって表される]
の化合物または薬学的に許容できるその塩。

[態様2]

R¹が、フェニルまたはナフチルから選択される、置換されていてもよい(C₆～C₁₀)アリールである、態様1に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様3]

R^1 が、置換されていてもよい ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、前記アリールは、フェニルである、態様 2 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 4]

R^1 が、置換されていてもよい (5 ~ 10 品) ヘテロアリールである、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 5]

R^1 が、トリアゾリル、イミダゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリルまたは1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、フラノピリジニル、ブリニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、チエノピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、オキソクロメニルおよび1, 4 - ベンゾオキサジニルからなる群から選択される、置換されていてもよい (5 ~ 10 品) ヘテロアリールであり、そのそれぞれは、1 から 3 個の R^5 で置換されていてもよい、態様 4 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 6]

R^1 が、置換されていてもよい (5 ~ 10 品) ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニル、トリアゾロピリジニル、ピラゾロピリジニルおよびベンゾオキサゾリルからなる群から選択される、態様 5 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 7]

R^1 が、置換されていてもよい (5 ~ 6 品) ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニルである、態様 5 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 8]

R^1 が、1 から 3 個の R^5 で置換されており、ここで、各 R^5 は、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から独立して選択される、態様 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 9]

R^5 が、フルオロまたはクロロから選択されるハロゲンである、態様 8 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 10]

R^5 が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記アルキルは、メチル、エチルまたはプロピルから選択され、前記メチル、エチルおよびプロピルは、1 から 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい、態様 8 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 11]

R^5 が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、前記アルコキシは、メトキシ、エトキシまたはプロポキシから選択され、前記メトキシ、エトキシおよびプロポキシは、1 から 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい、態様 8 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 12]

R^2 および R^3 が、水素、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルおよび (5 ~ 6 品) ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、化学的に容認できる場合、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルおよび (5 ~ 6

員) ヘテロアリールは、1から3個のR⁶で置換されていてもよい、態様1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 13]

R²およびR³の一方が、水素であり、他方が、置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルである、態様12に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 14]

前記置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルが、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択される、態様13に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 15]

R²およびR³の一方が、水素であり、他方が、1から3個のR⁶で置換されていてもよい(C₃ ~ C₈)シクロアルキルである、態様12に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 16]

前記置換されていてもよい(C₃ ~ C₈)シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択される、態様15に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 17]

前記置換されていてもよい(C₃ ~ C₈)シクロアルキルが、シクロプロピルである、態様16に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 18]

R²およびR³が、それらが結合した窒素と一緒にになって、1から3個のR⁶で置換されていてもよい、(4 ~ 6員)ヘテロシクロアルキルを形成する、態様1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 19]

前記(4 ~ 6員)ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリミジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニルおよびピロリジニルからなる群から選択される、態様18に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 20]

前記(4 ~ 6員)ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルである、態様19に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 21]

R⁶が、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルおよび置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルコキシからなる群から独立して選択される、態様12から20のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 22]

各R⁴が、存在する場合、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-SF₅、ニトロ、置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルおよび置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルコキシからなる群から独立して選択される、態様1から21のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 23]

R⁴が、ハロゲンであり、前記ハロゲンは、フルオロまたはクロロから選択される、態様22に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 24]

R⁴が、置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルである、態様22に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 25]

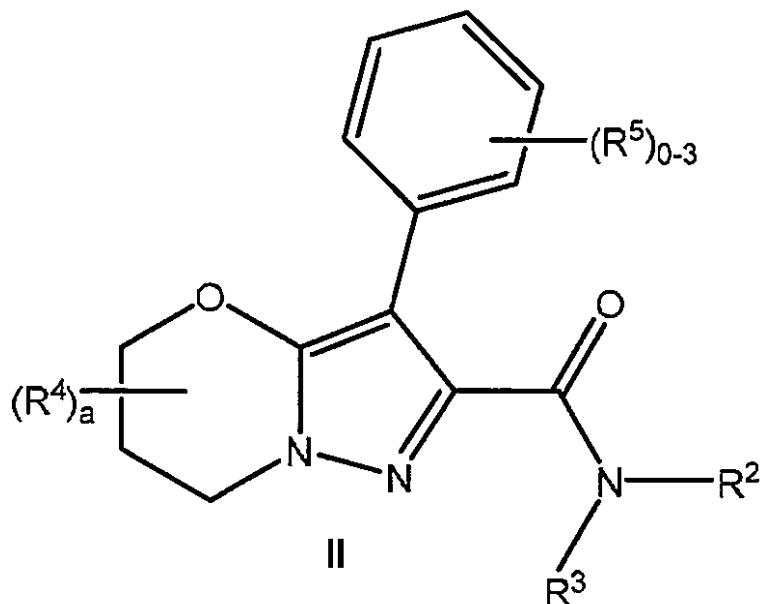
aが、0、1または2から選択される整数である、態様1から24のいずれか一項に記

載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 26]

式 I I :

【化 2】



[式中、

R^2 および R^3 は、水素、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルは、1 から 3 個の R^6 で置換されていてもよく、または

R^2 および R^3 は、それらが結合した窒素と一緒にになって、1 から 3 個の R^6 で置換されていてもよい (4 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルを形成し、

存在する場合、各 R^4 は、ハロゲンまたは置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立して選択され、

存在する場合、 R^5 および R^6 は、各出現において、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルコキシからなる群から独立して選択され、

a は、0、1 または 2 から選択される整数である]
の化合物または薬学的に許容できるその塩。

[態様 27]

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択される、態様 26 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 28]

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルであり、ここで、前記 ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルは、シクロプロピルである、態様 26 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 29]

R^2 および R^3 が、それらが結合した窒素と一緒にになって、1 から 3 個の R^6 で置換されていてもよい (4 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルを形成する、態様 26 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 30]

前記 (4 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルである、態様 29 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 3 1]

アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 (6 S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 (6 S) - 3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 6 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
 3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 5 - メチルベンゾニトリル ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 6 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン、塩酸塩 ;
 N - シクロプロピル - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラ

ゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル ;
アゼチジン - 1 - イル [3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
N - シクロプロピル - 3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド、塩酸塩 ;
3 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
N - シクロプロピル - 3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (5 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
N - シクロプロピル - 3 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
アゼチジン - 1 - イル [3 - (3 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
3 - (3 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - (プロパン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン ;
3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

ド；

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 3 - (4 - クロロ - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 3 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン；
 アゼチジン - 1 - イル [3 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - イル] メタノン；
 4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリル；
 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 R) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 S) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 S) - 3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 R) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 R) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；
 (6 S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド；および
 3 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 6 , 6 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 3 2]

(6 S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミド、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 3 3]

4 - [2 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 5 - メチルベンゾニ

トリル、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 3 4]

3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - シクロプロピル - 6 ,
7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン - 2 - カルボキサミ
ド、または薬学的に許容できるその塩。

[態様 3 5]

P D E 4 A、P D E 4 B および P D E 4 C アイソフォームによって媒介される疾患または状態に罹患している患者を治療する方法であって、前記治療を必要とする前記患者に、治療有効量の、態様 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含み、ここで、前記疾患または状態が、統合失調症、うつ病、不安神経症、物質乱用、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、慢性閉塞性肺疾患、炎症、脳卒中、喘息、脳血管疾患およびアレルギー性結膜炎からなる群から選択される、方法。

[態様 3 6]

態様 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる添加剤とを含む、医薬組成物。