(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7676141号
(P7676141)

(45)発行日　令和7年5月14日(2025.5.14)

(24)登録日　令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　273/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　273/04
Ａ６１Ｋ　31/5395(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/5395
Ａ６１Ｋ　31/55　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/55
Ａ６１Ｋ　31/551(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/551
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　45/00

ＦＩ

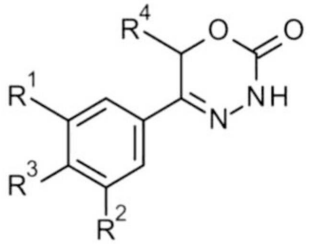
請求項の数　21　（全409頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-505898(P2020-505898)
(86)(22)出願日　平成30年8月2日(2018.8.2)
(65)公表番号　特表2020-529439(P2020-529439A)
(43)公表日　令和2年10月8日(2020.10.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/071039
(87)国際公開番号　WO2019/025562
(87)国際公開日　平成31年2月7日(2019.2.7)
審査請求日　令和3年7月30日(2021.7.30)
審判番号　不服2023-9795(P2023-9795/J1)
審判請求日　令和5年6月13日(2023.6.13)
(31)優先権主張番号　62/541,627
(32)優先日　平成29年8月4日(2017.8.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　591063187
バイエル アクチェンゲゼルシャフト
Ｂａｙｅｒ Ａｋｔｉｅｎｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ
ドイツ・５１３７３・レーバークーゼン・カイザー－ヴィルヘルム－アレー・１
(73)特許権者　514298139
バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼルシャフト
ドイツ・１３３５３・ベルリン・ミュラーシュトラーセ・１７８
(73)特許権者　515236259
ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ジヒドロオキサジアジノン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（I）の化合物
【化１】



式（I）

（式中、
R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3は、以下の(i)から(ix)：
(i)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択

される）；
(ii)場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基；
(iv)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基；
(v)－O－、－S－、－S（O）－、－S（O）$_2$－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、以下の(a)から(j)：
(a)ハロゲン原子；
(b)オキソ（＝O）基；
(c)シアノ基；
(d)ヒドロキシ基；
(e)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
(f)C_1～C_3－ハロアルキル基；
(g)C_1～C_3－アルコキシ基；
(h)C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
(i)C（O）NR^5R^6基；および
(j)NR^5R^6基
から独立に選択される、3～9員ヘテロシクロアルキル基；
(vi)部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）；
(vii)場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
(viii)場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－ヒドロキシアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基は4－ピリジルではない）；および
(ix)NR^7R^8基
から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6は水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8は、以下の(i)から(vi)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）；
(ii)C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(i)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)C（O）NR^5R^6基；
(e)NR^5R^6基；
(f)C_1～C_3－アルコキシ基；
(g)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（前記置換

基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(h)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基；および
(i)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)－C_1～C_5－アルキレン－O－C_4～C_5－アルキル基；
(iv)－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基；
(v)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；および
(vi)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9は水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である）
またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項２】
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が、以下の(i)から(ix)：
(i)場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基；
(ii)場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基；
(iv)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルケニル基；
(v)－O－、－S（O）$_2$－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個の原子団を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、以下の(a)から(g)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
(e)C_1～C_3－アルコキシ基；
(f)C（O）NR^5R^6基；および
(g)NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基；
(vi)部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9－から選択される原子団を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基；
(vii)場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
(viii)場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
(ix)NR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；

R^7／R^8が、以下の(i)から(iv)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
(ii)C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(i)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)C（O）NR^5R^6基；
(e)NR^5R^6基；
(f)C_1～C_3－アルコキシ基；
(g)場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(h)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基；
(i)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項３】
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が、以下の(i)から(ix)：
(i)場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基；
(ii)場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基；
(iv)C_5～C_7－シクロアルケニル基；
(v)－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個の原子団を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されており、各置換基が、以下の(a)から(f)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
(e)C_1～C_3－アルコキシ基；および
(f)C（O）NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基；
(vi)部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択される原子団を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基；
(vii)場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原

子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
(viii)場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
(ix)NR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が、以下の(i)から(iv)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
(ii)C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(h)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)NR^5R^6基；
(e)C_1～C_3－アルコキシ基；
(f)場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(g)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基；
(h)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項４】
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が、以下の(i)から(ix)：
(i)場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基；
(ii)場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_4～C_6－シクロアルキル基；
(iv)C_5～C_7－シクロアルケニル基；
(v)－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個の原子団を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されており、各置換基が、以下の(a)から(d)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；

(c)ヒドロキシ基；および
(d)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基；
(vi)部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択される原子団を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基；
(vii)場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
(viii)場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
(ix)NR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が、以下の(i)から(iv)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）；
(ii)C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(f)：
(a)ハロゲン原子；
(b)ヒドロキシ基；
(c)C_1～C_3－アルコキシ基；
(d)場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(e)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基；
(f)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項５】
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が、以下の(i)から(ix)：
(i)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）；
(ii)場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基；
(iv)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基；

(v)－Ｏ－および－ＮＲ^{9}－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、以下の(a)から(e)：
(a)ハロゲン原子；
(b)オキソ（＝Ｏ）基；
(c)シアノ基；
(d)ヒドロキシ基；および
(e)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基；
(vi)部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）；
(vii)場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－ハロアルキル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルコキシ基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－ハロアルコキシ基およびＮＲ^{5}Ｒ^{6}基から独立に選択される）；
(viii)場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基、シアノ基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－ハロアルキル基、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびＮＲ^{5}Ｒ^{6}基から独立に選択され、但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
(ix)ＮＲ^{7}Ｒ^{8}基
から選択され；
Ｒ^{4}が水素原子およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基から選択され；
Ｒ^{5}／Ｒ^{6}が水素原子およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル基から独立に選択され；
Ｒ^{7}／Ｒ^{8}が、以下の(i)から(iv)：
(i)水素原子（但し、Ｒ^{7}＝Ｒ^{8}＝水素は除外される）；
(ii)Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(g)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルコキシ基；
(e)場合により1個または2個の置換基で置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$－シクロアルキル基（前記置換基はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基、ヒドロキシ基およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(f)それ自体が場合によりＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基；および
(g)場合によりＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル基；および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
Ｒ^{9}が水素原子またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基または結合である、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}が水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－アルキル基およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$－ハロアルキル基から選択され；

R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が、以下の(i)から(iv)：
(i)－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個の原子団を含み、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（各置換基は、以下の基：
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基；および
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される）；
(ii)場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）；
(iii)場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
(iv)NR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が、以下の(i)から(iv)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）；
(ii)C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(f)：
(a)ハロゲン原子；
(b)ヒドロキシ基；
(c)C_1～C_3－アルコキシ基；
(d)場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_5－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(e)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個の原子団を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基；および
(f)場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）；
(iii)場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。
【請求項７】
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が、以下の(i)から(iii)：
(i)場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基；
(ii)C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基；および
(iii)NR^7R^8基

から選択され；
R^4が水素原子およびメチル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびメチル基から独立に選択され；
R^7／R^8が、以下の(i)から(ii)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）；および
(ii)C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項８】
以下の群：
5－［4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (1)、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (3)、
5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (4)、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (5)、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (6)、
5－（4’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (7)、
5－（3’，4’－ジフルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (8)、
5－（4’－フルオロ－2，2’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (9)、
5－［4－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－3－メチルフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (10)、
5－［3－メチル－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (11)、
5－［3－メチル－4－（6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (12)、
5－［3－メチル－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (13)、
5－［3－メチル－4－（ピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (14)、
5－（3’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (15)、
（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (16)、
（rac）－5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (17)、
（rac）－5－｛3，5－ジフルオロ－4－［（2S）－2－メチルモルホリン－4－イル］フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (18)、
（rac）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (20)、
5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ

－2Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２１）、
２－（モルホリン－４－イル）－５－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）ベンゾニトリル（２２）、
３－クロロ－２－（モルホリン－４－イル）－５－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）ベンゾニトリル（２３）、
５－｛４－［２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］－３－フルオロフェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２４）、
（６Ｓ）－５－（３－フルオロ－４－モルホリノフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２５-１）、
（６Ｓ）－５－（３，５－ジフルオロ－４－モルホリノフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２５-２）、
５－［４－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２６）、
５－（２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２７）、
５－［３－メチル－４－（２－メチルピリミジン－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２８）、
５－［３－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（２９）、
５－（２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３０）、
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３１）、
５－［４－（６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３２）、
５－［４－（ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３３）、
５－［４’－アミノ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３４）、
５－［３’－ヒドロキシ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３５）、
５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３６）、
５－［４’－フルオロ－３’－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３７）、
５－［５’－アミノ－２’，４’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３８）、
５－［４’－アミノ－３’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（３９）、
５－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４０）、
５－［３’－アミノ－４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４１）、
５－［３’－アミノ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４２）、
５－［３’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４３）、
５－［４’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４４）、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フ

ェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４５）、
５－［４－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４６）、
５－［４－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４７）、
５－［４－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４８）、
５－［４－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（４９）、
１－メチル－５－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル（５０）、
５－［２，４’－ビス（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５１）、
５－［４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５２）、
５－［４－（２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５３）、
５－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５４）、
５－［４’－（メチルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５５）、
５－［３’－アミノ－４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５６）、
５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５７）、
５－［３’，４’，５’－トリフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５８）、
５－［２’，５’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（５９）、
５－［３’－アミノ－４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６０）、
５－［３’，４’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６１）、
５－［４－（１Ｈ－インドール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６２）、
５－［４－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６３）、
５－［２’，３’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６４）、
５－［４－（モルホリン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６５）、
５－［４－（ブチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６６）、
５－［４－（エチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６７）、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６８）、
５－［４－（プロピルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（６９）、

5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（70）、
5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（71）、
5－［4－（アゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（72）、
5－［4－（1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（73）、
5－［4－（ペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（74）、
5－［4－（1－メチル－1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(75)、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(76)、
5－［3－フルオロ－4－（6－フルオロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（77）、
5－［3－フルオロ－4－（3－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（78）、
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（79）、
5－（4’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（80）、
5－（2－フルオロ－2’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（81）、
5－（2’－クロロ－2，4’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（82）、
5－［4－（シクロペンタ－1－エン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（83）、
5－（2’－エチル－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（84）、
5－［3－フルオロ－4－（6－メトキシピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（85）、
5－（2，4’－ジフルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（86）、
5－（2－フルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（87）、
5－（2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（88）、
5－（2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（89）、
5－［4－（2－アミノピリジン－4－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90）、
5－（3’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（91）、
5－［4’－（ジフルオロメチル）－2－フルオロビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(92)、
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（94）、
5－［3－フルオロ－4－（2－メトキシピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（95）、

5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（96）、
5－［3－フルオロ－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（97）、
5－（2，2’，4’，5’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（98）、
5－（2，2’，3’，4’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（99）、
5－（2，2’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100）、
2’－フルオロ－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ビフェニル－4－カルボニトリル（101）、
5－（2’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（102）、
5－（3’－アミノ－2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（103）、
5－（2－フルオロ－3’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（104）、
5－（2－フルオロ－4’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（105）、
5－（2－フルオロ－2’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（106）、
5－（2，3’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（107）、
5－［3－フルオロ－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（108）、
5－（2，2’，3’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（109）、
5－（2，3’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（110）、
5－（2，2’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（111）、
5－（2－フルオロ－2’，4’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（112）、
5－（2，3’－ジフルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（113）、
5－（2，2’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（114）、
5－（2，2’，6’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115）、
5－（2－フルオロ－2’－メトキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（116）、
5－（2，3’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（117）、
5－［3－フルオロ－4－（4－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（118）、
（rac）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（119）、
（6S）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（120）、

（6S）－5－（－［（3－クロロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (121)、
（6S）－5－（－［（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (122)、
（6S）－5－（－［（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (123)、
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (124)、
5－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (125)、
（rac）－6－メチル－5－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (126)、
5－｛4－［1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (127)、
5－［4－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (128)、
5－［4－（3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (129)、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (130)、
5－［4－（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (131)、
5－｛4－［シクロペンチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (132)、
5－［4－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (133)、
5－｛4－［ブチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(134)、
（6S）－5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(135)、
5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (136)、
5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (138)、
5－［4－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (139)、
5－｛4－［3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (140)、
（rac）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）－2’，3’，4’，5’－テトラヒドロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (141)、
5－［4－（5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (142)、
5－［4－（イミダゾ［1，2－a］ピリジン－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(143)、
5－｛4－［3，3－ジメチルブタ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）

フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４４）、
５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［５－（トリフルオロメチル）チオフェン－３－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４５）、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４６）、
５－［４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４７）、
５－［４－（１－ベンゾチオフェン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４８）、
５－［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１４９）、
５－［４－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５０）、
５－［４－（１－エチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５１）、
３－メチル－５－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］チオフェン－２－カルボニトリル（１５２）、
５－｛４－［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５３）、
（ｒａｃ）－５－［４－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５４）、
５－［２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５５）、
５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［５－（トリフルオロメチル）チオフェン－２－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５６）、
５－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５７）、
５－［４－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５８）、
５－［４－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５９）、
５－［４－（ピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６０）、
５－［２’－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６１）、
５－（２，４’－ジフルオロ－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６２）、
２’－フルオロ－２－メチル－４’－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）［１，１’－ビフェニル］－４－カルボニトリル（１６３）、
５－［４－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６４）、
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６５）、
（６Ｓ）－６－メチル－５－［４－（６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１６７

)、
（6S）－5－［2’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（168）、
（6S）－6－メチル－5－［2’，4’，5’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（169）、
（6S）－6－メチル－5－［2’，3’，4’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（170）、
（6S）－5－［2’，5’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（171）、
4’－［（6S）－6－メチル－2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル］－2’－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－2－カルボニトリル（172）、
（6S）－5－［4－（1H－インドール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（173）、
（6S）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（174）、
（6S）－5－［3’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（175）、
（6S）－5－［3’－アミノ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（176）、
（6S）－5－［2’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（177）、
（6S）－5－［3’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（178）、
（6S）－5－［2’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（179）、
（6S）－5－［2’－メトキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（180）、
（6S）－5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（181）、
（6S）－6－メチル－5－［4－（4－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（182）、
（6S）－6－メチル－5－［4－（3－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（183）、
（6S）－6－メチル－5－［4－（2－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（184

)、
（6S）－5－［4－（1H－インドール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（185)、
（6S）－5－［4－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（187)、
（6S）－5－［4’－メトキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（188)、
（6S）－6－メチル－5－［4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（189)、
（6S）－5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（190)、
5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（191)、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（192)、
5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（193)、
5－｛3－（ジフルオロメチル）－4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（195)、
（6S）－6－メチル－5－｛4－［（モルホリン－4－イル）メチル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（196)、
5－｛4－［（モルホリン－4－イル）メチル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（197)、
5－［2－（ジフルオロメチル）－4’－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（198)、
5－［4’－クロロ－2－（ジフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（199)、
5－［3－（ジフルオロメチル）－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（200)、
5－［4－（シクロペンター1－エン－1－イル）－3－（ジフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（201)、
5－［3－（ジフルオロメチル）－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（202)、
5－［4－（3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（203)、
（rac）－5－［4－｛［3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（204)、
5－｛4－［（オキサン－4－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（205)、
5－［4－｛［（シス／トランス）－3－ヒドロキシシクロブチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－

オン (206)、
5－{4－[（rac）－2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (207)、
5－{4－[（シスまたはトランス）－2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (208)、
5－[4－{[3，3，3－トリフルオロ－2（S）－ヒドロキシプロピル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (209)、
5－{4－[（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (210)、
5－[4－{[（トランス）－4－ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (211)、
5－{4－[（シクロプロピルメチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (212)、
5－[4－{[（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (213)、
5－{4－[（3－メトキシプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(214)、
5－[4－（{[（rac）－オキソラン－2－イル]メチル}アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (215)、
5－[4－{[2（R）－2－ヒドロキシプロピル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (216)、
5－[4－{[（3R）－3－ヒドロキシブチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (217)、
5－[4－{[（2S）－2－ヒドロキシプロピル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (218)、
5－[4－{[（1－ヒドロキシシクロブチル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (219)、
5－{4－[（3－メチルブチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (220)、
5－{4－[（2－メチルプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (221)、
5－{4－[（2－メトキシエチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (222)、
5－{4－[エチル（メチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (223)、
5－[4－（tert－ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (224)、
5－[4－（{[（2R）－オキソラン－2－イル]メチル}アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (225)、
5－[4－{[（ピラジン－2－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (226)、
5－[4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (227)、

5－［4－｛［（2S）－1－ヒドロキシブタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（228）、
5－［4－（3－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（ラセミ混合物）（229）、
（rac）－1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－3－カルボキサミド（230）、
5－｛4－［（3－ヒドロキシ－2，2－ジメチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（231）、
5－［4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（232）、
5－［4－｛［（1R，2R，4R）－ビシクロ［2．2．1］ヘプタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（233）、
5－｛4－［（3S）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（234）、
（rac）－5－｛4－［（2－ヒドロキシ－3－メトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（235）、
5－［4－｛［（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（236）、
5－［4－｛［（1H－ピラゾール－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（237）、
5－［4－｛［2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（238）、
1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－4－カルボニトリル（239）、
（rac）－5－｛4－［（1－シクロプロピルエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（240）、
（rac）－5－｛4－［（2－エトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（241）、
（rac）－5－｛4－［（2－メトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（242）、
5－［4－（3－エトキシアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（243）、
5－［4－｛［（ピリミジン－2－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（244）、
5－［4－｛［（オキソラン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（ラセミ混合物）（245）、
5－［4－｛［（2S）－4－ヒドロキシブタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（246）、
（rac）－5－［4－｛［（6－オキソピペリジン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2

－オン (247)、
（rac）－5－［4－｛［（2，2－ジメチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (248)、
5－［4－（｛［1－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］メチル｝アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (249)、
5－｛4－［（2S）－2－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (250)、
3－メチル－1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］アゼチジン－3－カルボニトリル (251)、
5－［4－（3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (252)、
5－［4－（4－エチル－4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (253)、
4－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）アニリノ］ブタンニトリル (254)、
6－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－2λ^{6}－チア－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2，2－ジオン (255)、
N^{2}－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］グリシンアミド (256)、
5－｛4－［（3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (257)、
5－｛4－［（2－メトキシ－2－メチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (258)
5－［4－（｛［（2S）－オキソラン－2－イル］メチル｝アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (259)、
5－｛4－［（2－エトキシエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (260)、
5－［4－｛［（1S，2R）－2－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (261)、
5－｛4－［（オキセタン－3－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (262)、
5－｛3－（ジフルオロメチル）－4－［1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (263)、
5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (264)、
（6S）－6－メチル－5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(265)、
（6S）－6－メチル－5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［4－（トリフルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (266)、
5－［4－（3－メトキシプロピル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－

ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (267)、
5－［4－（2－メチルプロピル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (268)、
5－［4－（3，3－ジメチルブチル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (269)、
5－［4－（プロパン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (270)、
（rac）－5－｛4－［オキサン－3－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン(271)、
（トランス）－5－｛4－［4－ヒドロキシシクロヘキシル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（トランス異性体）(272)、
（シス）－5－｛4－［4－ヒドロキシシクロヘキシル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (273)、
5－｛4－［（2－アミノエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン－塩酸との塩 (274)、
5－｛4－［1－アミノ－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル］－3－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン－塩酸との塩 (275)、
5－［4－（メチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (276)、
（6S）－6－メチル－5－［4－（4－メチルピペラジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (277)、
5－［4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (278)、
（6S）－5－［4－（3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (279)および
（6S）－5－［4－（3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）－フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン (280)
またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物から選択される、化合物。

【請求項９】
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－｛［3，3，3－トリフルオロ－2（S）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［（2－メトキシエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3

，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物
からなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

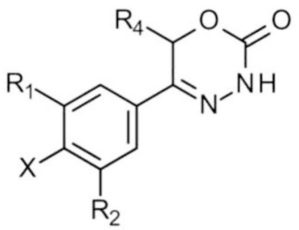
【請求項１０】

（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
である、請求項8に記載の化合物。

【請求項１１】

請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法であって、
一般式（II）の中間体化合物：

【化２】

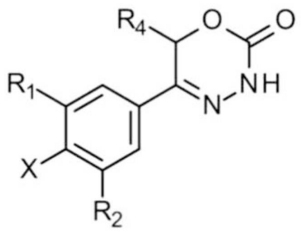


(II)

（式中、
ＸはCl、Br、I、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される脱離基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1は水素原子、フッ素原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2は水素原子およびフッ素原子から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、
パラジウム触媒カップリング条件下で、
式（IIIa）のボロン酸：
（R^x）Ｂ（ＯＨ）$_2$
（IIIa）、
式（IIIb）のボロン酸エステル：
（R^x）Ｂ（OR^Y）$_2$
（IIIb）、
および
式（IIIc）のテトラフルオロホウ酸塩：
（R^x）BF_4

（IIIc）
から選択される有機ホウ素化合物
（式中、
R^xは、以下の(i)から(vii)：
(i)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）；
(ii)場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
(iii)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、
(iv)－O－、－S－、－S（O）－、－S（O）$_2$－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個の原子団を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、以下の(a)から(j)：
(a)ハロゲン原子;
(b)オキソ（＝O）基；
(c)シアノ基；
(d)ヒドロキシ基；
(e)場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
(f)C_1～C_3－ハロアルキル基；
(g)C_1～C_3－アルコキシ基；
(h)C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
(i)C（O）NR^5R^6基、および
(j)NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基；
(v)部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）NR^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
(vi)場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
(vii)場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、前記場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
から選択され；
R^5／R^6は水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され；
R^9は水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合であり、
R^YはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2つの残基R^Yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基となる）と
塩基、および
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－

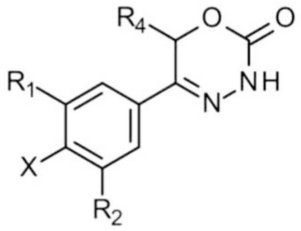
ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）
から選択されるパラジウム触媒、
および場合により、2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルの存在下で反応させることによって反応させるステップAを含む、
または
一般式（II）の中間体化合物：
【化３】



(II)

（式中、
XはFまたはClであり、但し、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず；
R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
但し、XがClである場合、R^1はフッ素原子であることができず；
R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され；
但し、XがClである場合、R^2はフッ素原子であることができず；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、
HNR^7R^8および環部分に1個のN－Hを有する環状アミン（前記環状アミンは3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和5～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される、対応するアミンであって、場合により遊離塩基または塩としてのアミン
（HNR^7R^8中、
R^7／R^8は、以下の(i)から(vi)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）；
(ii)C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(i)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)C（O）NR^5R^6基；
(e)NR^5R^6基；
(f)C_1～C_3－アルコキシ基；
(g)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシ

アルキル基から独立に選択される）；
(h)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基；および
(i)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
(iii)－C_1～C_5－アルキレン－O－C_4～C_5－アルキル基；
(iv)－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基；
(v)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；および
(iv)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される）と
場合により塩基の存在下、および場合により不活性溶媒の存在下、室温～160℃の温度で反応させるステップBを含む、
または
一般式（II）の中間体化合物：
【化４】

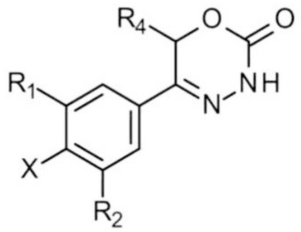


(II)

（式中、
XはCl、Br、I、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される脱離基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1は水素原子、フッ素原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2は水素原子およびフッ素原子から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、
HNR^7R^8および環部分に1個のN－Hを有する環状アミン（前記環状アミンは3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和5～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される、対応するアミンであって、場合により遊離塩基または塩としてのアミン
（HNR^7R^8中、
R^7／R^8は、以下の(i)から(vi)：
(i)水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
(ii)C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、前記置換基は、以下の(a)から(i)：
(a)ハロゲン原子；
(b)シアノ基；
(c)ヒドロキシ基；
(d)C（O）NR^5R^6基；
(e)NR^5R^6基；

(f)C_1～C_3－アルコキシ基；
(g)場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
(h)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基；および
(i)それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
(iii)－C_1～C_5－アルキレン－O－C_4～C_5－アルキル基；
(iv)－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基；
(v)場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；および
(vi)場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（前記置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）；
から独立に選択される）と
塩基、ステップAで用いられたパラジウム触媒、および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンの存在下で、不活性溶媒中、60℃～160℃の温度で
反応させるステップCを含む、
前記ステップのうちの1つを使用して、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物を得るための方法。
【請求項１２】
化合物（II）について：
R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、
ステップAについて：
鈴木カップリング条件が使用され、パラジウム触媒がクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）であり、および／または
2つの残基R^Yが一緒になって、－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成し、塩基が炭酸カリウムまたは酢酸カリウムである、および／または
ステップCについて：
パラジウム触媒がトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）である、
請求項11に記載の化合物を調製する方法。
【請求項１３】
ステップAについて、R^Xは、3～7員ヘテロシクロアルキル基で場合により置換されたメチル基である、請求項11に記載の化合物を調製する方法。
【請求項１４】
請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項１５】
・請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物である1種または複数の第1の有効成分、および
・1種または複数のさらなる有効成分
を含む医薬組成物。
【請求項１６】
疾患を治療または予防するための請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。
【請求項１７】
前記疾患が過剰増殖性疾患である、請求項16に記載の組成物。
【請求項１８】

前記過剰増殖性疾患が、がん疾患である、請求項17に記載の組成物。
【請求項１９】
前記がん疾患が、脳がん、乳がん、子宮頸がん、AML、肺がん、皮膚がん、食道癌、卵巣がん、膵臓がんおよび前立腺がんである、請求項18に記載の組成物。
【請求項２０】
一般式（II）の構造を有する化合物：
【化５】



(II)

（式中、R^1がフッ素原子またはトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子またはメチル基であり、およびR^4は請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物について定義される意味を有し、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である）。
【請求項２１】
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
から選択される請求項20に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、本明細書に記載および定義される一般式（I）のジヒドロオキサジアジノン化合物、化合物を調製する方法、医薬組成物ならびに疾患、特に過剰増殖性疾患を治療または予防するための化合物の使用を提供する。
【背景技術】
【０００２】
がんにより、毎年米国では55万人以上および世界では800万人以上が死亡している。小分子、組織特異的増殖要件に影響を及ぼす分子、および免疫調節剤を含む新しい薬剤は、がんがユニークなゲノム変異または他の特徴を有する患者のサブセットに利益をもたらすことが示されている。残念なことに、多くのがん患者が有効な治療選択肢がないまま残されている。
【０００３】
新しい抗がん剤を識別するための1つのアプローチは、がん細胞株間で強力な選択性を示す新規な小分子を発見するための表現型スクリーニング、引き続いて薬物反応に関連する細胞の特徴を識別するための予測的ケモゲノミクスである。1990年代、Weinsteinおよび同僚らは、化合物の細胞傷害性プロファイルを使用して、薬物感受性と相関する遺伝子発現プロファイルおよびDNAコピー数などの細胞特性を識別することができることを実証した。近年、細胞株の包括的なゲノムおよび表現型の特徴付けと組み合わせた細胞株の大きな一団の自動化ハイスループット化学感受性試験により、小分子に対する反応を媒介するがん細胞株の特徴を識別する能力が大いに増加している。トラスツズマブ感受性HER2増幅乳がんまたはエルロチニブ感受性EGFR変異肺がんの場合のように、小分子感受性の表現型の観察を、発現パターンまたは体細胞変化と関連付けることができる。
【０００４】
表現型スクリーニングにより、PDE3阻害剤であることが文献で知られている化合物の一部が一定のがんの治療に有用であることが識別された。細胞が感受性になるためには、

典型的にはPDE3Aおよび／またはPDE3BとSchlafen 12（SLFN12）ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの同時発現が必要である。薬物感受性を引き起こすPDE3A／B阻害剤が、PDE3AまたはPDE3BとSLFN12の間の複合体の形成を安定化することが分かっている。細胞感受性を引き起こさないPDE3A／B阻害剤は、典型的には、PDE3A－またはPDE3B－SLFN12複合体を安定化しない。

【０００５】

ミルリノン、シロスタゾールおよびレボシメンダンなどのいくつかのPDE－3阻害剤が、心血管適応症または血小板血症（アナグレリド）の臨床治療に承認されているが、がん適応症には承認されていない。PDE阻害剤の最新の品質レビュー（Nature Reviews Drug Discovery 13、290～314、（2014））は、がんにほとんど言及していない。国際公開第2014／164704号パンフレット、国際公開第2017／027854号パンフレットおよび国際公開第2017／134231号パンフレットから、いくつかのPDE3阻害剤が知られている。

【０００６】

特に、心臓の作用様式によって媒介されるPDE－3阻害剤の望ましくない効果（Movsesian＆Kukreja、S．H．Francisら（編）、Phosphodiesterases as Drug Targets、Handbook of Experimental Pharmacology 204、2011；237ff頁）は、PDE3阻害剤を短期または／および長期ベースで、例えばがん患者に使用し、適切な治療窓が必要とされる場合に、その治療的使用を制限し得る。

【０００７】

いくつかのジヒドロオキシジアジノンが知られているが、先行技術では、本明細書に記載および定義される本発明の一般式（I）のジヒドロオキサジアジノン化合物を記載していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【文献】国際公開第2014／164704号パンフレット

【文献】国際公開第2017／027854号パンフレット

【文献】国際公開第2017／134231号パンフレット

【非特許文献】

【０００９】

【文献】Nature Reviews Drug Discovery 13、290～314、（2014）

【文献】Movsesian＆Kukreja、S．H．Francisら（編）、Phosphodiesterases as Drug Targets、Handbook of Experimental Pharmacology 204、2011；237ff頁

【発明の概要】

【００１０】

本発明の化合物が驚くべきかつ有利な特性を有することがここで分かり、このことが少なくとも一部は本発明の1つの基礎を構成している。

【００１１】

特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、例えばHeLa細胞で、IC_{50}値100nM未満で、腫瘍細胞増殖を阻害することが分かっている。さらに、化合物はPDE3Aおよび／またはPDE3B阻害により高い濃度を必要とし、酵素PDE3Aおよび／またはPDE3B阻害のIC_{50}値が腫瘍細胞増殖のIC_{50}値よりも2．5倍超高くなり得る。理論によって拘束されることを望むものではないが、阻害特性のこの特徴が、PDE3A－SLFN12複合体の誘導および／またはインビボもしくはインビトロでの薬物動態パラメータの改善および／または物理化学的特性の改善および／または安全性薬理特性の改善に関連し得る。したがって、これらの有利な特性により、本明細書に記載される化合物を、がん疾患などの過剰増殖性疾患の治療または予防に使用することができる。

【００１２】

本発明は、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体の形成を調節する一般式（I）の化合物、その調製方法、医薬組成物、ならびにその使用、ならびに疾患、特に過剰

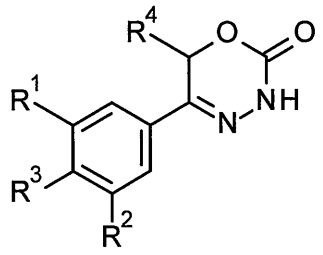
増殖性疾患、さらに特にがん疾患を治療または予防する方法を提供する。本教示のこれらのおよび他の特徴を本明細書で示す。

【課題を解決するための手段】

【００１３】

第1の態様によると、本発明は、一般式（I）の化合物：

【化１】



式（I）

（式中、

R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され；

R^3は

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、

－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；

場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、

ハロゲン原子；

オキソ（＝O）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－ハロアルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；

C_1～C_3－ハロアルコキシ基；

C（O）NR^5R^6基および

NR^5R^6基

から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基、

部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、

場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～

C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6は水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8は
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基、
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基；
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9は水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である）
またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【００１４】

化合物は、ホスホジエステラーゼ3A／B（PDE3A／B）モジュレーターによる治療に感受性のがんを有する患者に由来するがん細胞における、PDE3Aおよび／またはPDE3BとSchlafen 12（SLFN12）および／またはSLFN12L mRNA、ポリヌクレオチドもしくはポリペプチドの同時発現、ならびに／あるいはCREB3L1 mRNA、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの発現の減少の欠如を検出することによって、このような患者の治療に適している。

【００１５】

定義

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の参考文献は、当業者に本発明で使用される用語の多くの一般的な定義を提供する：Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology（第2版1994）；The Cambridge Dictionary of Science and Technology（Walker編、1988）；The Glossary of Genetics、第5版、R．Riegerら（編）、Springer Verlag（1991）；およびHale＆Marham、The Harper Collins Dictionary of Biology（1991）。本明細書で使用される

場合、以下の用語は、他に特定されない限り、以下のそれらに帰属する意味を有する。
【００１６】
描かれる構造には、結合に関する全ての許容される回転が含まれる。
【００１７】
「置換されている」という用語は、存在している状況下で指定された原子の通常の結合価を超えないという条件で、指定された原子または基上の1個または複数の水素原子が指示される基から選択されるものによって置き換えられていることを意味する。置換基および／または変数の組み合わせは許容される。
【００１８】
「場合により置換された」という用語は、置換基の数が0に等しいまたは0と異なり得ることを意味する。特段の指示がない限り、場合により置換された基が、任意の利用可能な炭素または窒素原子上で水素原子を非水素置換基で置き換えることによって収容され得るだけの任意の置換基で置換されることが可能である。一般に、存在する場合、任意の置換基の数が、1、2、3、特に1または2であることが可能である。
【００１９】
本明細書で使用する場合、例えば本発明の一般式（I）の化合物の置換基の定義における「1つまたは複数」という用語は、「1、2、3、4または5、特に1、2、3または4、さらに特に1、2または3、なおさらに特に1または2」を意味する。
【００２０】
本明細書で使用する場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子または硫黄原子に結合している酸素原子を表す。
【００２１】
「環置換基」という用語は、環上の利用可能な水素原子に取って代わる、芳香環または非芳香環に結合した置換基を意味する。
【００２２】
複合置換基は、複数の部分で構成される、例えば（C_1～C_4－アルキル）－Ｏ－（C_1～C_4－アルキル）－、このような複合置換基の最初または最後のハイフンは、複合置換基と分子の残りの結合点を示す。複合置換基が置換される場合、置換基は、複合置換基の任意の適切な炭素原子で結合され得る。
【００２３】
炭素原子および場合により1個または複数のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子を含む環が置換基で置換される場合、置換基が環の任意の適切な位置で結合することが可能であり、適切な炭素原子および／または適切なヘテロ原子に結合している。
【００２４】
「含む」という用語は、本明細書において使用される場合、「からなる」を含む。
【００２５】
本文中で、いずれかの項目が「本明細書で言及される」と言及されている場合、それは本文のどこにでも言及され得ることを意味する。
【００２６】
本文で言及される用語は、以下の意味を有する：
「ハロゲン原子」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、特にフッ素、塩素または臭素原子を意味する。
【００２７】
「C_1～C_6－アルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec－ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ペンチル、イソペンチル、2－メチルブチル、1－メチルブチル、1－エチルプロピル、1，2－ジメチルプロピル、ネオ－ペンチル、1，1－ジメチルプロピル、ヘキシル、1－メチルペンチル、2－メチルペンチル、3－メチルペンチル、4－メチルペンチル、1－エチルブチル、2－エチルブチル、1，1－ジメチルブチル、2，2－ジメチルブチル、3，3－ジメチルブチル、2，3－ジメチルブ

チル、1，2－ジメチルブチルもしくは1，3－ジメチルブチル基、またはこれらの異性体を意味する。特に、基は、1、2、3または4個の炭素原子を有する（「C_1～C_4－アルキル」）、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec－ブチルイソブチル、またはtert－ブチル基、さらに特に1、2または3個の炭素原子を有する（「C_1～C_3－アルキル」）、例えば、メチル、エチル、n－プロピルまたはイソプロピル基である。

【００２８】

「アルキレン」という用語は、「アルキル」という用語に「エン」を付加することによって命名された二価構成要素であるとして「アルキル」という用語から派生したものであり、例えば、「メチル」は「メチレン」になり、分岐構成要素の開結合が最長鎖のそれぞれの末端に位置している「－CH_2－」構成要素を意味する。

【００２９】

「C_1～C_6－ハロアルキル」という用語は、「C_1～C_6－アルキル」という用語が上に定義される通りであり、かつ水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。特に、ハロゲン原子はフッ素原子である。C_1～C_6－ハロアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2－フルオロエチル、2，2－ジフルオロエチル、2，2，2－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3，3，3－トリフルオロプロピルまたは1，3－ジフルオロプロパン－2－イル、さらに特にトリフルオロメチルである。

【００３０】

「C_1～C_6－アルコキシ」という用語は、「C_1～C_6－アルキル」という用語が上で定義されるものである式（C_1～C_6－アルキル）－O－の直鎖または分岐の飽和一価基、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソ－プロポキシ、n－ブトキシ、sec－ブトキシ、イソ－ブトキシ、tert－ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシまたはn－ヘキシルオキシ基、またはこれらの異性体を意味する。

【００３１】

「C_1～C_6－ハロアルコキシ」という用語は、水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C_1～C_6－アルコキシ基を意味する。特に、ハロゲン原子はフッ素原子である。C_1～C_6－ハロアルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2，2，2－トリフルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシである。

【００３２】

「C_2～C_6－アルケニル」という用語は、1個または2個の二重結合を含み、かつ2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2個または4個の炭素原子を有する（「C_2～C_4－アルケニル」）直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味し、アルケニル基が2個以上の二重結合を含む場合、二重結合が互いに孤立しているまたは互いに共役していることが可能である。アルケニル基は、例えば、エテニル（または「ビニル」）、プロパ－2－エン－1－イル（または「アリル」）、プロパ－1－エン－1－イル、ブタ－3－エニル、ブタ－2－エニル、ブタ－1－エニル、ペンタ－4－エニル、ペンタ－3－エニル、ペンタ－2－エニル、ペンタ－1－エニル、ヘキサ－5－エニル、ヘキサ－4－エニル、ヘキサ－3－エニル、ヘキサ－2－エニル、ヘキサ－1－エニル、プロパ－1－エン－2－イル（または「イソプロペニル」）、2－メチルプロパ－2－エニル、1－メチルプロパ－2－エニル、2－メチルプロパ－1－エニル、1－メチルプロパ－1－エニル、3－メチルブタ－3－エニル、2－メチルブタ－3－エニル、1－メチルブタ－3－エニル、3－メチルブタ－2－エニル、2－メチルブタ－2－エニル、1－メチルブタ－2－エニル、3－メチルブタ－1－エニル、2－メチルブタ－1－エニル、1－メチルブタ－1－エニル、1，1－ジメチルプロパ－2－エニル、1－エチルプロパ－1－エニル、1－プロピルビニル、1－イソプロピルビニル、4－メチルペンタ－4－エニル、3－メチルペンタ－4－エニル、2－メチルペンタ－4－エニル、1－メチルペンタ－4－エニル、4－メチルペンタ－3－エニル、3－メチルペンタ－3－エニル、2－メチルペンタ－3－エニル、1－メチルペンタ－3－エニル、4－メチルペンタ－2－

エニル、3－メチルペンタ－2－エニル、2－メチルペンタ－2－エニル、1－メチルペンタ－2－エニル、4－メチルペンタ－1－エニル、3－メチルペンタ－1－エニル、2－メチルペンタ－1－エニル、1－メチルペンタ－1－エニル、3－エチルブタ－3－エニル、2－エチルブタ－3－エニル、1－エチルブタ－3－エニル、3－エチルブタ－2－エニル、2－エチルブタ－2－エニル、1－エチルブタ－2－エニル、3－エチルブタ－1－エニル、2－エチルブタ－1－エニル、1－エチルブタ－1－エニル、2－プロピルプロパ－2－エニル、1－プロピルプロパ－2－エニル、2－イソプロピルプロパ－2－エニル、1－イソプロピルプロパ－2－エニル、2－プロピルプロパ－1－エニル、1－プロピルプロパ－1－エニル、2－イソプロピルプロパ－1－エニル、1－イソプロピルプロパ－1－エニル、3，3－ジメチルプロパ－1－エニル、1－（1，1－ジメチルエチル）エテニル、ブタ－1，3－ジエニル、ペンタ－1，4－ジエニルまたはヘキサ－1，5－ジエニル基である。特に、基は、ビニルまたはアリル、プロペニル－、イソプロペニル－、ブテニル－、またはイソブテニル基である。

【００３３】

「C_2～C_6－アルキニル」という用語は、1個の三重結合を含み、2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子（「C_2～C_3－アルキニル」）を含む直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味する。C_2～C_6－アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ－1－イニル、プロパ－2－イニル（または「プロパルギル」）、ブタ－1－イニル、ブタ－2－イニル、ブタ－3－イニル、ペンタ－1－イニル、ペンタ－2－イニル、ペンタ－3－イニル、ペンタ－4－イニル、ヘキサ－1－イニル、ヘキサ－2－イニル、ヘキサ－3－イニル、ヘキサ－4－イニル、ヘキサ－5－イニル、1－メチルプロパ－2－イニル、2－メチルブタ－3－イニル、1－メチルブタ－3－イニル、1－メチルブタ－2－イニル、3－メチルブタ－1－イニル、1－エチルプロパ－2－イニル、3－メチルペンタ－4－イニル、2－メチルペンタ－4－イニル、1－メチルペンタ－4－イニル、2－メチルペンタ－3－イニル、1－メチルペンタ－3－イニル、4－メチルペンタ－2－イニル、1－メチルペンタ－2－イニル、4－メチルペンタ－1－イニル、3－メチルペンタ－1－イニル、2－エチルブタ－3－イニル、1－エチルブタ－3－イニル、1－エチルブタ－2－イニル、1－プロピルプロパ－2－イニル、1－イソプロピルプロパ－2－イニル、2，2－ジメチルブタ－3－イニル、1，1－ジメチルブタ－3－イニル、1，1－ジメチルブタ－2－イニルまたは3，3－ジメチルブタ－1－イニル基である。特に、アルキニル基は、エチニル、プロパ－1－イニルまたはプロパ－2－イニルである。

【００３４】

「C_3～C_9－シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む飽和一価単環式または二環式炭化水素環を意味する。C_3～C_8－シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基であり、これにはまた、例えば二環式炭化水素環、例えばビシクロ［4．2．0］オクチル、ビシクロ［2．2．1］ヘプチルまたはオクタヒドロペンタレニルならびに以下に定義されるスピロシクロアルキル系のような縮合－、架橋－およびスピロ－シクロアルキル環系も含まれる。

【００３５】

「スピロシクロアルキル」という用語は、2つの環が1つの共通の環炭素原子を共有する飽和一価二環式炭化水素基を意味し、二環式炭化水素基は5、6、7、8または9個の炭素原子を含み、スピロシクロアルキル基がスピロ炭素原子を除く炭素原子のいずれか1つを介して分子の残りの部分に結合することが可能である。スピロシクロアルキル基は、例えば、スピロ［2．2］ペンチル、スピロ［2．3］ヘキシル、スピロ［2．4］ヘプチル、スピロ［2．5］オクチル、スピロ［2．6］ノニル、スピロ［3．3］ヘプチル、スピロ［3．4］オクチル、スピロ［3．5］ノニル、スピロ［3．6］デシル、スピロ［4．4］ノニル、スピロ［4．5］デシル、スピロ［4．6］ウンデシルまたはスピロ［5．5］ウンデシルである。

「C_5～C_6－シクロアルケニル」という用語は、結果として生じるシクロペンテニル基、

シクロヘキセニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキサジエニル基を意味する。

【００３６】

「C_4～C_9－シクロアルケニル」という用語は、4、5、6、7、8または9個の炭素原子および1個の二重結合を含む一価の単環式またはニ環式炭化水素環を意味する。特に、環は4、5または6個の炭素原子を含む（「C_4～C_6－シクロアルケニル」）。C_4～C_8－シクロアルケニル基は、単環式炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルもしくはシクロオクテニル基、または架橋環系、同様に二環式炭化水素環、例えばビシクロ［2．2．1］ヘプタ－2－エニルもしくはビシクロ［2．2．2］オクタ－2－エニル、ビシクロ［3．1．0］ヘキサ－2－エニルである。

【００３７】

「3～9員ヘテロシクロアルキル」および「3～6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列N、OおよびSから選択される環ヘテロ原子を含む、それぞれ合計3、4、5、6、7、8または9個の環原子、3、4、5または6個の環原子を有する飽和複素環を意味し、ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子またはヘテロ原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合している。これはまた、以下に定義される縮合系、架橋系またはスピロ系のいずれかの二環式環系も含む。これはまた、潜在的にNR^7R^8基（式中、N原子は、それらが結合しているN原子を含む非芳香環を形成するR^7とR^8の結合によって形成されている環に属する）を有する式（I）の化合物も含む。本明細書で使用される「ヘテロシクロアルカン」という用語は、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基がその1つの結合価で結合している水素原子からなる化合物を指す。

【００３８】

ヘテロシクロアルキル基は、これに限定されないが、例えばアザシクロプロピル、オキサシクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニルもしくはチエタニルなどの3員もしくは4員環；例えば、テトラヒドロフラニル、1，3－ジオキソラニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1，1－ジオキシドチオラニル、1，2－オキサゾリジニル、1，3－オキサゾリジニルもしくは1，3－チアゾリジニルなどの5員環；またはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1，3－ジオキサニル、1，4－ジオキサニルもしくは1，2－オキサジナニルなどの6員環、または例えば、アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イルなどの縮合系であり得る。

【００３９】

特に、「4～6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子または酸素原子または硫黄原子を含む上に定義される4～6員ヘテロシクロアルキルを意味し、窒素原子を含む場合、場合により系列：N、O、Sのさらなる1個の環ヘテロ原子を含んでもよい。より具体的には、「5員または6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子および場合により系列：N、Oの1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、合計5個または6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。ヘテロシクロアルキル基は、任意の炭素原子を介して、または該当する場合は任意の窒素原子を介して分子の残りに結合している。これらの両方が、上記の二環式環系を含み得る。

【００４０】

「部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の二重結合および1個または2個の同一のまたは異なる系列：N、O、Sの環ヘテロ原子を含む、合計5、6、7、8または9個の環原子を有する単環式不飽和非芳香族複素環を意味する；部分不飽和ヘテロシクロアルキル基が炭素原子または存在する場合、窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することが可能である。本明細書で使用される「部分不飽和ヘテロシクロアルカン」という用語は、本明細書で定義される部分不飽和ヘテロシクロアルキル基および部分不飽和ヘテロシクロアルキル基がその1つの結合価で結合している水素原子からなる化合物を指す。

【００４１】

部分不飽和ヘテロシクロアルキル基は、例えば、4H－ピラニル、2H－ピラニル、3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル、5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル、テトラヒドロピリジニル、例えば1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル、ジヒドロピリジニル、例えば1，6－ジヒドロピリジニル、6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル、2，5－ジヒドロ－1H－ピロリル、［1，3］ジオキソリル、4H－［1，3，4］チアジアジニル、2，5－ジヒドロフラニル、2，3－ジヒドロフラニル、2，5－ジヒドロチオ－フェニル、2，3－ジヒドロチオフェニル、4，5－ジヒドロオキサゾリルまたは4H－［1，4］チアジニルである。

【００４２】

「縮合ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列：N、O、Sの環ヘテロ原子を含む、2つの環が隣接する2個の環原子を共有する、それぞれ合計6、7、8もしくは9個の環原子または合計5、6もしくは7個の環原子を有する二環式飽和複素環を意味する；縮合ヘテロシクロアルキル基が炭素原子または存在する場合、窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することが可能である。

【００４３】

縮合ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル、3－アザビシクロ［3．2．0］ヘプタン－3－イル、アザビシクロ［3．3．0］オクチル、アザビシクロ［4．3．0］ノニル、ジアザビシクロ［4．3．0］ノニル、オキサアザビシクロ［4．3．0］ノニルまたはチアザビシクロ［4．3．0］－ノニルである。

【００４４】

「架橋ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列：N、O、Sの環ヘテロ原子を含む、2つの環が隣接していない2個の共通の環原子を共有する、それぞれ合計7、8もしくは9個の環原子または合計7個の環原子を有する二環式飽和複素環を意味する；架橋ヘテロシクロアルキル基が炭素原子または存在する場合、窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することが可能である。架橋ヘテロシクロアルキル基は、例えば、アザビシクロ［2．2．1］ヘプチル、オキサアザビシクロ［2．2．1］ヘプチル、チアザビシクロ［2．2．1］ヘプチル、ジアザビシクロ［2．2．1］ヘプチル、アザビシクロ［2．2．2］オクチル、ジアザビシクロ［2．2．2］オクチル、オキサアザビシクロ［2．2．2］オクチル、チアザビクロ［2．2．2］オクチル、アザビシクロ［3．2．1］オクチル、ジアザビシクロ［3．2．1］オクチル、オキサアザビシクロ［3．2．1］オクチル、チアザビシクロ［3．2．1］オクチル、アザビシクロ［3．3．1］ノニル、ジアザビシクロ［3．3．1］ノニル、オキサアザビシクロ［3．3．1］ノニル、チアザビシクロ［3．3．1］ノニル、アザビシクロ［4．2．1］ノニル、ジアザビシクロ［4．2．1］ノニル、オキサアザビシクロ［4．2．1］ノニル、チアザビシクロ［4．2．1］ノニルである。

【００４５】

「ヘテロスピロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列：N、O、Sの環ヘテロ原子を含む、2つの環が1個の共通の環炭素原子を共有する、合計6、7、8または9個の環原子を有する二環式飽和複素環を意味する；ヘテロスピロシクロアルキル基がスピロ炭素原子を除く炭素原子または存在する場合、窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することが可能である。ヘテロスピロシクロアルキル基は、例えば、アザスピロ［2．3］ヘキシル、アザスピロ［3．3］ヘプチル、オキサアザスピロ［3．3］ヘプチル、チアアザスピロ［3．3］ヘプチル、2λ^{6}－チア－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2，2－ジオン、オキサスピロ［3．3］ヘプチル、オキサアザスピロ［5．3］ノニル、オキサアザスピロ［4．3］オクチル、ジアザスピロ［3．3］ヘプチル、チアザスピロ［3．3］ヘプチル、チアザスピロ［4．3］オクチル、またはスピロ［3．4］－、スピロ［4．4］－、スピロ［2．4］－、スピロ［2．5］－、スピロ［2．6］－、スピロ［3．5］－、スピロ［3．6］－、スピロ［4．5］－およびスピロ［4．6］－などのさらなる同族足場の1つである。

【００４６】

「アリール」という用語は、6～20個（例え、ば6～10個の環炭素原子）を有する芳香族単環式、二環式（2縮合環）、三環式（3縮合環）または多環式（2以上の縮合環）炭化水素環系を指す。アリール基の非限定的な例には、フェニルまたはナフチル（例えば、1－ナフチル、2－ナフチル等）が含まれる。

【００４７】

「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子および場合により1、2または3個のさらなる系列：N、Oおよび／またはSの環ヘテロ原子を含み、環炭素原子またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合している、5、6、8、9または10個の環原子（「5～10員ヘテロアリール」基）、特に5、6、9または10個の環原子を有する一価の単環式または二環式芳香環を意味する。本明細書で使用される「ヘテロアレーン」という用語は、本明細書で定義されるヘテロアリール基およびヘテロアリール基がその1つの結合価で結合している水素原子からなる化合物を指す。

【００４８】

ヘテロアリール基は、5員ヘテロアリール－基（例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルなど）；または6員ヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはトリアジニルなど）；または三環式ヘテロアリール基（例えば、カルバゾリル、アクリジニルまたはフェナジニルなど）；または9員ヘテロアリール基（例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニルまたはプリニルなど）；または10員ヘテロアリール基（例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニルまたはプテリジニルなど）であり得る。

【００４９】

一般に、特に言及しない限り、ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン基は、分子の残りとの結合点に関して、その可能な全ての異性体形態、例えば互変異性体および位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的非制限的例について、ピリジニルという用語は、ピリジン－2－イル、ピリジン－3－イルおよびピリジン－4－イルを含む；またはチエニルという用語は、チエン－2－イルおよびチエン－3－イルを含む。

【００５０】

特に、ヘテロアリール基は、場合により1個または2個のメチル基で置換された2H－ピロール－1－イル基、1H－ピラゾール－4－イル基、1H－ピラゾール－5－イル基、各基が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基がハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択される1，2－チアゾール－4－イル基、1，3－チアゾール－5－イル基、ピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、各基が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基がハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択される1H－インドール－6－イル基、1H－インダゾール－6－イル基および1H－ベンズイミダゾール－6－イル基である。

【００５１】

特に、ヘテロアリール基は：

場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2H－ピロール－1－イル基、

場合により1個または2個のメチル基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基、

場合により1個または2個のメチル基で置換された1H－ピラゾール－5－イル基、

場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、

場合により1個または2個のメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、

各基が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基がハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジ

ン－3－イル、およびピリジン5－イル基、
1H－インドール－6－イル基、1H－インダゾール－6－イル基および1H－ベンズイミダゾール－6－イル基である。
【００５２】
より具体的には、ヘテロアリール基は、場合によりアミノ基で置換されたピリジニル基、または場合によりジフルオロメチル基もしくはトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリル基である。
【００５３】
さらにより具体的には、ヘテロアリール基は
アミノ基で置換された4－ピリジニル基、または
場合によりジフルオロメチル基もしくはトリフルオロメチル基で置換された1H－ピラゾール－4－イルもしくは1H－ピラゾール－1－イル基である。
【００５４】
本文中で、例えば、「C_1～C_6－アルキル」、「C_1～C_6－ハロアルキル」、「C_1～C_6－アルコキシ」または「C_1～C_6－ハロアルコキシ」の定義の文脈で使用される「C_1～C_6」という用語は、1～6個、すなわち、1、2、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するアルキル基を意味する。
【００５５】
さらに、本明細書で使用する場合、本文中で、例えば、「C_3～C_8－シクロアルキル」の定義の文脈で使用される「C_3～C_8」という用語は、3～8個、すなわち、3、4、5、6、7または8個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。
【００５６】
ある範囲の値が与えられる場合、範囲は範囲内の各値および部分範囲を包含する。
【００５７】
例えば：
「C_1～C_6」はC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1～C_6、C_1～C_5、C_1～C_4、C_1～C_3、C_1～C_2、C_2～C_6、C_2～C_5、C_2～C_4、C_2～C_3、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_6、C_4～C_5およびC_5～C_6を包含し；
「C_2～C_6」はC_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2～C_6、C_2～C_5、C_2～C_4、C_2～C_3、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_6、C_4～C_5およびC_5～C_6を包含し；
「C_3～C_{10}」はC_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3～C_{10}、C_3～C_9、C_3～C_8、C_3～C_7、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_{10}、C_4～C_9、C_4～C_8、C_4～C_7、C_4～C_6、C_4～C_5、C_5～C_{10}、C_5～C_9、C_5～C_8、C_5～C_7、C_5～C_6、C_6～C_{10}、C_6～C_9、C_6～C_8、C_6～C_7、C_7～C_{10}、C_7～C_9、C_7～C_8、C_8～C_{10}、C_8～C_9およびC_9～C_{10}を包含し；
「C_3～C_8」はC_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3～C_8、C_3～C_7、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_8、C_4～C_7、C_4～C_6、C_4～C_5、C_5～C_8、C_5～C_7、C_5～C_6、C_6～C_8、C_6～C_7およびC_7～C_8を包含し；
「C_3～C_6」はC_3、C_4、C_5、C_6、C_3～C_6、C_3～C_5、C_3～C_4、C_4～C_6、C_4～C_5およびC_5～C_6を包含し；
「C_4～C_8」はC_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4～C_8、C_4～C_7、C_4～C_6、C_4～C_5、C_5～C_8、C_5～C_7、C_5～C_6、C_6～C_8、C_6～C_7およびC_7～C_8を包含し；
「C_4～C_7」はC_4、C_5、C_6、C_7、C_4～C_7、C_4～C_6、C_4～C_5、C_5～C_7、C_5～C_6およびC_6～C_7を包含し；
「C_4～C_6」はC_4、C_5、C_6、C_4～C_6、C_4～C_5およびC_5～C_6を包含し；
「C_5～C_{10}」はC_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5～C_{10}、C_5～C_9、C_5～C_8、C_5～C_7、C_5～C_6、C_6～C_{10}、C_6～C_9、C_6～C_8、C_6～C_7、C_7～C_{10}、C_7～C_9、C_7～C_8、C_8～C_{10}、C_8～C_9およびC_9～C_{10}を包含し；
「C_6～C_{10}」はC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6～C_{10}、C_6～C_9、C_6～C_8、C_6～C_7、C_7～C_{10}、C_7～C_9、C_7～C_8、C_8～C_{10}、C_8～C_9およびC_9～C_{10}を包含する。

【００５８】
特に明記されていない、または文脈から自明でない限り、本明細書中で使用される場合、「約」という用語は、当技術分野における通常の公差範囲内、例えば平均の2標準偏差内として理解される。約は、明記される値の10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、０．5％、０．1％、０．05％または0．01％以内と理解され得る。文脈から特に明白でない限り、本明細書で提供される全ての数値は、約という用語によって修飾される。
【００５９】
「薬剤」とは、任意の小分子化学化合物、抗体、核酸分子もしくはポリペプチド、またはその断片を意味する。
【００６０】
「改善する」とは、疾患の発症または進行を減少させる、抑制する、減弱する、減らす、停止するまたは安定化することを意味する。
【００６１】
「類似体」とは、同一ではないが、類似の機能的または構造的特徴を有する分子を意味する。例えば、ポリペプチド類似体は、対応する天然ポリペプチドの生物学的活性を保持するが、天然ポリペプチドと比較して類似体の機能を強化する一定の生化学的修飾を有する。このような生化学的修飾は、例えばリガンド結合を改変することなく、類似体のプロテアーゼ耐性、膜透過性または半減期を増加させることができるだろう。類似体は非天然アミノ酸を含み得る。
【００６２】
本開示において、「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「含有する（containing）」および「有する（having）」などは、米国特許法で帰される意味を有することができ、「含む（includes）」、「含む（including）」などを意味することができ；「から本質的になる（consisting essentially of）」または「本質的になる（consists essentially）」も同様に、米国特許法で帰される意味を有し、この用語はオープンエンドであり、列挙されるものの基本的なまたは新規な特徴が、列挙されているもの以上の存在によって変化しない限り、列挙されるもの以上の存在を許すが、先行技術の実施形態は除外される。
【００６３】
「検出する」は、検出される分析物の存在、不存在または量を識別することを指す。特定の実施形態では、分析物がPDE3AまたはSLFN12ポリペプチドである。
【００６４】
「疾患」とは、細胞、組織または器官の正常な機能を損なうまたは妨げる任意の状態または疾患を意味する。疾患の例としては、過剰増殖性障害、例えば、腺癌、乳がん、子宮頸がん、肝がん、肺がんおよび黒色腫などのがん型が挙げられる。
【００６５】
「有効量」とは、未治療患者と比較して疾患の症状を改善するために必要とされる本明細書に記載される化合物の量を意味する。疾患の治療的処置のために本発明を実施するために使用される1種または複数の活性化合物の有効量は、投与様式、対象の年齢、体重および全身の健康状態に応じて変化する。最終的に、主治医または獣医師が適切な量および投与計画を決定する。このような量は、「有効」量と呼ばれる。さらに他の実施形態では、PDE3Aモジュレーターが式（I）の化合物である。
【００６６】
本明細書で使用される場合、「脱離基」という用語は、結合電子を持って安定な種として化学反応で置換される原子または原子の群を意味する。特に、このような脱離基は、ハロゲン化物、特にフッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物、（メチルスルホニル）オキシ、［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ、［（ノナフルオロブチル）スルホニル］オキシ、（フェニルスルホニル）オキシ、［（4－メチルフェニル）スルホニル］オキシ、［（4－ブロモフェニル）スルホニル］オキシ、［（4－ニトロフェニル）スルホニ

ル］オキシ、［（２－ニトロフェニル）スルホニル］オキシ、［（４－イソプロピルフェニル）スルホニル］オキシ、［（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）スルホニル］オキシ、［（２，４，６－トリメチルフェニル）スルホニル］オキシ、［（４－tert－ブチル－フェニル）スルホニル］オキシおよび［（４－メトキシフェニル）スルホニル］オキシを含む群から選択される。

【００６７】

「モジュレーター」とは、ポリペプチドに結合し、そのポリペプチドの生物学的機能または活性を変化させる任意の作用物質を意味する。モジュレーターは、限定されないが、ポリペプチドの生物学的機能または活性を低下または排除する薬剤（例えば、「阻害剤」）を含む。例えば、モジュレーターはポリペプチドの触媒活性を阻害し得る。モジュレーターは、限定されないが、ポリペプチドと別の薬剤の結合を増加または減少させる薬剤を含む。例えば、モジュレーターは、ポリペプチドと別のポリペプチドの結合を促進することができる。

【００６８】

特に明記されていない、または文脈から自明でない限り、本明細書中で使用される場合、「または」という用語は包括的であると理解される。特に明記されていない、または文脈から自明でない限り、本明細書中で使用される場合、「a」、「an」および「the」という用語は単数形または複数形であると理解される。

【００６９】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとみなされる。

【００７０】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化を生き延びるのに十分に堅牢である化合物が意味される。

【００７１】

「プロドラッグ（prodrugs）」または「プロドラッグ（prodrug）」という用語は、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内での滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的にまたは加水分解的に）変換される化合物を示す。生物系において化合物6およびその塩に変換される化合物6およびその塩の誘導体（生物学的前駆体またはプロドラッグ）が本発明によって網羅される。生物系は、例えば、哺乳類生物、特にヒト対象であり得る。生物学的前駆体は、例えば、代謝プロセスによって式（I）の化合物またはその塩に変換される。

【００７２】

式（I）の化合物の「1つまたは複数の薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。例えば、S．M．Bergeら「Pharmaceutical Salts」、J．Pharm．Sci．1977、66、1～19を参照されたい。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される酸または塩基を本明細書で開示される化合物に添加することによって形成される塩を指す。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という句は、毒物学的観点から医薬用途での使用に許容され、有効成分と有害に相互作用をしない物質を指す。

【００７５】

本明細書で使用される場合、特に明記されていないまたは文脈から明らかでない限り、範囲が提供される場合、上限および下限は常に含まれるものとする。本明細書で提供される範囲は、範囲内の値の全ての略語であると理解される。例えば、1～50の範囲は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21

、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50からなる群の任意の数、数の組み合わせまたは部分範囲を含むと理解される。

【００７６】

「基準」とは、標準または対照状態を意味する。

【００７７】

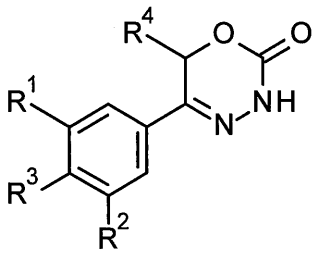
本明細書における変数の任意の定義における化学基のリストの列挙は、任意の単一の基または列挙される基の組み合わせとしてのその変数の定義を含む。本明細書における変数または態様の実施形態の列挙は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせで含む。

【発明を実施するための形態】

【００７８】

第1の態様として、本発明は、式（I）の化合物

【化２】



,

式（I）

（式中、

R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され；

R^3は

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、

－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；

場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、

ハロゲン原子；

オキソ（＝O）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－ハロアルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；

C_1～C_3－ハロアルコキシ基；

C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6は水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8は
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基、
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基；
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9は水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である）
またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【００７９】

本発明はさらに、少なくとも部分的に、式（I）の化合物がPDE3A－またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターであるという発見に基づいている。

【００８０】

したがって、さらなる実施形態では、本発明はさらに、PDE3A－またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーター、特に式（I）の化合物に反応するがんを有する対象を選択する方法であって、対象に由来するがん細胞中のPDE3Aおよび／またはPDE3BとSchlafen12（SLFN12）ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの同時発現を検出するステップを含む

方法を提供する。
【００８１】
さらなる実施形態では、本発明は、式（I）の化合物による無効な治療を防ぐために、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターに対する耐性を獲得したがん細胞において、CREB3L1もしくはSLFN12ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの発現が低下しているまたは検出不能であることを決定する方法を提供する。
【００８２】
したがって、本発明は、
－がん細胞を含む対象の生体試料におけるPDE3Aおよび／またはPDE3BとSLFN12の発現のレベルに基づいて、PDE3Aおよび／またはPDE3B－SLF12複合体モジュレーター治療、特に式（I）の化合物による治療に反応する可能性のある悪性腫瘍を有する対象を識別するステップと
－有効量の式（I）の化合物を投与するステップとを含む方法を提供する。
【００８３】
特定の実施形態では、本発明は、
－基準に対するCREB3L1またはSLFN12発現のレベルの喪失または低下に基づいて、PDE3Aおよび／またはPDE3B－SLF12複合体モジュレーター治療、特に式（I）の化合物による治療に抵抗性の悪性腫瘍を有する対象を識別するステップと
－その後、式（I）の化合物を使用した想定された治療スケジュールからこれらの対象を除外するステップとを含む方法を提供する。
【００８４】
化合物形態および塩
式（I）の化合物が、遊離型で、例えば、遊離塩基もしくは遊離酸もしくは双性イオンとして存在する、または塩型で存在することが可能である。塩は任意の塩、有機または無機付加塩のいずれか、特に薬学で習慣的に使用される、または例えば本発明の化合物を単離もしくは精製するために使用される任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であり得る。
【００８５】
塩は、例えば、アニオンと、本明細書に記載される化合物上の正に帯電した置換基（例えば、アミノ）との間で形成され得る。適切なアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩および酢酸塩が含まれる。同様に、塩は、カチオンと、本明細書に記載される化合物上の負に帯電した置換基（例えば、カルボキシレート）との間でも形成され得る。適切なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオンおよびアンモニウムカチオン（テトラメチルアンモニウムイオンなど）が含まれる。プロドラッグの例としては、対象に投与すると、活性化合物を提供することができるカルボン酸基の$C_{1\sim6}$アルキルエステルが挙げられる。
【００８６】
本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性の、鎖中または環内に窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または「鉱酸」、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸または硝酸による酸付加塩、または有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリル酸、安息香酸、サリチル酸、2－（4－ヒドロキシベンゾイル）－安息香酸、ショウノウ酸、ケイヒ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3－ヒドロキシ－2－ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、3－フェニルプロピオン酸、ピバル酸、2－ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2－ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジ

ピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、Ｄ－グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸またはチオシアン酸による酸付加塩であり得る。

【００８７】

適切な酸塩のさらなる例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート（palmoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製には、それ自体は薬学的に許容されるものではないシュウ酸などの他の酸を使用することができる。

【００８８】

さらに、十分に酸性である式（Ｉ）の化合物の別の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウムもしくはストロンチウム塩、またはアルミニウムもしくは亜鉛塩、またはアンモニアまたは1～20個の炭素原子を有する有機第一級、二級もしくは三級アミン、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リジン、１，２－エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチル－グルカミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－グルカミン、Ｎ－エチル－グルカミン、１，６－ヘキサンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、２－アミノ－１，３－プロパンジオール、３－アミノ－１，２－プロパンジオール、４－アミノ－１，２，３－ブタントリオールに由来するアンモニウム塩、または1～20個の炭素原子を有する四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ（ｎ－プロピル）アンモニウム、テトラ（ｎ－ブチル）アンモニウム、Ｎ－ベンジル－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウム、コリンもしくはベンザルコニウムによる塩である。

【００８９】

一定の実施形態では、適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アンモニウムおよびＮ－（アルキル）$_4^+$塩が含まれる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。このような四級化によって水または油－溶性または分散性の生成物を得ることができる。本明細書中の式のいずれかの化合物の塩形態は、カルボキシル基のアミノ酸塩（例えば、Ｌ－アルギニン、－リジン、－ヒスチジン塩）であり得る。

【００９０】

適切な塩のリストは、それぞれ全体が参照により本明細書に組み込まれる、Remington’s Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、1418頁；Journal of Pharmaceutical Science、66、2（1977）；および「Pharmaceutical Salts：Properties，Selection，and Use A Handbook；Wermuth，Ｃ．Ｇ．およびStahl，Ｐ．Ｈ．（編） Verlag Helvetica Chimica Acta、Zurich、2002［ISBN 3－906390－26－8］に見出される。

【００９１】

当業者であれば、請求される化合物の酸付加塩を、いくつかの既知の方法のいずれかを介して化合物と適当な無機酸または有機酸の反応によって調製することが可能であること

をさらに認識するだろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、種々の既知の方法を介して本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって調製される。

【００９２】

本発明は、単一の塩として、または任意の比の塩の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な塩を含む。

【００９３】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を慣用的な方法で単離することによって再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解性などの一定の物理的特性において種々の塩形態とは異なるが、その他の点では、塩は本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

【００９４】

本文中、特に実験節において、本発明の中間体および実施例の合成について、化合物を対応する塩基または酸による塩型として言及する場合、それぞれの調製および／または精製工程によって得られる塩型の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。

【００９５】

特に指定しない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」または「xHCl」、「xCF_3COOH」、「xNa^+」などの塩に関する化学名または構造式の接尾辞は、塩型を意味し、塩型の化学量論は指定されていない。

【００９６】

合成中間体もしくは実施例化合物またはこれらの塩を、（定義する場合）未知の化学量論的組成の水和物などの溶媒和物として、調製および／または精製工程によって得た場合にもこれが同様に当てはまる。

【００９７】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグを、生体外環境において化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグを、適切な酵素または化学試薬によって、経皮パッチリザーバーに入れた場合に、本発明の化合物にゆっくりと変換することができる。プロドラッグは、状況によっては、親薬物よりも投与が容易であり得るので、しばしば有用である。これらは、例えば、親薬物より経口投与によって生物学的に利用可能である場合がある。プロドラッグはまた、親薬物よりも薬理学的組成物における改善された溶解性を有し得る。プロドラッグの加水分解的切断または酸化的活性化によるものなど、多種多様なプロドラッグ誘導体が当該分野で公知である。限定されないが、プロドラッグの一例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、代謝的に加水分解されて活性物質であるカルボン酸になる本発明の化合物であろう。さらなる例としては、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【００９８】

本発明の化合物は水和物または溶媒和物として存在することができ、本発明の化合物は例えば、化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含む。極性溶媒、特に水の量が、化学量論比または非化学量論比で存在することが可能である。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半－、（セミ－）、一－、セスキ－、二－、三－、四－、五－等溶媒和物、または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのこのような水和物または溶媒和物を含む。

【００９９】

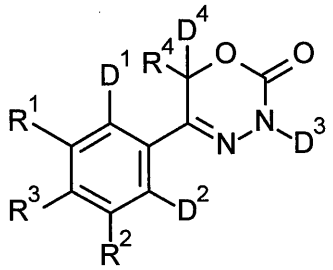
本発明はまた、化合物の種々の水和物および溶媒和物形態も含む。

【０１００】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する原子の1個または複数において不自然な割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えばトリチウム（^3H）、ヨウ素－125（^{125}I）または炭素－14（^{14}C）などの放射性同位元素で放射標識されて

もよい。本発明の化合物の全ての同位体変種は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含されることが意図される。特に重水素を含有する式（I）の化合物。

【化３】



式（Ia）

【０１０１】

式（Ia）は、水素原子のいずれかが重水素原子によって交換されていてもよい位置D^1、D^2、D^3およびD^4を示す。さらに、残基R^1～R^4において、これらの残基が化学反応に利用可能なヘテロ原子－H結合または炭素－H結合を含む場合、このような交換が可能となり得る。ヘテロ原子－D結合または炭素－D結合を得るために、当業者に知られている方法を使用して、水素原子を重水素原子で置き換えることができる。R^1、R^2またはR^4自体のいずれも、水素の代わりに重水素であることができる。

【０１０２】

よって、本発明の一態様は、独立にR^1、R^2もしくはR^4のいずれかが重水素である、および／または式（I）に示される水素原子のいずれかが重水素原子によって置き換えられている、および／またはR^1、R^2、R^3もしくはR^4のいずれかが化学的にアクセス可能な位置もしくは同時に重水素化される位置のいずれかの組み合わせに重水素原子を有する化合物である。

【０１０３】

化合物または試薬の「同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する、不自然な比率の1または複数の同位体を示す化合物と定義される。「一般式（I）の化合物の同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する、不自然な比率の1個または複数の同位体を示す一般式（I）の化合物と定義される。「不自然な比率」という表現は、そのような同位体のその自然存在比よりも高い比率を意味する。この文脈に適用される同位体の自然存在比は、「Isotopic Compositions of the Elements 1997」、Pure Appl. Chem.、70（1）、217～235、1998に記載されている。そのような同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の安定した放射性の同位元素、例えば、それぞれ、^{2}H（重水素）、^{3}H（トリチウム）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}Iおよび^{131}Iが挙げられる。

【０１０４】

本明細書において指定される疾患の治療および／または予防に関して、一般式（I）の化合物の1個または複数の同位体変異体は、重水素を含み得る（「一般式（I）の重水素含有化合物」）。1または複数の放射性同位元素、例えば、^{3}Hまたは^{14}Cなどが組み込まれている一般式（I）の化合物の同位体変異体は、例えば薬剤および／または基質組織分布研究に有用である。これらの同位体は、その組み込みの容易さおよび検出性のために特に好ましい。^{18}Fまたは^{11}Cなどのポジトロン放出同位体は、一般式（I）の化合物に組み込まれることができる。一般式（I）の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途に有用である。一般式（I）の重水素含有および^{13}C含有化合物は、前臨床または臨床

研究の状況において質量分析で使用されることができる。

【０１０５】

一般式（I）の化合物の同位体変異体は、試薬同位体変異体の代わりに試薬、好ましくは重水素含有試薬を用いることによって、当業者に公知の方法、例えば本明細書中のスキームおよび／または例に記載される方法などによって一般的に調製することができる。重水素化の望ましい場所に応じて、一部の例では、D_2Oの重水素は、化合物に直接組み込まれるか、またはそのような化合物を合成するのに有用な試薬に組み込まれることができる。重水素ガスも重水素を分子に組み込むために有用な試薬である。オレフィン結合およびアセチレン結合の接触重水素化は、重水素の組み込みのための直接的な経路である。金属触媒（すなわち、Pd、Pt、およびRh）は、重水素ガスの存在下で、炭化水素を含有する官能基において重水素を水素に直接交換するために使用され得る。種々の重水素化試薬および合成構築ブロックが、例えばC／D／N Isotopes、Quebec、カナダ；Cambridge Isotope Laboratories Inc.、Andover、MA、米国；およびCombiPhos Catalysts，Inc.、Princeton、NJ、米国などの企業から商業的に入手可能である。

【０１０６】

「一般式（I）の重水素含有化合物」という用語は、1または複数の水素原子が1または複数の重水素原子によって置き換えられていて、一般式（I）の化合物の各々の重水素化された位置での重水素の存在比が、約0.015％である重水素の自然存在比よりも高い、一般式（I）の化合物として定義される。特に、一般式（I）の重水素含有化合物において、一般式（I）の化合物の各々の重水素化された位置での重水素の存在比は、1または複数の位置で10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％または80％よりも高い、好ましくは90％、95％、96％または97％よりも高い、さらにより好ましくは98％または99％よりも高い。各々の重水素化された位置の重水素の存在比が、他の1または複数の重水素化された位置の重水素の存在比とは無関係であることは理解される。

【０１０７】

一般式（I）の化合物に1個または複数の重水素原子を選択的に組み込むことによって、物理化学的特性（例えば、酸性度［C. L. Perrinら、J. Am. Chem. Soc.、2007、129、4490］、塩基性度［C. L. Perrinら、J. Am. Chem. Soc.、2005、127、9641］、親油性［B. Testaら、Int. J. Pharm.、1984、19（3）、271］）および／または分子の代謝プロファイルを変化させ、親化合物と代謝産物の比または形成される代謝産物の量の変化をもたらすことができる。そのような変化は、結果としてある特定の治療上の利点となることがあり、それゆえに一部の状況で好ましいことがある。代謝産物の比率が変化している、代謝および代謝切り替えの割合の低下は報告されている（A. E. Mutlibら、Toxicol. Appl. Pharmacol.、2000、169、102）。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式（I）の重水素含有化合物の薬動力学、忍容性および効力に関して重要な結果を有し得る。一部の例では、重水素置換は、望ましくないかまたは有毒な代謝産物の形成を減らすかまたは無くし、望ましい代謝産物の形成を強化する（例えば、Nevirapine：A. M. Sharmaら、Chem. Res. Toxicol.、2013、26、410；Efavirenz：A. E. Mutlibら Toxicol. Appl. Pharmacol.、2000、169、102）。その他の例では、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの比率を低下させることである。結果として、化合物の生物学的半減期は増加する。有望な臨床上の利益には、ピーク値の低下およびトラフ値の増加を伴う、同様の全身曝露を維持する能力が含まれるであろう。これは、特定の化合物の薬物動態／薬力学の関係に応じて、副作用の低下および効力の増強という結果をもたらし得る。ML－337（C. J. Wenthurら、J. Med. Chem.、2013、56、5208）およびオダナカチブ（K. Kassahunら、国際公開第2012／112363号パンフレット）がこの重水素効果の例である。代謝の比率の低下の結果、全身クリアランスの比率を変えることなく薬物の露出を増加させた、さらにその他のケースが報告された（例えばロフェコキシブ：F. Schneiderら、Arzneim. Forsch.／Drug. Res.、2006、56、295；テラプレビル：F. Maltaisら、J. Med. Chem.、2009、52、7993）。この効果を示す重水素化薬物は、投薬の要件の減少（例えば望ましい効

果を実現するための用量数を低下または投薬量の低下）を減らすことがあり、かつ／あるいは、代謝産物量の低下を生じることがある。

【０１０８】

一般式（I）の化合物は、代謝を攻撃する、複数の可能性のある場所を有することがある。物理化学的性質および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するため、ある特定のパターンの1個または複数の重水素－水素交換を有する、一般式（I）の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式（I）の1個または複数の重水素含有化合物の1個または複数の重水素原子は、炭素原子と結合していて、かつ／または、場所である、一般式（I）の化合物の位置に位置している。

【０１０９】

いくつかの態様では、式（I）の化合物が異性体であり得る。「異性体」は同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置される方法のみが異なる異性体である。本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、任意のおよび全ての幾何異性体および立体異性体を含む。例えば、「異性体」は、本発明の範囲に入るものとして、E－異性体およびZ－異性体とも呼ばれる幾何学的二重結合シス－およびトランス－異性体；R－およびS－エナンチオマー；ジアステレオマー、（d）－異性体および（l）－異性体、それらのラセミ混合物；ならびにこれらの他の混合物を含む。

【０１１０】

記号＿＿＿＿＿は、本明細書に記載される単結合または二重結合であり得る結合を示す。本明細書では、炭素－炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環の周りの置換基の配置から生じる種々の幾何異性体およびその混合物が提供される。炭素－炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」配置であると指定され、「Z」および「E」という用語はIUPAC基準に従って使用される。特に指定されない限り、二重結合を示す構造は、「E」異性体と「Z」異性体の両方を包含する。

【０１１１】

あるいは、炭素－炭素二重結合の周りの置換基を「シス」または「トランス」と呼ぶことができ、「シス」は二重結合の同じ側の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側の置換基を表す。炭素環の周りの置換基の配置を「シス」または「トランス」と呼ぶこともできる。「シス」という用語は、環の面の同じ側の置換基を表し、「トランス」という用語は、環の面の反対側の置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス／トランス」と呼ばれる。

【０１１２】

本発明の化合物は、場合により種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、例えば4個の異なる置換基を有する炭素原子である、1個または複数の不斉中心を含む。1個または複数の不斉炭素原子が、（R）または（S）配置で存在し、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物をもたらし得ることが可能である。「（±）」という用語は、適切な場合にはラセミ混合物を示すために使用される。特定の例では、所与の結合、例えば、指定される化合物の2個の置換芳香環を接合する中心結合の周りの回転が制限されるために非対称が存在することも可能である。化合物がエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、（R）または（S）のいずれかによって指定することができる。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて（＋）または（－）で表すことができる。本明細書に記載される化合物のうちのあるものは、1個または複数の不斉中心を含むので、それぞれの不斉原子における絶対立体化学的な観点から、（R）－または（S）－として定義することができるエナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体形態を生じ得る。本化学物質、医薬組成物および方法は、ラセミ混合物、光学的に実質的に純粋な形態および中間体混合物を含む、全てのこのような可能な異性体を含むことを意味する。

【０１１３】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性をもたらすものである。本発明の化合物

の分離された、純粋なまたは部分的に精製された異性体および立体異性体あるいはラセミまたはジアステレオマー混合物も本発明の範囲に含まれる。そのような物質の精製および分離は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、キラル塩の形成および結晶化を含む当技術分野で知られている標準的な技術によって達成する、または不斉合成によって調製することができる。

【０１１４】

光学異性体は、従来法によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性酸もしくは塩基を用いたジアステレオ異性体塩の形成または共有結合性ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適当な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸がある。ジアステレオ異性体の混合物は、当技術分野で知られている方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、その物理的および／または化学的違いに基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。その後、光学活性塩基または酸を分離したジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の別の分離法は、エナンチオマーの分離を最大化するために選択してもよい、従来の誘導体化を用いるまたは用いない、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラル相を使用するHPLCカラム）の使用を含む。キラル相を使用する適切なHPLCカラムは商業的に入手可能であり、例えば、数ある中でもDaicelによって製造されたもの、例えばChiracel ODおよびChiracel OJがあり、これらは全て日常的に選択可能である。誘導体化を用いるまたは用いない酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物はさらに、光学活性出発物質を利用したキラル合成によっても得ることができる。

【０１１５】

異性体の異なる型を互いに識別するために、IUPAC Rules Section E（Pure Appl Chem 45、11～30、1976）が参照される。

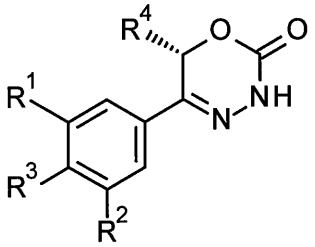
【０１１６】

本発明は、単一の立体異性体として、または任意の比の立体異性体、例えば、（R）－または（S）－異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を含む。所望の効果を示す立体異性体が好ましい。R^4＝メチルである式（I）の化合物の場合、S配置のメチル基を有する化合物が有意に優れた薬理学的効果を有することが発見されている。

【０１１７】

よって、R^4のアルキル基の配置に関する本発明の一態様として、本発明は、好ましくは、R^4＝C_1～C_3－アルキル、より具体的にはR^4＝式（Ia）で示されるS配置のメチルである化合物を含む。

【化４】



式（Ia）

【０１１８】

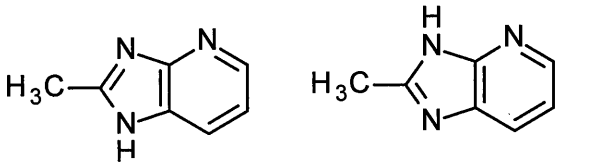
本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、任意の適当な先行技術の方法、例えば、クロマトグラフィー、特

にキラルクロマトグラフィーによって達成される。

【０１１９】

さらに、本発明の化合物が、互変異性体として存在することが可能である。例えば、ヘテロアリール基としてのイミダゾピリジン部分を含む本発明のいずれの化合物も、例えば、1H互変異性体もしくは3H互変異性体、または2つの互変異性体の任意の量の混合物で存在することができる、すなわち：

【化５】



1H 互変異性体　　3H 互変異性体

【０１２０】

本発明は、単一の互変異性体として、または任意の比の互変異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

【０１２１】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているという点で定義されるＮ－オキシドとして潜在的に存在することができる。本発明は、全てのこのような化学的に可能なＮ－オキシドを含む。

【０１２２】

さらに、本発明は、本発明の化合物の全ての可能な結晶型または多形を、単一多形としてまたは任意の比の2種以上の多形の混合物として含む。

【０１２３】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。「プロドラッグ」という用語は、ここでは、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内での滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的にまたは加水分解的に）変換される化合物を示す。

【０１２４】

よって、本発明には、式（I）の化合物のプロドラッグを含む。

【０１２５】

さらに別の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物の立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を含む。

【０１２６】

別の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物の立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を含む。

【０１２７】

さらなる実施形態では、本発明は、式（I）の化合物の立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を含む。

【０１２８】

なおさらなる実施形態では、本発明は、式（I）の化合物の立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を含む。

【０１２９】

さらに別の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物の立体異性体、互変異性体もしくは塩、またはこれらの混合物を含む。

【０１３０】

さらなる態様および実施形態
第1の態様の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアル

キル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１３１】
第1の態様の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；および
C（O）NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－Ｏ－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基；
およびNR^7R^8基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝Ｏ）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３２】

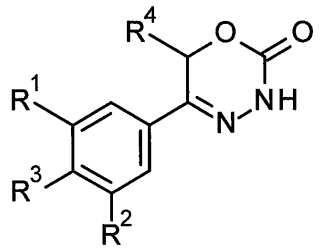
第1の態様の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_4～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基；
およびNR^7R^8基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３３】

第1の態様の実施形態によると、本発明は、一般式（I）の化合物：

【化６】



式（I）

（式中、
R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3はハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基

（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され、
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され、
R^5／R^6は水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され、
R^7／R^8は水素原子およびC_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基、C_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される、
あるいはR^7とR^8は一緒になって、場合により－O－、－S－および－NR^9－からなる群から選択される1個または2個の追加のヘテロ原子を含有し、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基（＝O）およびNR^5R^6基から選択される置換基で1回、2回または3回置換されている3員、4員、5員、6員または7員環を形成し、
R^7とR^8が一緒になって、5員、6員または7員環を形成する場合、環は場合により、－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－NR^9－CH_2－から選択される架橋基を含むことができ；
R^9は水素原子またはC_1～C_3－アルキル基である）
またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３４】

第1の態様の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－O－C_1～C_3－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－S－C_1～C_3－アルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され、
R^7／R^8が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－O－C_1～C_3

－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－S－C_1～C_3－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－NR^5－C_1～C_3－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基、C_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される、あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により－O－、－S－および－NR^9－からなる群から選択される1個または2個の追加のヘテロ原子を含有し、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基（＝O）およびNR^5R^6基から選択される置換基で1回、2回または3回置換されている3員、4員、5員、6員または7員環を形成し、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３５】
第1の態様の第2の実施形態によると、本発明は、
R^1がハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合によりオキソ基（＝O）で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびメチル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が水素原子、C_3～C_5－シクロアルキル基およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択される；
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により1個の追加の酸素原子を含有し、
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される置換基で1回または2回置換されている4員、5員または6員環を形成する、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３６】
第1の態様の第3の実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3、－CH_3、－OCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、

部分的に不飽和であり、場合によりオキソ基（＝Ｏ）で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択される；
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により1個の追加の酸素原子を含有し、
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される置換基で1回または2回置換されている4員、5員または6員環を形成する、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３７】

第1の態様の第4の実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3、－CH_3、－OCF_3およびフッ素原子から選択され、
R^2が水素原子から選択され、
R^3が
ハロゲン原子、
場合によりメチル基で置換されたプロパ－1－エン－1－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がフッ素原子およびメチル基から独立に選択されるピペリジン－1－イル基
場合により1個または2個のメチル基で置換されたモルホリン－4－イル基、
場合により1個または2個のハロゲン原子で置換されたピロリジン－1－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、
アジチジン－1－イル基、
3，6－ジヒドロ－1Ｈ－ピラン－4－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子およびメチル基から独立に選択される6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、
シクロペンタ－1エン－1－イル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、CF_3、CF_2H基、メトキシ基、CF_3O基、NH_2基および$NHCH_3$基から独立に選択されるフェニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2Ｈ－ピロール－1－イル基、場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がメチル基、エチル基またはCF_3基から独立に選択される1Ｈ－ピラゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1Ｈ－ピラゾール－5－イル基、
場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－オキサゾール－4－イル、
場合によりメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、
各基が場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、メチル基、CF_3基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、
場合によりメチル基で置換されたピリミジン－5－イル基、

1H－インドール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－インダゾール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、
NH（C_2H_5）基、NH（C_3H_7）基、NH（C_4H_9）基、NCH_3（C_4H_9）基、NH（C_5H_{11}）基、NH（シクロペンチル）基、NCH_3（シクロペンチル）基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３８】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基、C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基で置換されたC3～C7－シクロアルキル基（置換基はC1～C3－アルキル基、ヒドロキシ基およびC1～C3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC1～C3－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基
場合によりC1～C3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基で置換されたC3～C6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC1～C3－アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC1～C3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１３９】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C1～C3－アルキル基およびC1～C3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含み、
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（各置換基は
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC1～C3－アルキル基
から独立に選択される）；
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC1～C3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C1～C3－アルキル基、C1～C3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびC1～C3－アルキル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子およびC1～C3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C1～C6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C1～C3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC3～C5－シクロアルキル基（置換基はC1～C3－アルキル基およびC1～C3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC1～C3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC1～C3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC1～C3－アルキル基で置換されたC3～C6－シクロアルキル基

場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４０】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子およびメチル基から選択され；
R^5／R^6が水素原子またはメチル基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４１】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、フッ素原子、シアノ基 、メチル基、OCF_3基、CHF_2基およびCF_3基から選択され、
R^2が水素原子またはフッ素原子から選択され；
R^3が
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により置換されており、置換基は2－ヒドロキシ基、メトキシ基およびモルホリノ基から選択される）；
場合によりメトキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基；
場合によりヒドロキシ基で置換されたシクロヘキシル基；
C_5～C_7－シクロアルケニル基；
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はフッ素原子、－C（O）NH2基、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基およびアミノ基から独立に選択される）；
場合によりメチル基で置換された部分的に不飽和の5～6－員ヘテロシクロアルキル基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（置換基はメチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、アミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、シアノ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基およびメチルアミノ基から独立に選択される）；
場合により1個または2個の置換基で置換された5員ヘテロアリール基（置換基はメチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基およびシアノ基から独立に選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された6員ヘテロアリール基（置換基はメチル

基、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、アミノ基およびメトキシ基から独立に選択される）、
場合によりメチル基で置換された二環式ヘテロアリール基；
NR^7R^8基、
（R^7R^8は水素原子、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6アルキル基（置換基はアミノ基、メトキシ基、エトキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、2，2－ジメチルシクロプロピル基、1－ヒドロキシシクロブチル基、3－ヒドロキシシクロブチル基、メチルオキセタニル基、オキソラニル基、オキサニル基、メチルオキサニル基、テトラヒドロフラニル基、オキソピロリジニル基、オキソピペリジニル基、メチル－1H－イミダゾリル基、1H－ピラゾリル基、1H－イミダゾリル基、1－メチル－1H－ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基から独立に選択される）、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルキル基、場合によりメチル基で置換された4～6員ヘテロシクロアルキル基
から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４２】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、フッ素原子、シアノ基、CH_3基、OCF_3基、CHF_2基およびCF_3基から選択され、
R^2が水素原子（多くの例）またはフッ素原子から選択され；
R^3が
メチル基、プロパン－2－イル基、2－メチルプロピル基、2－ヒドロキシプロパン－2－イル基、3，3－ジメチルブチル基、3－メトキシプロピル基、
$－CH_2－$（モルホリン－4－イル）基、
プロパ－1－エン－2－イル基、2－メチルプロパ－1－エン－1－イル基、3，3－ジメチルブタ－1－エン－1－イル基、3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル基、
4－ヒドロキシシクロヘキシル基、
シクロペンタ－1－エン－1－イル基、シクロヘキサ－1－エン－1－イル基、ビシクロ［2．2．1］ヘプタ－2－エン－2－イル基
オキサン－3－イル基、3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル基、アゼチジン－3－カルボキサミド、2－ヒドロキシアゼチジン－1－イル基、3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル基、2－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－1－イル基、3－シアノ－3－メチルアゼチジン－1－イル基、2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル基、－2λ6－チア－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2，2－ジオン基、3－ヒドロキシピロリジン－1－イル基、3，3－ジフルオロピロリジン－1－イル基、3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル基、1－アミノ－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル基、4－フルオロピペリジン－1－イル基、4，4－フルオロピペリジン－1－イル基、4－シアノピペリジン－1－イル基、4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル基、4－エチル－4－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、4－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、3－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、3－アミノカルボニルピペリジン－1－イル基、モルホリン－4－イル基、2－メチルモルホリン－4－イル基、2，6－ジメチルモルホリン－4－イル基、4－メチルピペラジン－1－イル基、
2，5－ジヒドロフラン－3－イル基、5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル基、3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル基、1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、フェニル基、2－メチルフェニル基、2－エチルフェニル

基、2－フルオロフェニル基、2－アミノフェニル基、2－ヒドロキシフェニル基、2－メトキシフェニル基、2，4－ジメチルフェニル基、2－フルオロ－4－メチルフェニル基、2－フルオロ－4－アミノフェニル基、4－シアノ－2－メチルフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2，3－ジフルオロフェニル基、2－フルオロ－3－アミノフェニル基、2，5－ジフルオロフェニル基、2，6－ジフルオロフェニル基、4－フルオロ－6－メチルフェニル基、（2－ジフルオロメチル）フェニル基、2－シアノフェニル基、2，4－ジフルオロフェニル基、3－メチルフェニル基、3－アミノフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－ヒドロキシフェニル基、3，4－ジフルオロフェニル基、3－アミノ－4－メチルフェニル基、3－アミノ－4－クロロフェニル基、3－アミノ－4－フルオロフェニル基、3－フルオロ－4－メチルフェニル基、4－アミノ－3－フルオロフェニル基、4－フルオロ－3－メチルフェニル基、4－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル基、3－ヒドロキシ－4－メチルフェニル基、4－メチルフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－クロロフェニル基、4－（ジフルオロメチル）フェニル基、4－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－シアノフェニル基、4－アミノフェニル基、4－（メチルアミノ）フェニル基、4－ヒドロキシフェニル基、4－メトキシフェニル基、3，5－ジフルオロフェニル基、2，4，5－トリフルオロフェニル基、2，3，4－トリフルオロフェニル基、3，4，5－トリフルオロフェニル基、3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル基、

1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1－エチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル基、1H－ピラゾール－4－イル基、1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル基、3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル基、3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－5－シアノ－1H－ピロール－2－イル基、1－エチル－1H－イミダゾール－4－イル基、4－（トリフルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル基、3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル基、1，2－チアゾール－4－イル基、2－メチル－1，3－チアゾール－5－イル基、5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－イル基、5－シアノ－4－メチル－チオフェン－2－イル基、5－（トリフルオロメチル）チオフェン－3－イル基、

ピリジン－2－イル基、5－メチル－ピリジン－2－イル基、5－クロロ－ピリジン－2－イル基、5－フルオロ－ピリジン－2－イル基、ピリジン－3－イル基、4－メチルピリジン－3－イル基、2－メチルピリジン－3－イル基、6－フルオロピリジン－3－イル基、6－メチルピリジン－3－イル基、6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル基、6－アミノピリジン－3－イル基、6－メトキシピリジン－3－イル基、5－フルオロ－6－メチルピリジン－3－イル基、2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル基、ピリジン－4－イル基、2－メチルピリジン－4－イル基、2－メトキシピリジン－4－イル基、2－アミノピリジン－4－イル基、3－メチルピリジン－4－イル基、ピリミジン－5－イル基、2－メチルピリミジン－5－イル基、

1－ベンゾチオフェン－2－イル基、イミダゾ［1，2－a］ピリジン－6－イル基、1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、1－メチル－1H－インダゾール－6－イル基、1H－インダゾール－6－イル基、1H－インドール－6－イル基、1H－インドール－5－イル基、

メチルアミノ基、エチルアミノ基、（プロパン－2－イル）アミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、tert－ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、エチル（メチル）アミノ基、（ブチル）メチルアミノ基、アミノカルボニルメチル基、（2－アミノエチル）アミノ基、（2－メチルプロピル）アミノ基、（3－メチルブチル）アミノ基、（2－メトキシエチル）アミノ基、（2－エトキシエチル）アミノ基、（3－メトキシプロピル）アミノ基、（3－シアノプロピル）アミノ基、（2－ヒドロキシプロピル）アミノ基、（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ基、（2－メトキシプロピル）アミノ基、（2－エト

キシプロピル）アミノ基、（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）アミノ基、（２－メトキシ－２－メチルプロピル）アミノ基、（２－メトキシブチル）アミノ基、（３－ヒドロキシブチル）アミノ基、（１－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ基、（４－ヒドロキシブタン－２－イル）アミノ基、（１－ヒドロキシペンタン－２－イル）アミノ基、（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）アミノ基、（２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）アミノ基、（シクロプロピルメチル）アミノ基、（１－シクロプロピルエチル）アミノ基、（（１－ヒドロキシシクロブチル）メチル）アミノ基、（１－ヒドロキシ－４－メチルペンタン－２－イル）アミノ基、（１，３－ジヒドロキシブタン－２－イル）アミノ基、（２，２－ジメチルシクロプロピル）メチル］アミノ基、（ジシクロプロピルメチル）アミノ基、（３－ヒドロキシシクロブチル）アミノ基、［１－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］メチル基、シクロペンチルアミノ基、（２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ基、（シクロペンチル）（メチル）アミノ基、（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ基、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］アミノ基、［（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］アミノ基、（オキセタン－３－イル）アミノ基、（オキソラン－３－イル）メチル）アミノ基、（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）アミノ基、（オキサン－４－イル）アミノ基、（（オキサン－４－イル）メチル）アミノ基、（（４－メチルオキサン－４－イル）メチル）アミノ基、（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル］アミノ基、［（５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］アミノ基、［（６－オキソピペリジン－３－イル）メチル］アミノ基、［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル］アミノ基、［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］アミノ基、［２－（１Ｈ－イミダゾール－５－イル）エチル］アミノ基、（３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル）アミノ基、［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］アミノ基、［（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル］アミノ基、［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル］アミノ基、［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］アミノ基、［（ピラジン－２－イル）メチル］アミノ基、［（ピリジン－３－イル）メチル］アミノ基、［（ピリミジン－５－イル）メチル］アミノ基、［（ピリミジン－２－イル）メチル］アミノ基

から選択され、

R^4が水素原子またはメチル基である、

一般式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４３】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、

R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され、

R^2が水素原子から選択され、

R^3が

ハロゲン原子、

場合によりメチル基で置換されたプロパ－１－エン－１－イル基、

場合により１個または２個の置換基で置換され、各置換基がフッ素原子およびメチル基から独立に選択されるピペリジン－１－イル基

場合により１個または２個のメチル基で置換されたモルホリン－４－イル基、

場合により１個または２個のハロゲン原子で置換されたピロリジン－１－イル基、

場合によりメチル基で置換された１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル基、

アジチジン－１－イル基、

３，６－ジヒドロ－１Ｈ－ピラン－４－イル基、

場合により１個または２個の置換基で置換され、各置換基が水素原子およびメチル基から独立に選択される６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル基、

シクロペンタ－１エン－１－イル基、

場合により１、２または３個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、CF_3、CF_2H基、メトキシ基、CF_3O基、NH_2基および$NHCH_3$

基から独立に選択されるフェニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2H－ピロール－1－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がメチル基、エチル基またはCF_3基から独立に選択される1H－ピラゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ピラゾール－5－イル基、
場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－オキサゾール－4－イル、
場合によりメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、場合によりメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、
各基が場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、メチル基、CF_3基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、
場合によりメチル基で置換されたピリミジン－5－イル基、
1H－インドール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－インダゾール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、
NH（C_2H_5）基、NH（C_3H_7）基、NH（C_4H_9）基、NCH_3（C_4H_9）基、NH（C_5H_{11}）基、NH（シクロペンチル）基、NCH_3（シクロペンチル）基
から選択され；
R^4が水素原子およびメチル基から選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４４】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
5－［4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’，4’－ジフルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－フルオロ－2，2’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－3－メチルフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

5－［3－メチル－4－（ピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－｛3，5－ジフルオロ－4－［（2S）－2－メチルモルホリン－4－イル］フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－（4－ブロモフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
（rac）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、2－（モルホリン－4－イル）－5－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ベンゾニトリル、
3－クロロ－2－（モルホリン－4－イル）－5－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ベンゾニトリル、
5－｛4－［2，6－ジメチルモルホリン－4－イル］－3－フルオロフェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－（3，5－ジフルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，3－ジフルオロピロリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，4’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（ピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－アミノ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3’－ヒドロキシ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－フルオロ－3’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［5’－アミノ－2’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－

イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－アミノ－３’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
１－メチル－５－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル、
５－［２，４’－ビス（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（２－メトキシ－６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－（メチルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’，４’，５’－トリフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［２’，５’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’，４’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１Ｈ－インドール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

5－［4－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［2’，3’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（エチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（プロピルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（アゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（ペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、5－［3－フルオロ－4－（6－フルオロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（3－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2’－クロロ－2，4’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（シクロペンタ－1－エン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2’－エチル－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（6－メトキシピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，4’－ジフルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

5－（2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（2－アミノピリジン－4－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－（ジフルオロメチル）－2－フルオロビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（ピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（2－メトキシピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，4’，5’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，3’，4’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
2’－フルオロ－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ビフェニル－4－カルボニトリル、
5－（2’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’－アミノ－2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－3’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－4’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，3’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’，4’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

5－（2，3’－ジフルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，6’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’－メトキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－（－［（3－クロロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
6S）－5－（－［（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－（－［（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－6－メチル－5－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［シクロペンチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［ブチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オンおよび
5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
の群から選択される一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４５】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
5－［4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’，4’－ジフルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4’－フルオロ－2，2’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－3－メチルフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－メチル－4－（ピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－｛3，5－ジフルオロ－4－［（2S）－2－メチルモルホリン－4－イル］フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

２－（モルホリン－４－イル）－５－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－２－（モルホリン－４－イル）－５－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）ベンゾニトリル、
５－｛４－［２，６－ジメチルモルホリン－４－イル］－３－フルオロフェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－（３－フルオロ－４－モルホリノフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－（３，５－ジフルオロ－４－モルホリノフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－メチル－４－（２－メチルピリミジン－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（６－メチルピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（ピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－アミノ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－ヒドロキシ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－フルオロ－３’－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［５’－アミノ－２’，４’－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、５－［４’－アミノ－３’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

5－［4－（3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（5－フルオロ－6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1，2－チアゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
1－メチル－5－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－1H－ピロール－2－カルボニトリル、
5－［2，4’－ビス（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（2－メチル－1，3－チアゾール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4’－（メチルアミノ）－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3’－アミノ－4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3’，4’，5’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［2’，5’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3’－アミノ－4’－フルオロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1H－インドール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［2’，3’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（エチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（プロピルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］

－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（アゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（ペンチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（３－メチルピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（２－メチルピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（４’－アミノ－２－フルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２－フルオロ－２’－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２’－クロロ－２，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２’－エチル－２－フルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、５－［３－フルオロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２，４’－ジフルオロ－３’－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２－フルオロ－３’－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２－フルオロ－４’－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（２－フルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（３’－アミノ－２－フルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－（ジフルオロメチル）－２－フルオロビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（２－メチルピリミジン－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－フルオロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，4’，5’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，3’，4’－テトラフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
2’－フルオロ－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ビフェニル－4－カルボニトリル、
5－（2’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（3’－アミノ－2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－3’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－4’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’－ヒドロキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，3’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’，5’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，4’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’，4’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’－ジフルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，2’，6’－トリフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2－フルオロ－2’－メトキシビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，3’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［3－フルオロ－4－（4－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

（6S）－5－（－［（3－クロロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
6S）－5－（－［（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－（－［（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－）］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－6－メチル－5－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［シクロペンチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［ブチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オンおよび
5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
の群から選択される一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４６】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
5－［4－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）－2’，3’，4’，5’－テトラヒドロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサ

ジアジン－2－オン、
5－［4－（5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（イミダゾ［1，2－a］ピリジン－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［3，3－ジメチルブタ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［5－（トリフルオロメチル）チオフェン－3－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－ベンゾチオフェン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（2，5－ジヒドロフラン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（シクロペンタ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（1－エチル－1H－イミダゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
3－メチル－5－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］チオフェン－2－カルボニトリル、
5－｛4－［1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－［4－（ビシクロ［2．2．1］ヘプタ－2－エン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［2’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（5－メチルピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（5－フルオロピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（5－クロロピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［4－（ピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－［2’－（ジフルオロメチル）－2－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－（2，4’－ジフルオロ－2’－メチル［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
2’－フルオロ－2－メチル－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）［1，1’－ビフェニル］－4－カルボニトリル、
5－［4－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4－（2－アミノピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

（6S）－6－メチル－5－［4－（ピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［2’，4’，5’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［2’，3’，4’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’，5’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
4’－［（6S）－6－メチル－2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル］－2’－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－2－カルボニトリル、
（6S）－5－［4－（1H－インドール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［3’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［3’－アミノ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［3’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’－メトキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（4－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（3－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－6－メチル－5－［4－（2－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4－（1H－インドール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［2’－エチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（6S）－5－［4－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フ

ェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４’－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－６－メチル－５－［４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛３－（ジフルオロメチル）－４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［２－（ジフルオロメチル）－４’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－クロロ－２－（ジフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－（ジフルオロメチル）－４－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（シクロペンタ－１－エン－１－イル）－３－（ジフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［３－（ジフルオロメチル）－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（ｒａｃ）－５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（オキサン－４－イル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－｛［（シス／トランス）－３－ヒドロキシシクロブチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（ｒａｃ）－２，４－ジメチルアゼチジン－１－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（シスまたはトランス）－２，４－ジメチルアゼチジン－１－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

5－{4－[（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（トランス）－4－ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[（シクロプロピルメチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
－{4－[（3－メトキシプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（{[（rac）－オキソラン－2－イル]メチル}アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[2（R）－2－ヒドロキシプロピル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（3R）－3－ヒドロキシブチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（2S）－2－ヒドロキシプロピル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（1－ヒドロキシシクロブチル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[（3－メチルブチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[（2－メチルプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[（2－メトキシエチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[エチル（メチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（tert－ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（{[（2R）－オキソラン－2－イル]メチル}アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（ピラジン－2－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（2S）－1－ヒドロキシブタン－2－イル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（3－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（ラセミ混合物）、
（rac）－1－[4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル]ピペリジン－3－カルボキサミド、
5－{4－[（3－ヒドロキシ－2，2－ジメチルプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（1R，2R，4R）－ビシクロ[2．2．1]ヘプタン－2－イル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、

5－{4－[（3S）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－{4－[（2－ヒドロキシ－3－メトキシプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（1H－ピラゾール－3－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
1－[4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル]ピペリジン－4－カルボニトリル、
（rac）－5－{4－[（1－シクロプロピルエチル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－{4－[（2－エトキシプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
（rac）－5－{4－[（2－メトキシプロピル）アミノ]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
5－[4－（3－エトキシアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（ピリミジン－2－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－{[（オキソラン－3－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（ラセミ混合物）、
5－[4－{[（2S）－4－ヒドロキシブタン－2－イル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－[4－{[（6－オキソピペリジン－3－イル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
（rac）－5－[4－{[（2，2－ジメチルシクロプロピル）メチル]アミノ}－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（{[1－（ヒドロキシメチル）シクロブチル]メチル}アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－{4－[（2S）－2－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－1－イル]－3－（トリフルオロメチル）フェニル}－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
3－メチル－1－[4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル]アゼチジン－3－カルボニトリル、
5－[4－（3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
5－[4－（4－エチル－4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル]－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン、
4－[4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）アニリノ]ブタンニトリル、
6－[4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル]－2λ^{6}－チア－6－アザスピロ[3．3]ヘプタ

ン－２，２－ジオン、
　N^2－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］グリシンアミド、
　５－｛４－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－｛４－［（２－メトキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
　５－［４－（｛［（２Ｓ）－オキソラン－２－イル］メチル｝アミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－｛４－［（２－エトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－｛４－［（オキセタン－３－イル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－｛３－（ジフルオロメチル）－４－［１－（プロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［３－フルオロ－４－（モルホリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－（３－メトキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－（２－メチルプロピル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－（３，３－ジメチルブチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－（プロパン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　（ｒａｃ）－５－｛４－［オキサン－３－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　（トランス）－５－｛４－［４－ヒドロキシシクロヘキシル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（トランス異性体）、
　（シス）－５－｛４－［４－ヒドロキシシクロヘキシル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－｛４－［（２－アミノエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン－塩酸との塩、
　５－｛４－［１－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン－塩酸との塩、
　５－［４－（メチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　（６Ｓ）－６－メチル－５－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
　５－［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル

］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
（６Ｓ）－５－［４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４７】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（４’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（３’，４’－ジフルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（プロピルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（シクロペンチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（シス／トランス）－５－［４－｛［３－ヒドロキシシクロブチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－

（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－｛［（ピラジン－２－イル）メチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－（２－メチルプロピル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
（６Ｓ）－５－［４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４８】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－（３’，４’－ジフルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（プロピルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（シクロペンチルアミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－｛４－［（モルホリン－４－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（シス／トランス）－５－［４－｛［３－ヒドロキシシクロブチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－｛［（ピラジン－２－イル）メチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
５－［４－（２－メチルプロピル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
（６Ｓ）－５－［４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

の群から選択される一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１４９】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、

５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－（４’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－｛４－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび

（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

の群から選択される一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１５０】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、

５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－（４’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

の群から選択される一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１５１】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、

（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、

５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン

－２－オン、
５－｛４－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５２】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－（４’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５３】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５４】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
（６Ｓ）－５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－６

－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
である一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５５】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５６】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
（６Ｓ）－５－［４－（２－アミノピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５７】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
（６Ｓ）－６－メチル－５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５８】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１５９】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－（４’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１６０】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４’－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１６１】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
（６Ｓ）－５－｛４－［１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１６２】
第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－［４－｛［３，３，３－トリフルオロ－２（Ｓ）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－

（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６３】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－｛４－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オンおよび
の群から選択される一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６４】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン、
である一般式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６５】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、実験節で具体的に例示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６６】

第１の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合により１個または２個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および３～７員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、
－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、Ｓ（Ｏ）$_2$および－NR^9－から独立に選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む３～９員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－Ｏ－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－Ｏ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により１、２または３個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝Ｏ）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される３～９員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合により１、２または３個の置換基で置換された５～９員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基、－Ｃ（Ｏ）R^5R^6

基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６７】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－

ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され、
R^4が水素原子であり、
R^5／R^6が水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され、
R^7／R^8が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基、C_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される、
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により－O－、－S－および－NR^9－からなる群から選択される1個または2個の追加のヘテロ原子を含有し、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基（＝O）およびNR^5R^6基から選択される置換基で1回、2回または3回置換されている3員、4員、5員、6員または7員環を形成し、
R^7とR^8が一緒になって、5員、6員または7員環を形成する場合、環が場合により、－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－NR^9－CH_2－から選択される架橋基を含むことができ；
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６８】

第1の態様の別の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１６９】

第1の態様の別の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルケニル基、
－Ｏ－、Ｓ（Ｏ）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－Ｏ－、－Ｓ－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝Ｏ）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７０】

第1の態様の別の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子、C_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－O－C_1～C_3－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－S－C_1～C_3－アルキル基およびC_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基から独立に選択され、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
およびC_1～C_6－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－O－C_1～C_3－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－S－C_1～C_3－アルキル基、－C_1～C_3－アルキレン－NR^5－C_1～C_3－アルキル基、C_3～C_6－シクロアルキル基、C_3～C_5－ヘテロシクロアルキル基
から独立に選択される、
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により－O－、－S－および－NR^9－からなる群から選択される1個または2個の追加のヘテロ原子を含有し、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基（＝O）およびNR^5R^6基から選択される置換基で1回、2回または3回置換されている3員、4員、5員、6員または7員環を形成し、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７１】

第1の態様のさらに別の実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3、－CH_3、－OCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合によりオキソ基（＝O）で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子

、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択される；
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により1個の追加の酸素原子を含有し、
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される置換基で1回または2回置換されている4員、5員または6員環を形成する、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７２】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3、－CH_3、－OCF_3およびフッ素原子から選択され、
R^2が水素原子から選択され、
R^3が
ハロゲン原子、
場合によりメチル基で置換されたプロパ－1－エン－1－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がフッ素原子およびメチル基から独立に選択されるピペリジン－1－イル基
場合により1個または2個のメチル基で置換されたモルホリン－4－イル基、
場合により1個または2個のハロゲン原子で置換されたピロリジン－1－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、
アジチジン－1－イル基、
3，6－ジヒドロ－1H－ピラン－4－イル基、場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子およびメチル基から独立に選択される6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、
シクロペンタ－1エン－1－イル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、CF_3、CF_2H基、メトキシ基、CF_3O基、NH_2基および$NHCH_3$基から独立に選択されるフェニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2H－ピロール－1－イル基、場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がメチル基、エチル基またはCF_3基から独立に選択される1H－ピラゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ピラゾール－5－イル基、
場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－オキサゾール－4－イル、
場合によりメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、
各基が場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、メチル基、CF_3基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、
場合によりメチル基で置換されたピリミジン－5－イル基、
1H－インドール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－インダゾール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、

NH（C_2H_5）基、NH（C_3H_7）基、NH（C_4H_9）基、NCH_3（C_4H_9）基、NH（C_5H_{11}）基、NH（シクロペンチル）基、NCH_3（シクロペンチル）基
から選択され；
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７３】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3、－CH_3、－OCF_3およびフッ素原子から選択され、
R^2が水素原子から選択され、
R^3が
場合によりメチル基で置換されたプロパ－1－エン－1－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がフッ素原子およびメチル基から独立に選択されるピペリジン－1－イル基
場合により1個または2個のメチル基で置換されたモルホリン－4－イル基、
場合により1個または2個のハロゲン原子で置換されたピロリジン－1－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、
アジチジン－1－イル基、
3，6－ジヒドロ－1H－ピラン－4－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子およびメチル基から独立に選択される6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、
シクロペンタ－1エン－1－イル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、CF_3、CF_2H基、メトキシ基、CF_3O基、NH_2基および$NHCH_3$基から独立に選択されるフェニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2H－ピロール－1－イル基、場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がメチル基、エチル基またはCF_3基から独立に選択される1H－ピラゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ピラゾール－5－イル基、
場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－オキサゾール－4－イル、
場合によりメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、
各基が場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、メチル基、CF_3基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、
場合によりメチル基で置換されたピリミジン－5－イル基、
1H－インドール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－インダゾール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、
NH（C_2H_5）基、NH（C_3H_7）基、NH（C_4H_9）基、NCH_3（C_4H_9）基、NH（C_5H_{11}）基、NH（シクロペンチル）基、NCH_3（シクロペンチル）基
から選択され；
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７４】

第1の態様のさらに別の実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；および
C（O）NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒

和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７５】

第1の態様のさらに別の実施形態によると、本発明は、

R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；

R^3が

場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、

C_5～C_7－シクロアルケニル基、

－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、

ハロゲン原子；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；および

Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基

から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、

部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－Ｏ－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、

場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；

およびNR^7R^8基

から選択され；

R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；

R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；

R^7／R^8が

水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、

C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝Ｏ）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、

場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基

から独立に選択される）

場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および

場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７６】

第1の態様のさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_4－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合によりオキソ基（＝O）で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が水素原子、C_3～C_5－シクロアルキル基およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択される；
あるいはR^7とR^8が一緒になって、場合により1個の追加の酸素原子を含有し、
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される置換基で1回または2回置換されている4員、5員または6員環を形成する、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７７】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_4～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、

ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７８】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_4～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘ

テロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１７９】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され、
R^2が水素原子から選択され、
R^3が
ハロゲン原子、
場合によりメチル基で置換されたプロパ－1－エン－1－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がフッ素原子およびメチル基から独立に選択されるピペリジン－1－イル基

場合により1個または2個のメチル基で置換されたモルホリン－4－イル基、
場合により1個または2個のハロゲン原子で置換されたピロリジン－1－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、
アジチジン－1－イル基、
3，6－ジヒドロ－1H－ピラン－4－イル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子およびメチル基から独立に選択される6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、
シクロペンタ－1エン－1－イル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、メチル基、エチル基、CF_3、CF_2H基、メトキシ基、CF_3O基、NH_2基および$NHCH_3$基から独立に選択されるフェニル基、
場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基が水素原子、シアノ基およびメチル基から独立に選択される2H－ピロール－1－イル基、場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がメチル基、エチル基またはCF_3基から独立に選択される1H－ピラゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ピラゾール－5－イル基、
場合により1個または2個のメチル基で置換された1，2－オキサゾール－4－イル、
場合によりメチル基で置換された1，2－チアゾール－4－イル基、
場合によりメチル基で置換された1，3－チアゾール－5－イル基、
各基が場合により1個または2個の置換基で置換され、各置換基がハロゲン原子、メチル基、CF_3基、メトキシ基およびNH_2基から独立に選択されるピリジン－3－イル、ピリジン－4－イルおよびピリジン5－イル基、
場合によりメチル基で置換されたピリミジン－5－イル基、
1H－インドール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－インダゾール－6－イル基、
場合によりメチル基で置換された1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、
NH（C_2H_5）基、NH（C_3H_7）基、NH（C_4H_9）基、NCH_3（C_4H_9）基、NH（C_5H_{11}）基、NH（シクロペンチル）基、NCH_3（シクロペンチル）基
から選択され；
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８０】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；

ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８１】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員

ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８２】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（各置換基は
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される）；
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基；
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_5－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基；
場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８３】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択され；
R^2が水素原子およびハロゲン原子から選択され；
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含み、
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（各置換基は
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される）；
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、

ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択され；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_5－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基
場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^9が水素原子またはC_1～C_3－アルキル基または結合である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８４】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4が水素原子であり；
R^5／R^6が水素原子またはメチル基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒

和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１８５】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がC_1～C_3－アルキル基であり；
R^5／R^6が水素原子またはメチル基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１８６】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がメチル基であり；
R^5／R^6が水素原子またはメチル基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１８７】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3およびフッ素原子から選択され；
R^2が水素原子であり；
R^3が

場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基、
およびNR^7R^8基
から選択され；
R^4がS配置を有するメチル基であり；
R^5／R^6が水素原子またはメチル基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_3－アルキル基（これは場合により1、2または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択される、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８８】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基、フッ素原子、OCF_3基またはCH_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
C_1～C_4－アルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたフェニル基（置換基はハロゲン原子から選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された4～6－員ヘテロシクロアルキル基（置換基はハロゲン原子、メチル基またはヒドロキシ基から選択される）、
部分的に不飽和である5員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基、NH_2基、メチル基、塩素原子、C_1～C_3－ハロアルキル基で置換されたヘテロアリール基、および
NR^7R^8基
から選択され、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_4～C_5－シクロアルキル基またはC_1～C_4－アルキル基
（これは場合により置換基で1回または複数回置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基
から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１８９】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基、フッ素原子、OCF_3基またはCH_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
C_1～C_4－アルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたフェニル基（置換基はフッ素原子または塩素原子から選択される）、

場合により1個または2個の置換基で置換された4～6－員ヘテロシクロアルキル基（置換基はフッ素原子、メチル基またはヒドロキシ基から選択される）、
部分的に不飽和である5員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりNH_2基、メチル基、塩素原子、トリフルオロメチル基およびジフルオロメチル基で置換されたヘテロアリール基、
NR^7R^8基
から選択され、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_4～C_5－シクロアルキル基またはC_1～C_4－アルキル基
（これは場合により置換基で1回または複数回置換されており、置換基は
フッ素原子、ヒドロキシ基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基
から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９０】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基またはCH_3基であり；
R^2が水素原子であり；
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基、場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換されたヘテロアリール基またはNR^7R^8基であり、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
またはC_1～C_4－アルキル基
（これは場合により置換基で1回または複数回置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルコキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９１】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基またはCH_3基であり；
R^2が水素原子であり；
R^3が場合によりフッ素原子もしくは塩素で置換されたフェニル基、場合によりCHF_2基もしくはCF_3基で置換されたピリジル基もしくはピラゾリル基、またはNR^7R^8基であり、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
またはC_2～C_4－アルキル基
（これは場合により置換基で1回または複数回置換されており、置換基は
フッ素原子、ヒドロキシ基またはメトキシ基
から独立に選択される）
から独立に選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９２】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換されたヘテロアリール基から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９３】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりCHF_2基もしくはCF_3基で置換されたヘテロアリール基から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９４】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換されたヘテロアリール基から選択され、
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９５】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換されたヘテロアリール基から選択され、
R^4がメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９６】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換された5員ヘテロアリール基から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０１９７】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基または場合によりC_1～C_3－ハロアルキル基で置換された6員ヘテロアリール基から選択され、

R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０１９８】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子または塩素原子で置換されたフェニル基、
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基
から選択され、
【０１９９】
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２００】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子で置換されたフェニル基、
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基
から選択され、
【０２０１】
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２０２】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子または塩素原子で置換されたフェニル基、
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基
から選択され、
【０２０３】
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２０４】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子で置換されたフェニル基；
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基

から選択され；
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２０５】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子または塩素原子で置換されたフェニル基、
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基
から選択され、
【０２０６】
R^4がメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２０７】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3が
フッ素原子で置換されたフェニル基、
CHF_2基またはCF_3基で置換されたピラゾリル基、および
NH_2基または$NHCH_3$基で置換されたピリジン基
から選択され、
【０２０８】
R^4がメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２０９】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基もしくはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基もしくは1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２１０】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基もしくはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基もしくは1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０２１１】
第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、

R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基もしくはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基もしくは1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4がメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０２１２】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基、またはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4が水素原子またはメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０２１３】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基、またはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4が水素原子である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０２１４】

第1の態様のなおさらなる実施形態によると、本発明は、
R^1がCF_3基であり、
R^2が水素原子であり、
R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基、またはCHF_2基で置換された1H－ピラゾール－4－イル基、またはCF_3基で置換された1H－ピラゾール－1－イル基から選択され、
R^4がメチル基である、
一般式（I）の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０２１５】

本発明のさらなる実施形態：
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基またはC_1～C_3－ハロアルコキシ基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２１６】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1が水素原子、ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基またはC_1～C_3－ハロアルコキシ基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２１７】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1が水素原子、フッ素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメト

キシ基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２１８】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２１９】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がハロゲン原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２０】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がC_1～C_3－ハロアルキル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２１】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がCHF_2基またはCF_3基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２２】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がフッ素原子またはトリフルオロメチル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２３】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がフッ素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２４】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がトリフルオロメチル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２５】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、R^1およびR^2がそれぞれ独立に、ハロゲン原子（例えば、Fおよび／またはCl）であり、R^4がメチルである場合、R^3がモルホリニルではない。
【０２２６】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、R^1およびR^2がそれぞれ独立に、ハロゲン原子（例えば、Fおよび／またはCl）またはC_1～C_3－ハロアルキル基であり、R^4がメチルである場合、R^3がモルホリニルではない。
【０２２７】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^2が水素原子またはハロゲン原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、

溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２８】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がフッ素原子またはトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子またはメチル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２２９】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２３０】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^1がフッ素原子であり、R^2が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２３１】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^2が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２３２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、
－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、Ｓ（Ｏ）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－Ｏ－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－Ｏ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、
ハロゲン原子；
オキソ（＝Ｏ）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基；
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基、－Ｃ（Ｏ）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、

場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、

場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および

NR^7R^8基

から選択される、

上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３３】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、

R^3が

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基

－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み、

場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が

ハロゲン原子；

オキソ（＝O）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－ハロアルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；

C_1～C_3－ハロアルコキシ基；

C（O）NR^5R^6基および

NR^5R^6基

から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基

部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、

場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、

場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジニル基ではない）；および

NR^7R^8基

から選択される、

上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３４】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、

R^3が

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、

－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、Ｓ（Ｏ）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により－Ｏ－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－Ｏ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；

場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、

ハロゲン原子；

オキソ（＝Ｏ）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－ハロアルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；

C_1～C_3－ハロアルコキシ基；

Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基および

NR^5R^6基

から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基；

部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基、－Ｃ（Ｏ）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、

場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、

場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－2－イル基、ピリジン－3－イル基およびピリジン－4－イル基ではない）；および

NR^7R^8基

から選択される、

上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、

いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が

フッ素原子；

オキソ（＝Ｏ）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３６】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が
フッ素原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３７】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が
フッ素原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；および
C（O）NR^5R^6基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３８】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が
フッ素原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２３９】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、

いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が
フッ素原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４０】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
いずれかのR^3がヘテロシクロアルキル構成要素である場合、構成要素が場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が
フッ素原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_7－シクロアルケニル基、
－O－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基

から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２４２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；および
C（Ｏ）NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－Ｏ－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２４３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
C_5～C_7－シクロアルケニル基、
－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；および

C（O）NR^5R^6基
から独立に選択される3～7員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル基、
1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４４】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、

部分的に不飽和であり、場合によりC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から選択される置換基で置換された、－O－および－NR^9－から選択されるヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４６】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４７】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒド

ロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４８】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりC_1～C_3－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_6－シクロアルケニル基、
－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合により1個または2個の置換基で置換された5～7員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はC_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒド

ロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1個または2個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；および
NR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２４９】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５０】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、

R^3が
－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により1個または2個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
ヒドロキシ基
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
から独立に選択される3～6員ヘテロシクロアルキル基、
1個または2個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、
場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２５２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２５３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたフェニル基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基；
およびNR^7R^8基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２５４】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
メチル基、プロパン－2－イル基、2－メチルプロピル基、2－ヒドロキシプロパン－2－イル基、3，3－ジメチルブチル基、3－メトキシプロピル基、
$-CH_2-$（モルホリン－4－イル）基、
プロパ－1－エン－2－イル基、2－メチルプロパ－1－エン－1－イル基、3，3－ジメチルブタ－1－エン－1－イル基、3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル基、
4－ヒドロキシシクロヘキシル基、
シクロペンタ－1－エン－1－イル基、シクロヘキサ－1－エン－1－イル基、ビシクロ［2．2．1］ヘプタ－2－エン－2－イル基

オキサン－3－イル基、3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル基、アゼチジン－3－カルボキサミド、2－ヒドロキシアゼチジン－1－イル基、3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル基、2－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－1－イル基、3－シアノ－3－メチルアゼチジン－1－イル基、2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル基、－2λ6－チア－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2，2－ジオン基、3－ヒドロキシピロリジン－1－イル基、3，3－ジフルオロピロリジン－1－イル基、3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル基、1－アミノ－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル基、4－フルオロピペリジン－1－イル基、4，4－フルオロピペリジン－1－イル基、4－シアノピペリジン－1－イル基、4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル基、4－エチル－4－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、4－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、3－ヒドロキシピペリジン－1－イル基、3－アミノカルボニルピペリジン－1－イル基、モルホリン－4－イル基、2－メチルモルホリン－4－イル基、2，6－ジメチルモルホリン－4－イル基、4－メチルピペラジン－1－イル基、

2，5－ジヒドロフラン－3－イル基、5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル基、3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル基、1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル基、6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル基、フェニル基、2－メチルフェニル基、2－エチルフェニル基、2－フルオロフェニル基、2－アミノフェニル基、2－ヒドロキシフェニル基、2－メトキシフェニル基、2，4－ジメチルフェニル基、2－フルオロ－4－メチルフェニル基、2－フルオロ－4－アミノフェニル基、4－シアノ－2－メチルフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2，3－ジフルオロフェニル基、2－フルオロ－3－アミノフェニル基、2，5－ジフルオロフェニル基、2，6－ジフルオロフェニル基、4－フルオロ－6－メチルフェニル基、（2－ジフルオロメチル）フェニル基、2－シアノフェニル基、2，4－ジフルオロフェニル基、3－メチルフェニル基、3－アミノフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－ヒドロキシフェニル基、3，4－ジフルオロフェニル基、3－アミノ－4－メチルフェニル基、3－アミノ－4－クロロフェニル基、3－アミノ－4－フルオロフェニル基、3－フルオロ－4－メチルフェニル基、4－アミノ－3－フルオロフェニル基、4－フルオロ－3－メチルフェニル基、4－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル基、3－ヒドロキシ－4－メチルフェニル基、4－メチルフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－クロロフェニル基、4－（ジフルオロメチル）フェニル基、4－（トリフルオロメチル）フェニル基、4－シアノフェニル基、4－アミノフェニル基、4－（メチルアミノ）フェニル基、4－ヒドロキシフェニル基、4－メトキシフェニル基、3，5－ジフルオロフェニル基、2，4，5－トリフルオロフェニル基、2，3，4－トリフルオロフェニル基、3，4，5－トリフルオロフェニル基、3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル基、

1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1－エチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル基、1H－ピラゾール－4－イル基、1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル基、3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル基、3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、1－メチル－5－シアノ－1H－ピロール－2－イル基、1－エチル－1H－イミダゾール－4－イル基、4－（トリフルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル基、3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル基、1，2－チアゾール－4－イル基、2－メチル－1，3－チアゾール－5－イル基、5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－イル基、5－シアノ－4－メチル－チオフェン－2－イル基、5－（トリフルオロメチル）チオフェン－3－イル基、

ピリジン－2－イル基、5－メチル－ピリジン－2－イル基、5－クロロ－ピリジン－2－イル基、5－フルオロ－ピリジン－2－イル基、ピリジン－3－イル基、4－メチルピリジン－3－イル基、2－メチルピリジン－3－イル基、6－フルオロピリジン－3－イル基、6

－メチルピリジン－3－イル基、6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル基、6－アミノピリジン－3－イル基、6－メトキシピリジン－3－イル基、5－フルオロ－6－メチルピリジン－3－イル基、2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル基、ピリジン－4－イル基、2－メチルピリジン－4－イル基、2－メトキシピリジン－4－イル基、2－アミノピリジン－4－イル基、3－メチルピリジン－4－イル基、ピリミジン－5－イル基、2－メチルピリミジン－5－イル基、

1－ベンゾチオフェン－2－イル基、イミダゾ［1，2－a］ピリジン－6－イル基、1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル基、1－メチル－1H－インダゾール－6－イル基、1H－インダゾール－6－イル基、1H－インドール－6－イル基、1H－インドール－5－イル基、

メチルアミノ基、エチルアミノ基、（プロパン－2－イル）アミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、tert－ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、エチル（メチル）アミノ基、（ブチル）メチルアミノ基、アミノカルボニルメチル基、（2－アミノエチル）アミノ基、（2－メチルプロピル）アミノ基、（3－メチルブチル）アミノ基、（2－メトキシエチル）アミノ基、（2－エトキシエチル）アミノ基、（3－メトキシプロピル）アミノ基、（3－シアノプロピル）アミノ基、（2－ヒドロキシプロピル）アミノ基、（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ基、（2－メトキシプロピル）アミノ基、（2－エトキシプロピル）アミノ基、（3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル）アミノ基、（2－メトキシ－2－メチルプロピル）アミノ基、（2－メトキシブチル）アミノ基、（3－ヒドロキシブチル）アミノ基、（1－ヒドロキシブタン－2－イル）アミノ基、（4－ヒドロキシブタン－2－イル）アミノ基、（1－ヒドロキシペンタン－2－イル）アミノ基、（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）アミノ基、（2－ヒドロキシ－3－メトキシプロピル）アミノ基、（シクロプロピルメチル）アミノ基、（1－シクロプロピルエチル）アミノ基、（（1－ヒドロキシシクロブチル）メチル）アミノ基、（1－ヒドロキシ－4－メチルペンタン－2－イル）アミノ基、（1，3－ジヒドロキシブタン－2－イル）アミノ基、（2，2－ジメチルシクロプロピル）メチル］アミノ基、（ジシクロプロピルメチル）アミノ基、（3－ヒドロキシシクロブチル）アミノ基、［1－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］メチル基、シクロペンチルアミノ基、（2－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ基、（シクロペンチル）（メチル）アミノ基、（4－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ基、ビシクロ［2．2．1］ヘプタン－2－イル］アミノ基、［（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル］アミノ基、（オキセタン－3－イル）アミノ基、（オキソラン－3－イル）メチル）アミノ基、（テトラヒドロフラン－2－イルメチル）アミノ基、（オキサン－4－イル）アミノ基、（（オキサン－4－イル）メチル）アミノ基、（（4－メチルオキサン－4－イル）メチル）アミノ基、（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル］アミノ基、［（5－オキソピロリジン－2－イル）メチル］アミノ基、［（6－オキソピペリジン－3－イル）メチル］アミノ基、［（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）メチル］アミノ基、［2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル］アミノ基、［2－（1H－イミダゾール－5－イル）エチル］アミノ基、（3－（1H－イミダゾール－1－イル）プロピル）アミノ基、［（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］アミノ基、［（1H－ピラゾール－3－イル）メチル］アミノ基、［（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）メチル］アミノ基、［（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル］アミノ基、［（ピラジン－2－イル）メチル］アミノ基、［（ピリジン－3－イル）メチル］アミノ基、［（ピリミジン－5－イル）メチル］アミノ基、［（ピリミジン－2－イル）メチル］アミノ基

から選択される、

上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、アリール基R^3が場合により1個または2個のフッ素原子、塩素原子またはトリフルオロメチル基

で置換されたフェニル基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５６】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、アリール基R^3がフッ素原子で置換されたフェニル基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５７】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が

場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；

場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；

およびNR^7R^8基

である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５８】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が

場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基；

またはNR^7R^8基

である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２５９】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が

場合によりハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基

である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２６０】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が

4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル基などの置換ヘテロシクロアルキル基、

2，5－ジヒドロフラン－3－イル基などの部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル基、

4－フルオロフェニル基、3，4－ジフルオロフェニル基、4－クロロフェニル基などの置換フェニル基、

1，2－チアゾール－4－イル基、2－メチル－1，3－チアゾール－5－イル基、1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル基、3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル基、5－クロロピリジン－2－イル基、2－アミノピリジン－4－イル基、（モルホリン－4－イル）メチル基、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル基、2－メチルプロピル基、ピラジン－2－イル）メチル基、3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル基などの置換ヘテロアリール基、

および

4－（プロピルアミノ）基、4－（シクロペンチルアミノ基；［3－ヒドロキシシクロブチル］アミノ基、［3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］アミノ基、2－メトキシエチル）アミノ基などのNR^7R^8基

である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、

水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_9－シクロアルキル基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、C5：150、201、C7：154（架橋）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される、1、72、234、239、2、207または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含んでもよく、
場合により1、18、239、243、275、2または3個の置換基で置換されており、各置換基が、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_1～C_3－アルキル基（置換基はヒドロキシ基から独立に選択される）；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
C_1～C_3－ヒドロキシアルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基およびNR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６４】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、

場合により1、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
ヒドロキシ基、
シアノ基、
C_1～C_3－アルキル基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
C_1～C_3－ハロアルコキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）
である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
C_1～C_3－アルキル基、
シアノ基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
ヒドロキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２６５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された、－O－、－S－および－NR^9から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、
場合により1、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
ヒドロキシ基、
シアノ基、
C_1～C_3－アルキル基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
C_1～C_3－ハロアルコキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）
である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
C_1～C_3－アルキル基、
シアノ基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、

ヒドロキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）であり；
ヘテロシクロアルキル基が6員環である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６６】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された、－Ｏ－、－Ｓ－および－NR^9から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、
場合により1、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
ヒドロキシ基、
シアノ基、
C_1～C_3－アルキル基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
C_1～C_3－ハロアルコキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）
である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基は
ハロゲン原子、
C_1～C_3－アルキル基、
シアノ基、
C_1～C_3－ハロアルキル基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
ヒドロキシ基、および
NR^5R^6基
から独立に選択される）であり；
ヘテロシクロアルキル基が5員環である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６７】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3がNR^7R^8基である、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２６８】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3がNR^7R^8基であり；R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、Ｃ（Ｏ）NR^5R^6基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２６９】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3がNR^7R^8基であり；
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２７０】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン

原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物を提供する。

【０２７１】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3がC_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物を提供する。

【０２７２】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
場合により部分的に不飽和であるC_5～C_6－シクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、シアノ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；

またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２７３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
C_2～C_6－アルケニル基、
場合により部分的に不飽和であるC_5～C_6－シクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、シアノ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２７４】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
およびNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２７５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3がC_2～C_6－アルケニル基、
C_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
およびNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２７６】

第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、シアノ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）；
またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２７７】

第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3がC_2～C_6－アルケニル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテ

ロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、シアノ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）；
またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２７８】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
ハロゲン原子、
C_2～C_6－アルケニル基、
またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２７９】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3がC_2～C_6－アルケニル基、
またはNR^7R^8基
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２８０】
第1の態様のさらに別の実施形態では、本発明は、
R^3がC_3～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝Ｏ）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、メチル　シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基　メトキシ、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０２８１】
第1の態様のさらに別の実施形態では、本発明は、
R^3がC_5～C_6－シクロアルキル基、
C_5～C_6－シクロアルケニル基、（シクロペンテニル）
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_6－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基およびハロゲン原子から独立に選択される）
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２８２】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^3が、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたフェニル基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基、およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
【０２８３】
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基、およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２８４】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基から独立に選択される）、および
NR^7R^8基
であり；
R^7、R^8が水素原子、場合によりヒドロキシ基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたC_2～C_3－アルキル基から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物、
【０２８５】
ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２８６】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、アミノ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、および
NR^7R^8基

であり；
R^7が水素原子であり、R^8が場合によりヒドロキシ基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基である、
上記の式（I）の化合物、
【０２８７】
ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２８８】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子で置換されたフェニル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、アミノ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）、および
NR^7R^8基
であり；
R^7が水素原子であり、R^8が場合によりヒドロキシ基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたC_2～C_3－アルキル基である、
上記の式（I）の化合物、
【０２８９】
ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９０】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
NR^7R^8基
であり；
R^7が水素原子であり、R^8が場合によりヒドロキシ基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたC_2～C_3－アルキル基である、
上記の式（I）の化合物、
【０２９１】
ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９２】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式ヘテロアリール基（各置換基はアミノ基およびC_1～C_3－ハロアルキル基から独立に選択される）
である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^3が
場合によりハロゲン原子およびC_1～C_3－ハロアルキル基から選択される置換基で置換されたアリール基、
C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換された単環式ヘテロアリール基；

およびNR^{7}R^{8}基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９４】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{3}が
場合によりフッ素原子または塩素原子およびCHF$_{2}$基およびCF$_{3}$基から選択される置換基で置換されたフェニル基、
場合によりCHF$_{2}$基、CF$_{3}$基およびNH$_{2}$基から選択される置換基で置換された1Ｈ－ピラゾール－4－イル基、1Ｈ－ピラゾール－1－イル基、ピリジン－4－イル基；
－ＮＨ－（CH$_{2}$）－ＣＨ（ＯＨ）（CH$_{3}$）基、－ＮＨ－（CH$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－CH$_{3}$基、－ＮＨ－CH$_{2}$－ＣＨ（ＯＨ）CF$_{3}$基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９５】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{3}が
場合によりフッ素原子または塩素原子およびCF$_{3}$基から選択される置換基で置換されたフェニル基、
場合によりCF$_{3}$基およびNH$_{2}$基から選択される置換基で置換された1Ｈ－ピラゾール－4－イル基、1Ｈ－ピラゾール－1－イル基、ピリジン－4－イル基；
－ＮＨ－（CH$_{2}$）－ＣＨ（ＯＨ）（CH$_{3}$）基、－ＮＨ－（CH$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－CH$_{3}$基、－ＮＨ－CH$_{2}$－ＣＨ（ＯＨ）CF$_{3}$基
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９６】
第1の態様のさらに別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{4}が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９７】
第1の態様のなおさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{4}がC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９８】
第1の態様のなおさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{4}がメチル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０２９９】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^{4}がS配置を有するC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３００】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^4がS配置を有するメチル基である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３０１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^5／R^6が水素原子およびC_1～C_6－アルキル基から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３０２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^5／R^6が水素原子およびメチル基から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３０３】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^5／R^6が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３０４】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３０５】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素原子であり、R^8が
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３０６】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３０７】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素原子であり、R^8が
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に

選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３０８】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３０９】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素原子であり、R^8が
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）

から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３１０】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３１１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－Ｏ－および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３１２】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が

水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１３】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素原子であり、R^8が
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基およびヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１４】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_5－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に

選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基
場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１５】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素原子であり、R^8が
C_1～C_6－アルキル基（これは場合により1または2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC_3～C_5－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換された、－O－および－NR^9－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC_1～C_3－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC_1～C_3－アルキル基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基
場合により1個または2個の置換基で置換された4～5員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１６】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
場合により1、2または4個の置換基で置換されたC_1～C_3－アルキル基（置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１７】

第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7が水素であり、R^8が
場合により1、2または4個の置換基で置換されたC_1～C_3－アルキル基（置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基およびメトキシ基から独立に選択される）
から選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。

【０３１８】

第1の態様のなおさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明

は、
R^7が水素原子である、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３１９】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
およびC_1～C_6－アルキル基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３２０】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
および場合によりヒドロキシ基、トリフルオロメチル基およびメトキシ基から独立に選択される置換基で1回または2回置換されたC_1～C_6－アルキル基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３２１】
第1の態様の別の実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、
R^7／R^8が
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
および場合によりヒドロキシ基およびトリフルオロメチル基から独立に選択される置換基で1回または2回置換されたC_1～C_4－アルキル基
から独立に選択される、
上記の式（I）の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を提供する。
【０３２２】
第1の態様のさらなる実施形態またはそれに由来する任意の実施形態では、本発明は、R^9が結合であり、結合が、R^9が結合している窒素原子から分子の残りへの結合を構成する、上記の式（I）の化合物を提供する。
【０３２３】
別の態様では、本発明は、1種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と式（I）の化合物
またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、塩、またはこれらの混合物とを含有する医薬組成物を提供する。
【０３２４】
さらに別の態様では、本発明は、1種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と式（I）の化合物
その薬学的に許容される塩またはプロドラッグとを含有する医薬組成物を提供する。
【０３２５】
本発明の文脈における「基準」は、腫瘍細胞または腫瘍細胞株の代表的なパネルにおける平均発現を意味する。
【０３２６】
本明細書に描写されるいずれかの態様の種々の実施形態では、がんが、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターに反応する。
【０３２７】

種々の実施形態では、対象が、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターに反応するがんと診断されている。

【０３２８】

本明細書に描写されるいずれかの態様の種々の実施形態では、がんが、脳がん（特に神経膠腫、より具体的には膠芽腫、星状細胞腫）、乳がん（特に乳管癌および腺癌）、子宮頸がん、AML（特に、赤白血病）、肺がん（特に、NSCLC腺癌およびSCLC）、皮膚がん（特に、黒色腫）、食道がん（特に、扁平上皮癌）、卵巣がん（特に、奇形癌腫、腺癌）、膵臓がんおよび前立腺がんである。

【０３２９】

本明細書に描写されるいずれかの態様の種々の実施形態では、がんが、脳がん、乳がん、子宮頸がん、AML、肺がん、皮膚がん、食道がん、卵巣がん、膵臓がんおよび前立腺がんである。

【０３３０】

種々の実施形態では、がんが、黒色腫、子宮内膜がん、肺がん、造血／リンパがん、卵巣がん、子宮頸がん、軟部組織肉腫、平滑筋肉腫、尿路がん、膵臓がん、甲状腺がん、腎臓がん、膠芽腫または乳がんである。

【０３３１】

種々の実施形態では、がんが、皮膚がん、特に黒色腫、肺腺癌または子宮頸がんである。

【０３３２】

本明細書に描写されるいずれかの態様の種々の実施形態では、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターが経口投与される。

【０３３３】

本明細書に描写されるいずれかの態様の種々の実施形態では、PDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターが静脈内注射によって投与される。

【０３３４】

本発明は、がんにおけるPDE3Aおよび／またはPDE3BとSchlafen 12（SLFN12）ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの共発現、ならびに／あるいはCREB3L1ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの発現の減少の欠如を検出することによって、式（I）のPDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターによる治療に反応性であると識別されたがんを有する対象を治療する方法を提供する。

【０３３５】

本発明によって定義される組成物および物品は、以下に提供される実施例に関連して単離したまたは製造した。本発明の他の特徴および利点は、詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【０３３６】

第1の態様の特定のさらなる実施形態では、本発明は、「本発明の第1の態様のさらなる実施形態」という見出しの下の上記実施形態の2つ以上の組み合わせを提供する。

【０３３７】

本発明は、上記一般式（I）の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【０３３８】

本発明は、一般式（I）の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【０３３９】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される一般式（I）の化合物を提供する。

【０３４０】

キット

本発明はさらに、式（I）の化合物ならびに／あるいはPDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーター、特に式（I）の化合物の治療に対する対象の反応性または抵抗性を特徴付ける手段を含むキットを提供する。

【０３４１】
例えば単位剤形で有効量の化合物を含有する治療用組成物の形態の式（I）の化合物を含むことができるキットも本明細書で提供される。
【０３４２】
いくつかの実施形態では、キットが、治療用または診断用組成物を含む滅菌容器であって、ボックス、アンプル、ボトル、バイアル、チューブ、バッグ、パウチ、ブリスターパックまたは当技術分野で公知の他の適切な容器形態であり得る容器を含む。このような容器は、プラスチック、ガラス、積層紙、金属箔または医薬品を保持するのに適した他の材料でできていてよい。
【０３４３】
一実施形態では、所望であれば、キットは、PDE3Aおよび／またはPDE3BとSLFN12を測定するための指示書ならびに／あるいはPDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーターを悪性腫瘍、例えばPDE3A－および／またはPDE3B－SLFN12複合体モジュレーター治療に反応性であるとして選択された悪性腫瘍を有する対象に投与するための指示書をさらに含む。
【０３４４】
特定の実施形態では、指示書が以下のうちの少なくとも1つを含む：治療剤の説明；悪性腫瘍またはその症状を治療または予防するための投薬スケジュールおよび投与；注意事項；警告；適応症；禁忌；過剰投与情報；副作用；動物薬理学；臨床試験；および／または参考文献。指示書は、（存在する場合）容器に直接、または容器に貼られたラベルとして、または容器に入れられたもしくは容器と共に提供される別のシート、パンフレット、カードもしくはフォルダとして印刷され得る。
【０３４５】
本発明の実施は、特に指示しない限り、当業者の理解の範囲内にある分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の慣用的な技術を使用する。このような技術は、「Molecular Cloning：A Laboratory Manual」、第2版（Sambrook、1989）；「Oligonucleotide Synthesis」（Gait、1984）；「Animal Cell Culture」（Freshney、1987）；「Methods in Enzymology」「Handbook of Experimental Immunology」（Weir、1996）；「Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells」（MillerおよびCalos、1987）；「Current Protocols in Molecular Biology」（Ausubel、1987）；「PCR：The Polymerase Chain Reaction」、（Mullis、1994）；「Current Protocols in Immunology」（Coligan、1991）などの文献に十分に説明されている。これらの技術は、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの製造に適用可能であり、よって、本発明の作製および実施において考慮され得る。特定の実施形態のための特に有用な技術については、以下の節で論じる。
【０３４６】
以下の実施例は、当業者に本発明のアッセイ、スクリーニングおよび治療方法の作製および使用法の完全な開示および説明を提供するために提示されており、本発明の範囲を限定することを意図していない。
【０３４７】
式（I）の化合物の一般的合成
一般式（I）の本発明による化合物を以下のスキーム1～9により調製することができる。以下に記載されるスキームおよび手順は、本発明の一般式（I）の化合物への合成経路を示すが、限定的であることを意図していない。スキーム1～9に例示されている変換の順序を様々に修正することができることが当業者に明らかである。したがって、これらのスキームに例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基R^1、R^2、R^3またはR^4のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能基を導入するものが含まれる

。適当な保護機ならびにその導入および切断は当業者に周知である（例えば、T．W．GreeneおよびP．G．M．WutsのProtective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley 1999参照）。具体例を以下の段落で説明する。

【０３４８】

一般式（I）の化合物を調製するための7つの経路をスキーム1～9に記載する。

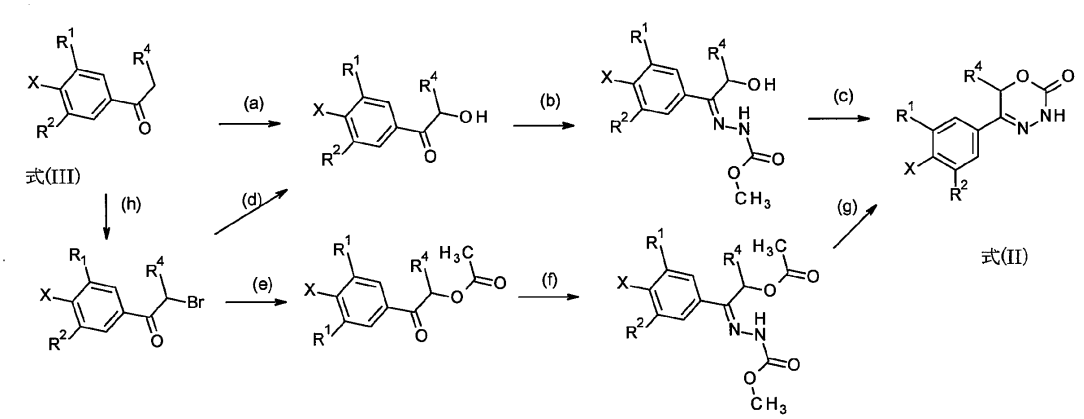
【０３４９】

合成経路

経路1：遷移金属触媒反応、例えば鈴木カップリング、根岸カップリング、熊田カップリング、スティルカップリング、バックワルド・ハートウィグカップリング、優先的に鈴木カップリング、または求核芳香族置換による式（I）の化合物の合成

パートI：式（II）の中間体化合物の合成

【化７】



スキーム１

【０３５０】

スキーム1：式（II）の中間体化合物を調製するための経路（式中、R^1、R^2およびR^4は上に定義される意味を有し；Xの意味は、式（II）の化合物についてスキーム2および段落（i）、（j）、（k）の文脈で以下に定義される通りである）。

（a）ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード）ベンゼン、DMSO、水、RT、18時間；またはヨウ素、DMSO、60°C、18時間。ステップ（a）および（h）の出発材料の調製については、例えばスキーム3を参照されたい。

（b）$H_2NNHCOOCH_3$、HCl（水溶液）、MeOH、RT、5時間；

（c）炭酸カリウム、アセトニトリル、60°C、18時間またはNaOEt／EtOH、0°C、10分、またはNaH、EtOH、0°C 10分；

（d）ギ酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、CH_3CN、水、65°C、24時間；

（e）酢酸カリウム、ヨウ化カリウム、18時間、RT；

（f）$H_2NNHCOOCH_3$、HCl（水溶液）、MeOH、RT、5～18時間；

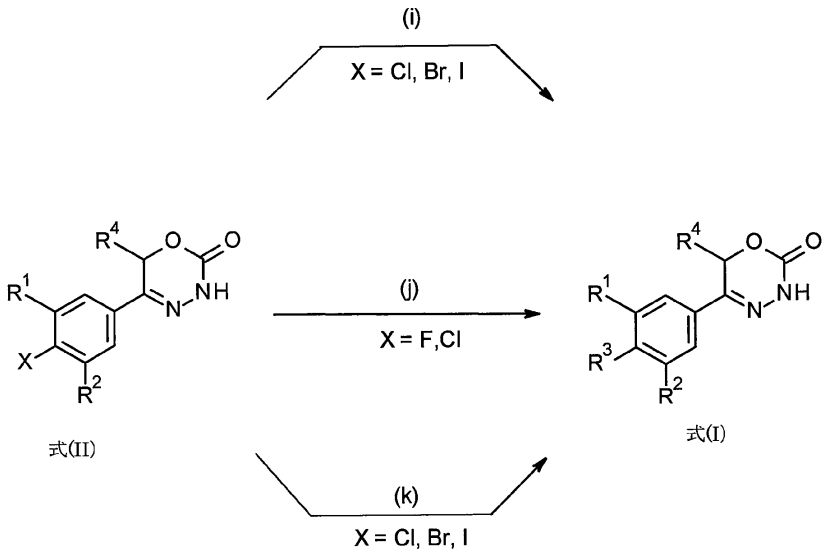
（g）炭酸カリウム、CH_3CN、60°C、18時間またはNaOEt／EtOH、0°C 10分、またはNaH、EtOH、0°C 10分；

（h）酢酸、臭素、臭化水素、18時間、RT；ステップ（a）および（h）の出発材料の調製については、例えばスキーム3を参照されたい。

【０３５１】

キラル中心を含む式（II）の化合物を、場合により、当業者に知られている方法、例えば、キラルクロマトグラフィーによって分離して、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーを得ることができる。

パートII：式（II）の中間体化合物の一般式（I）の化合物への変換：
【化８】



(j)、(k)：R^3＝NR^7R^8、場合により置換されたN結合ヘテロシクロアルキル、部分不飽和ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール
(i)：R^3＝場合により置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、部分不飽和ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール

スキーム２

【０３５２】
スキーム2：式（II）を介した一般式（I）の化合物を調製するための経路（式中、R^1、R^2およびR^4は上に定義される意味を有し、一般式（I）のR^3は、段落（i）で以下にさらに詳細に定義されるように、場合により置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、部分不飽和ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである；あるいはR^3は、段落（j）および（k）でそれぞれ以下にさらに詳細に定義されるように、NR^7R^8または場合により置換されたN結合ヘテロシクロアルキル、部分不飽和ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリールであり；「N結合ヘテロシクロアルキル」、「N結合、部分不飽和ヘテロシクロアルキル」および「N結合ヘテロアリール」という用語は、ヘテロシクロアルキル、部分不飽和ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基の環原子を構成する窒素原子を介して分子の残りに結合している、上記のR^3について定義される、3～9員ヘテロシクロアルキル、3～9員部分不飽和ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を指す）。
【０３５３】
（i）有機ホウ素化合物との鈴木カップリングを介した経路1
一般式（I）（式中、R^3は式（IIIa）、（IIIb）および（IIIc）について以下に定義されるR^xである）の化合物は、一般式（II）の中間体化合物（式中、
XはCl、Br、I（スキーム2に反映される）、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲ

ン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；

R^1またはR^2は上に定義される通りであるが、Cl、Br、Iとは異なり、

R^4は上に定義される通りである）

をボロン酸$R^xB(OH)_2$（式（IIIa））、またはボロン酸エステル$R^xB(OR^y)_2$（式（IIIb））、またはテトラフルオロボレート塩R^xBF_4（式（IIIc））と

例えば炭酸カリウムまたは酢酸カリウムなどの塩基、

例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）またはクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）などのパラジウム触媒

および、場合により、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルなどの追加の配位子

の存在下、

例えばジオキサン、トルエンもしくは水、またはこれらの混合物などの溶媒中、窒素またはアルゴン雰囲気下、80℃～120℃で、2時間～7日間

反応させることによって得ることができる

（式中、

R^xは

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）；好ましくは場合により3～7員ヘテロシクロアルキル基で置換されたメチル基、

場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、

－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、

場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；

場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、

ハロゲン原子；

オキソ（＝O）基；

シアノ基；

ヒドロキシ基；

場合によりヒドロキシ基でさらに置換したC_1～C_3－アルキル基；

C_1～C_3－ハロアルキル基；

C_1～C_3－アルコキシ基；

C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、
場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）であり；R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2個の残基R^yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましくは－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）。

【０３５４】

当業者によって容易に理解されるように、例えば、R^3がオレフィン二重結合を含む基を特徴とする（例えば、R^3がアルケニル、シクロアルケニルまたは部分不飽和ヘテロシクロアルキルである場合）、鈴木カップリングによって調製された一般式（I）の化合物は、例えばパラジウム炭素などの適切な触媒を使用した接触水素化分解などの当業者に知られている方法によって、R^3が対応する飽和基（例えば、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル）を特徴とする化合物に容易に変換することができる。

【０３５５】

（j）－NR^7R^8、N結合ヘテロシクロアルキル基、部分不飽和N結合ヘテロシクロアルキル基およびN結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解される）から選択されるR^3置換基を導入するための求核芳香族置換を介した経路1
一般式（I）の化合物（式中、R^3は－NR^7R^8、N結合3～9員ヘテロシクロアルキル基、N結合部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基およびN－結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解され、「3～9員ヘテロシクロアルキル」、「部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」という用語は上記のR^3について定義されるように構成され、場合により置換される）から選択される）は、
式（II）の中間体化合物（式中、
R^4は上に定義される意味を有し、
XはFまたはCl（スキーム2に反映される）であり、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず；好ましくはXはFであり；
R^1およびR^2は上に定義される意味を有し、但し、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず、但し、R^1およびR^2の少なくとも一方は電子吸引効果を発揮し；好ましくは、R^1はフッ素、シアノ基および－CF_3から選択され、R^2は水素またはフッ素であり；より好ましくは、R^1は－CF_3であり、R^2は水素である）を、
場合によりHNR^7R^8および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミンと
場合により、例えばトリエチルアミン、DIPEAまたは炭酸セシウムなどの塩基の存在下、例えばCH_3CN、DMFまたはDMSOなどの不活性溶媒中、室温～160℃、好ましくは60℃～150℃に及ぶ場合により上昇した温度で、2時間～7日間

反応させることによって得ることができる
（式中、
R^7／R^8は
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される）、
（k）－NR^7R^8、N結合ヘテロシクロアルキル基、部分不飽和N結合ヘテロシクロアルキル基およびN結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解される）から選択されるR^3置換基を導入するための、遷移金属触媒、好ましくはパラジウム触媒アミノ化を介した代替経路、
一般式（I）の化合物（式中、R^3は－NR^7R^8、N結合3～9員ヘテロシクロアルキル基、N結合部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基およびN－結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解され、「3～9員ヘテロシクロアルキル」、「部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」という用語は上記のR^3について定義されるように構成され、場合により置換される）から選択される）は、
式（II）の中間体化合物（式中、
XはCl、Br、I（スキーム2に反映される）、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1またはR^2は上に定義される通りであるが、Cl、Br、Iとは異なり；好ましくは、R^1は－CF_3であり、R^2は水素であり；
R^4は上に定義される意味を有する）を、
場合によりHNR^7R^8および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミンと
例えばリン酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム触媒、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンなどの配位子の存在下、例えばジオキサンま

たはトルエンなどの溶媒中、60～160℃に及ぶ高温で、2時間～7日間反応させることによって得ることができる

（式中、

R^7／R^8は

水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、

C_1～C_6－アルキル基

（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基

から独立に選択される）

－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、

－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、

－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および

場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）

から独立に選択される）。

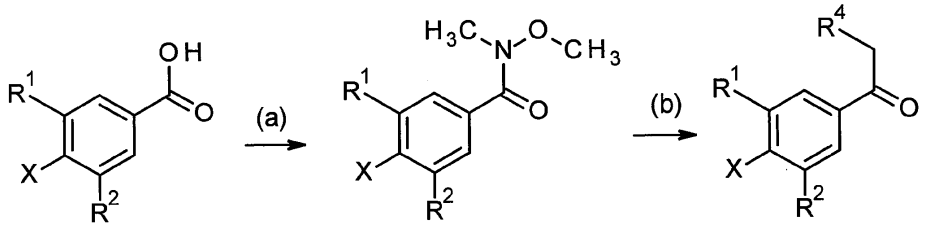
こうして得られたキラル中心を含む式（I）の化合物を、場合によりキラルクロマトグラフィーによって分離して、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーを得ることができる。

【０３５６】

経路2

パートI：式（IV）の化合物からの式（III）の中間体化合物の合成：

【化９】



式(IV)　式(IV-1)　式(III)

スキーム３

【０３５７】

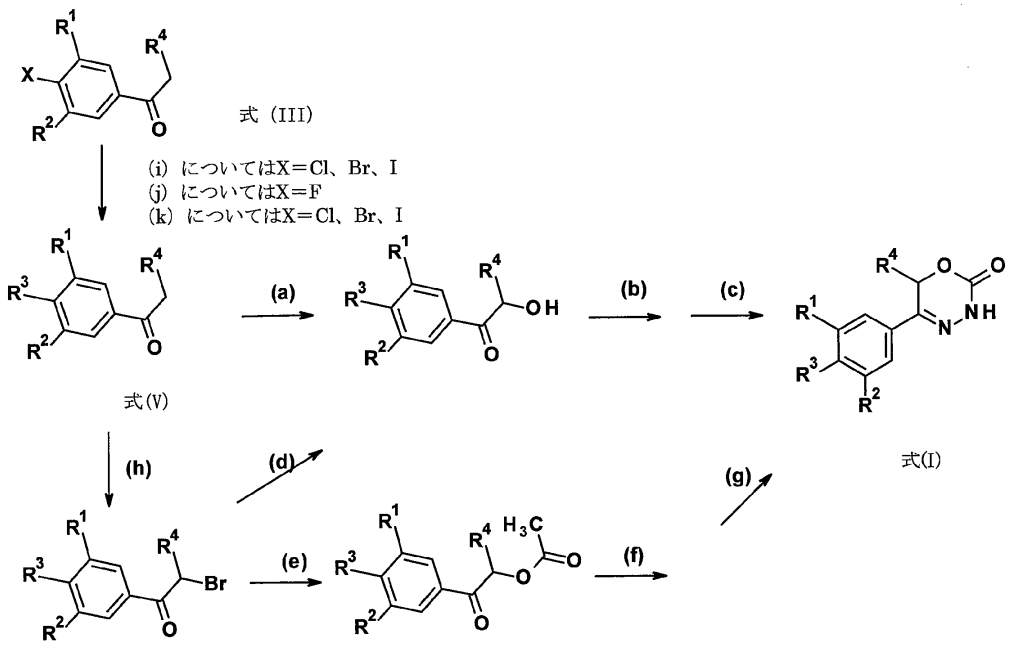
スキーム3：式（IV）の化合物から式（III）の中間体化合物を調製するための経路（式中、R^1およびR^2は上に定義される意味を有する）。式（IV）の安息香酸は当業者に周知であり、かなりの構造的多様性で市販されている。

【０３５８】

ステップ（a）（IV）から（IV－1）

例えばDMF／DCMなどの溶媒中、式（IV）の化合物および塩化オキサリルを、0°C～室温の温度範囲で1時間～20時間反応させ、次いで、HN（OCH_3）CH_3・HCl、Et_3N／CH_2Cl_2を室温で添加し、その後、混合物を1時間～3日間反応させる；

【０３５９】
ステップ（ｂ）（ＩＶ－１）から（ＩＩＩ）
例えばＴＨＦなどの溶媒中、化合物（ＩＶ－１）およびR^4CH_2MgBr（式中、R^4は上に定義される通りである）を0℃～室温で1時間～20時間反応させて、式（ＩＩＩ）の中間体化合物を得る；
【０３６０】
パートII：式（ＩＩＩ）の中間体化合物の一般式（Ｉ）の化合物への変換
【化１０】



スキーム４

【０３６１】
スキーム4：式（ＩＩＩ）の中間体化合物から式（Ｖ）の中間体化合物を介して一般式（Ｉ）の化合物を調製するための経路（式中、R^1、R^2、R^3およびR^4は上に定義される意味を有する）。
【０３６２】
式（ＩＩＩ）の中間体化合物は、後続の段落（ｉ）、（ｊ）および（ｋ）でさらに詳細に説明するように、式（Ｖ）の中間体化合物に変換することができる：
【０３６３】
（ｉ）有機ホウ素化合物との鈴木カップリングを介した経路1
式（Ｖ）の中間体化合物（式中、R^3は式（IIIa）、（IIIb）および（IIIc）について以下に定義されるR^xである）は、式（ＩＩＩ）の中間体化合物（式中、
XはCl、Br、I（スキーム2に反映される）、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1またはR^2は上に定義される通りであるが、Cl、Br、Iとは異なり、
R^4は上に定義される通りである）
をボロン酸$R^xB(OH)_2$（式（IIIa））、またはボロン酸エステル$R^xB(OR^y)_2$（式（I

IIb））、またはテトラフルオロボレート塩R^xBF_4（式（IIIc））と
例えば炭酸カリウムまたは酢酸カリウムなどの塩基、
例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）などのパラジウム触媒および、
場合により、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルなどの追加の配位子
の存在下、
例えばジオキサン、トルエンもしくは水、またはこれらの混合物などの溶媒中、窒素またはアルゴン雰囲気下、80℃～120℃で、2時間～7日間
反応させることによって得ることができる
（式中、R^xは
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基はヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）；好ましくは場合により3～7員ヘテロシクロアルキル基で置換されたメチル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、
－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換たC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン

原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、

場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）

であり；

R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2個の残基R^yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましくは－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）。

【０３６４】

（j）－NR^7R^8、N結合ヘテロシクロアルキル基、部分不飽和N結合ヘテロシクロアルキル基およびN結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解される）から選択されるR^3置換基を導入するための求核芳香族置換を介した経路1、

式（V）の中間体化合物（式中、R^3は－NR^7R^8、N結合3～9員ヘテロシクロアルキル基、N結合部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基およびN－結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解され、「3～9員ヘテロシクロアルキル」、「部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」という用語は上記のR^3について定義されるように構成され、場合により置換される）から選択される）は、

式（III）の中間体化合物（式中、

R^4は上に定義される意味を有し、

XはFまたはCl（スキーム2に反映される）であり、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず；好ましくはXはFであり；

R^1およびR^2は上に定義される意味を有し、但し、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず、但し、R^1およびR^2の少なくとも一方は電子吸引効果を発揮し；好ましくは、R^1はフッ素、シアノ基および－CF_3から選択され、R^2は水素またはフッ素であり；より好ましくは、R^1は－CF_3であり、R^2は水素である）を、

場合によりHNR^7R^8および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有するヘテロシクロアルカン、部分不飽和ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミンと

場合により、例えばトリエチルアミン、DIPEAまたは炭酸セシウムなどの塩基の存在下、例えばCH_3CN、DMFまたはDMSOなどの不活性溶媒中、室温～160℃、好ましくは60℃～150℃に及ぶ場合により上昇した温度で、2時間～7日間

反応させることによって得ることができる

（式中、

R^7／R^8は

水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、

C_1～C_6－アルキル基

（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される）。

【０３６５】

（k）－NR^7R^8、N結合ヘテロシクロアルキル基、部分不飽和N結合ヘテロシクロアルキル基およびN結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解される）から選択されるR^3置換基を導入するための、遷移金属触媒、好ましくはパラジウム触媒アミノ化を介した代替経路、

式（V）の中間体化合物（式中、R^3は－NR^7R^8、N結合3～9員ヘテロシクロアルキル基、N結合部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基およびN－結合ヘテロアリール基（「N結合」という用語はスキーム2の文脈で記載されているように理解され、「3～9員ヘテロシクロアルキル」、「部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」という用語は上記のR^3について定義されるように構成され、場合により置換される）から選択される）は、

式（III）の中間体化合物（式中、
XはCl、Br、I（スキーム2に反映される）、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1またはR^2は上に定義される通りであるが、Cl、Br、Iとは異なり；好ましくは、R^1は－CF_3であり、R^2は水素であり；
R^4は上に定義される意味を有する）を、

場合によりHNR^7R^8および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミンと
例えばリン酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム触媒、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンなどの配位子の存在下、例えばジオキサンまたはトルエンなどの溶媒中、60～160℃に及ぶ高温で、2時間～7日間反応させることによって得ることができる

（式中、
R^7／R^8は
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、
C_1～C_6－アルキル基
（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は
ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、
C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される）。

【０３６６】

得られた式（V）の化合物の一般式（I）の化合物へのその後の変換は、例えばステップ（a）～（h）に従って以下の一連の反応によって達成することができる：

【０３６７】

ステップ（a）

例えばDMSO、水などの溶媒中の式（V）の化合物およびヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード）ベンゼンを、室温で18時間反応させる；または、例えばDMSOなどの溶媒中の式（V）の化合物およびヨウ素を、60°Cで18時間反応させる

【０３６８】

ステップ（b）

ステップ（a）の反応生成物、$H_2NNHCOOCH_3$、およびHCl（水溶液）を、例えばMeOHなどの溶媒中、室温で5時間反応させる；

【０３６９】

ステップ（c）

ステップ（b）の反応生成物および炭酸カリウムを、例えばアセトニトリルなどの溶媒中、60°Cで18時間反応させる、またはステップ（b）の反応生成物およびNaOEt／EtOHを0°Cで10分間反応させる、またはステップ（b）の反応生成物およびNaHをEtOH中、0°Cで10分間反応させる；

【０３７０】

ステップ（d）

ステップ（h）の反応生成物、ギ酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムを、例えばCH_3CN、水などの溶媒中、65℃で24時間反応させて、ステップ（a）と同じ生成物を得て、その後、ステップ（b）および（c）を介して式（I）の化合物に変換することができる；

【０３７１】

ステップ（e）

ステップ（h）の反応生成物、酢酸カリウムおよびヨウ化カリウムを室温で18時間反応させる；

【０３７２】

ステップ（f）

ステップ（e）の反応生成物、H2NNHCOOCH3およびHCl（水溶液）を、例えばMeOHなどの溶媒中、室温で5～18時間反応させる；

【０３７３】

ステップ（g）

ステップ（f）の反応生成物および炭酸カリウムを、例えばアセトニトリルなどの溶媒中、60°Cで約18時間反応させる、またはステップ（f）の反応生成物およびNaOEt／EtOHを0°Cで10分間反応させる、またはステップ（f）の反応生成物およびNaHを、例えばEtOHなどの溶媒中、0℃で10分間反応させて、式（I）の化合物を得る；

【０３７４】

ステップ（h）

式（V）の化合物、酢酸および臭素、臭化水素を室温で18時間反応させる。

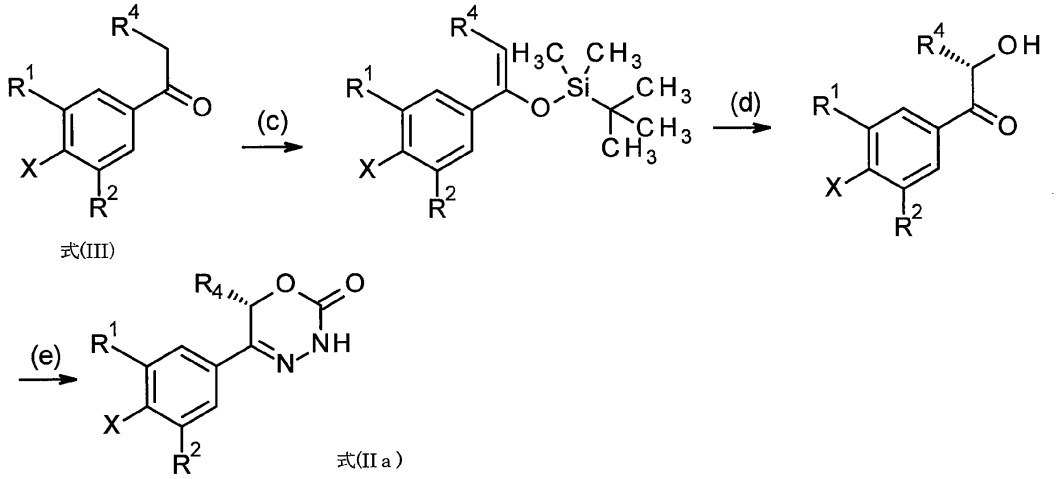
【０３７５】

一般式（I）の得られた化合物を、キラル中心を含む場合、場合によりキラルクロマトグラフィーによって分離して、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーを得ることができる。

【０３７６】

経路3：式（IIa）の中間体化合物（式中、R^4は水素とは異なる）の立体選択的合成

【化１１】



スキーム５

【０３７７】

スキーム5：式（III）の中間体化合物から、式（II）の中間体化合物のサブセットを構成する式（IIa）の中間体化合物を調製するための立体選択的経路（式中、R^1、R^2およびR^4は上に定義される意味を有し、但し、R^4は水素とは異なる）。

（c）LiHMDS／THF、1時間、－78°C、次いで、tBDMSCl（tert－ブチルジメチルクロロシラン）、－78°C～室温、15時間～2日間；

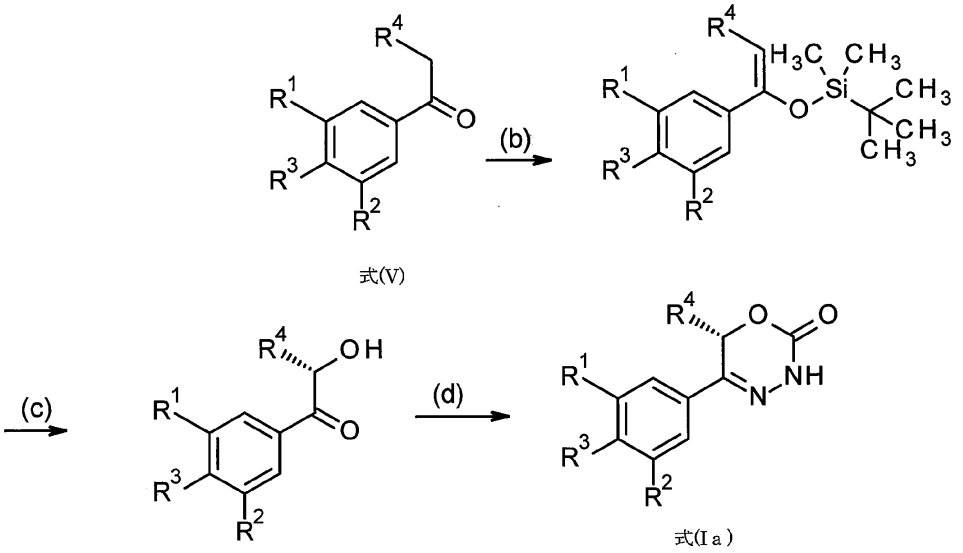
（d）AD－ミックス－α、$CH_3SO_2NH_2$／tBuOH／水、0°C～室温 15時間～2日間；

（e）1．H2NNHCOOCH3、HCl、MeOH；2．NaOEt／EtOHまたはNaOMe／MeOHまたはNaH／EtOH；

【０３７８】

経路4：式（Ia）の化合物の立体選択的合成

【化１２】



式(V)　　式(Ia)

スキーム６

【０３７９】

スキーム6：式（V）の中間体化合物から、一般式（I）のサブセットを構成する式（Ia）の化合物を調製するための立体選択的経路（式中、R^1、R^2、R^3およびR^4は上に定義される意味を有し、但し、R^4は水素とは異なる）。

（b）LiHMDS／THF、1時間、－78°C、次いで、tBDMSCl（tert－ブチルジメチルクロロシラン）、－78°C～室温、15時間～2日間；

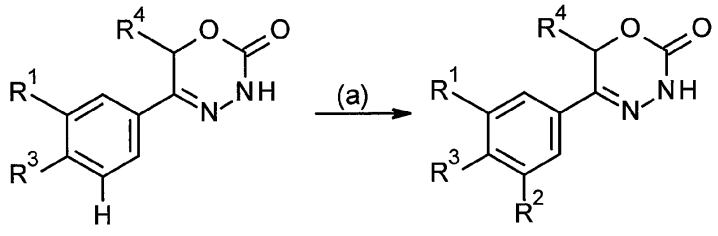
（c）AD－ミックス－α、$CH_3SO_2NH_2$／tBuOH／水、0°C～室温 15時間～2日間；

（d）1．メチルヒドラジノ－カルボキシレート、HCl（水溶液）／MeOH、60℃、1時間；2．NaOEt／EtOHまたはNaOMe／MeOH、室温、1～2時間。

【０３８０】

経路5：式（Ic）の化合物の合成

【化１３】



式(Ib)　　式(Ic)

スキーム７

【０３８１】

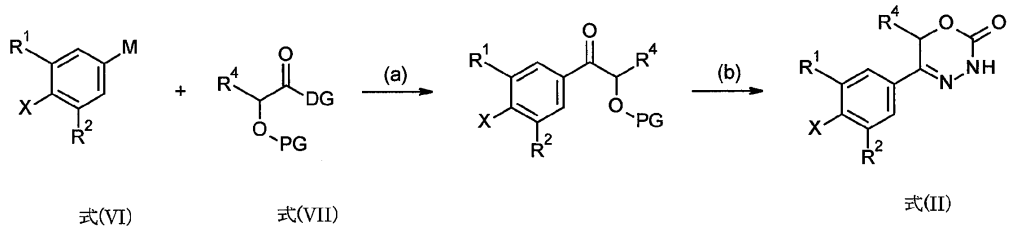
スキーム7：式（Ib）の化合物から式（Ic）の化合物を調製するための経路（式中、R^1およびR^4は上に定義される意味を有し、R^3はNR^7R^8または3～7員ヘテロシクロアルキル基である）。式（Ib）と（Ic）は共に一般式（I）のサブセットを構成する；式（Ib）の化合物は、この章および以下の実験節で論じられる他の合成経路に従って容易に入手できる。

（a）N－クロロスクシンイミド（NCS、1－クロロ－ピロリジン－2，5－ジオン）、THF、室温、18時間、またはNaOCl／HOAc、10～15°C、1～2時間；

【0382】

経路6：式（II）の中間体化合物の代替合成

【化14】



式(VI) 式(VII) 式(II)

スキーム8

【0383】

スキーム8：式（VI）の化合物および式（VII）の化合物から式（II）の中間体化合物を調製するための経路（式中、R^1、R^2およびR^4は上に定義される意味を有し、Mは、例えばLiまたはMgBrまたはMgClなどの金属含有基であり；XはF、ClまたはBrであり；DGは、モルホリニルまたはN（OCH_3）CH_3（Weinrebアミド）から選択される、式（VI）の反応体により式（VII）の化合物から置換可能な基であり；PGはヒドロキシ基に適した保護基、例えばtert－ブチル－ジメチルシリルなどのトリー（C_1～C_4－アルキル）－シリル基である）。式（VI）の化合物および式（VII）の化合物は当業者に知られており、既知の方法によって市販の前駆体から容易に調製することができる。

（a）THF、－20℃～20℃、1時間～24時間、（b）1．H2NNHCOOCH3、HCl、MeOH；2．TBAF（テトラブチルアンモニウムフルオリド）、THF；3．NaOEt／EtOHまたはNaOMe／MeOH；

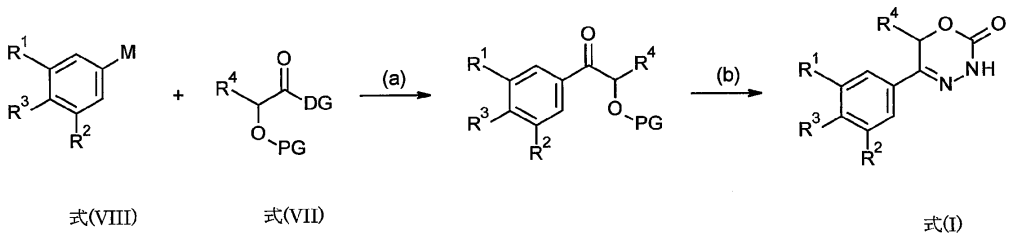
【0384】

式（II）の化合物を、スキーム2の文脈で上記のように一般式（I）の化合物に変換することができる。

【0385】

経路7：一般式（I）の化合物の代替合成

【化15】



式(VIII) 式(VII) 式(I)

スキーム9

【0386】

スキーム9：式（VIII）の化合物および式（VII）の化合物から一般式（I）の化合物を調製するための経路（式中、R^1、R^2、R^3およびR^4は上に定義される意味を有し、Mは、例

えばLiまたはMgBrまたはMgClなどの金属含有基であり；DGは、モルホリニルまたはN（OCH_3）CH_3（Weinrebアミド）から選択される、式（VIII）の反応体により式（VII）の化合物から置換可能な基であり；PGはヒドロキシ基に適した保護基、例えばtert－ブチル－ジメチルシリルなどのトリー（C_1～C_4－アルキル）－シリル基である）。式（VIII）の化合物および式（VII）の化合物は当業者に知られており、既知の方法によって市販の前駆体から容易に調製することができる。

（a）THF、－20℃～20℃、1時間～24時間、（b）1．H2NNHCOOCH3、HCl、MeOH；2．TBAF、THF；3．NaOEt／EtOHまたはNaOMe／MeOH；

本発明のいくつかのさらなる態様は、上記のスキーム1～9による合成経路である（式中、R^xおよび／またはR^7／R^8は、それぞれ上記と同様に定義されるが、請求項2から7によって限定される）。

【０３８７】

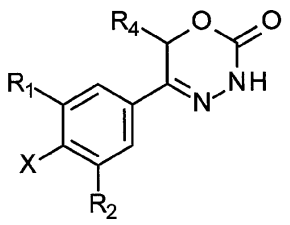
本発明はさらに、本明細書の実験節で記載されるステップを含む、一般式（I）の本発明の化合物を調製する方法を提供する。

【０３８８】

本発明は、特に、上に定義される一般式（I）の化合物を調製する方法であって、

一般式（II）の中間体化合物：

【化１６】



(II)

（式中、

XはCl、Br、I、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；

R^1は水素原子、フッ素原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

R^2は水素原子、フッ素原子から選択され；

R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、

例えば鈴木カップリング、根岸カップリング、熊田カップリング、スティルカップリング、

好ましくは鈴木カップリングなどの遷移金属触媒カップリング条件下で、

式（II）の中間体化合物を、式（IIIa）のボロン酸

$(R^x)B(OH)_2$

（IIIa）、

式

$(R^x)B(OR^Y)_2$

（IIIb）

のボロン酸エステル、

および式

（R^x）BF_4
（IIIc）
のテトラフルオロホウ酸塩
から選択される有機ホウ素化合物
（式中、
R^xは場合により1個または2個の置換基で置換されたC_1～C_6－アルキル基（各置換基は、ヒドロキシ基、C_1～C_4－アルコキシ基および3～7員ヘテロシクロアルキル基から独立に選択される）；好ましくは、場合により3～7員ヘテロシクロアルキル基で置換されたメチル基、
場合によりC_1～C_4－アルコキシ基で置換されたC_2～C_6－アルケニル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_5～C_9－シクロアルケニル基、
－O－、－S－、－S（O）－、S（O）$_2$および－NR^9－から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む3～9員ヘテロシクロアルキル基であって、
場合により－O－、－NR^9－、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－NR^9－CH_2－および－CH_2－NR^9－から選択される架橋基をさらに含み；
場合により1、2または3個の置換基で置換されており、各置換基は、
ハロゲン原子；
オキソ（＝O）基；
シアノ基；
ヒドロキシ基；
場合によりヒドロキシ基でさらに置換されたC_1～C_3－アルキル基；
C_1～C_3－ハロアルキル基；
C_1～C_3－アルコキシ基；
C_1～C_3－ハロアルコキシ基；
C（O）NR^5R^6基および
NR^5R^6基
から独立に選択される3～9員ヘテロシクロアルキル基、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換された5～9員ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基（＝O）、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）、場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
であり；
R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2個の残基R^yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましくは－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）と、
塩基、好ましい実施形態では、炭酸カリウムまたは酢酸カリウム、
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ク

ロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、またはクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）

から選択されるパラジウム触媒、

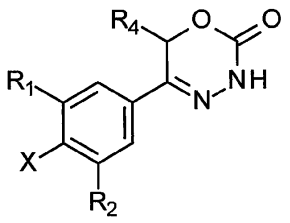
および場合により、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルなどの追加の配位子の存在下で

反応させることによって、反応させるステップAを含む

または

一般式（II）の中間体化合物：

【化１７】



(II)

（式中、

R^4は上に定義される意味を有し、

XはFまたはClであり、但し、XがClである場合、R^1またはR^2はFであることができず；好ましくは、XはFであり；

R^1は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；

好ましくは、R^1は、フッ素原子、シアノ基および－CF_3基から選択され、但し、XがClである場合、R^1はフッ素原子であることができず；より好ましくは、R^1は－CF_3であり；

R^2は水素原子およびハロゲン原子から選択され、但し、XがClである場合、R^2はフッ素原子であることができず；より好ましくは、R^2は水素であり；

さらに但し、R^1とR^2の少なくとも一方は電子吸引効果を発揮し；

R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、

場合によりHNR^7R^8および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミン

（式中、

R^7／R^8は

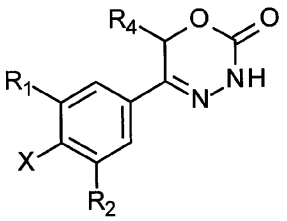
水素原子（但し、R^7＝R^8＝水素は除外される）、

C_1～C_6－アルキル基

（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^5R^6基、NR^5R^6基、

C_1～C_3－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、
それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、
－C_1～C_5－アルキレン－NR^5－C_1～C_5－アルキル基、
場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から独立に選択される）
環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン（上記のR^3について定義される3～9員ヘテロシクロアルキル基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）、
環原子として1個のN－Hを含有する部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカン（上記のR^3について定義される部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）、および
環原子として1個のN－Hを含有するヘテロアレーン（上記のR^3について定義されるヘテロアリール基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）と
塩基の存在下、および場合により不活性溶媒の存在下、室温～160℃に及ぶ温度で反応させるステップBを含む、
または
一般式（II）の中間体化合物：
【化１８】



(II)

（式中、
XはCl、Br、I、または（C_1～C_4－アルキルスルホニル）オキシ、（C_1～C_4－フルオロアルキルスルホニル）オキシおよび（フェニルスルホニル）オキシから選択される基であり、（フェニルスルホニル）オキシに存在するフェニルは場合により1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、これらの置換基の各々はハロゲン、ニトロ、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから独立に選択され；
R^1は水素原子、フッ素原子、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から選択され；
R^2は水素原子、フッ素原子から選択され；
R^4は水素原子およびC_1～C_3－アルキル基から選択される）を、

場合によりHNR^{7}R^{8}および環原子として1個のN－Hを特徴とする環状アミン（環状アミンはそれぞれ環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン、部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカンおよびヘテロアレーンから選択される）から選択される遊離塩基または塩、例えば塩酸塩としての対応するアミン

（式中、

R^{7}／R^{8}は

水素原子（但し、R^{7}＝R^{8}＝水素は除外される）、

C_1～C_6－アルキル基

（これは場合により1、2、3または4個の置換基で置換されており、置換基は

ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C（O）NR^{5}R^{6}基、NR^{5}R^{6}基、

C_1～C_3－アルコキシ基、

場合により1個または2個の置換基で置換されたC_3～C_7－シクロアルキル基（置換基はC_1～C_3－アルキル基、オキソ（＝O）基、ヒドロキシ基およびC_1～C_3－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基またはオキソ（＝O）基で置換された3～7員ヘテロシクロアルキル基、

それ自体が場合によりC_1～C_3－アルキル基で置換されたヘテロアリール基

から独立に選択される）

－C_1～C_5－アルキレン－O－C_1～C_5－アルキル基、

－C_1～C_5－アルキレン－S－C_1～C_5－アルキル基、

－C_1～C_5－アルキレン－NR^{5}－C_1～C_5－アルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC_3～C_6－シクロアルキル基、および

場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC_1～C_3アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）

から独立に選択される）

環原子として1個のN－Hを含有する3～9員ヘテロシクロアルカン（上記のR^{3}について定義される3～9員ヘテロシクロアルキル基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）、

環原子として1個のN－Hを含有する部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルカン（上記のR^{3}について定義される部分不飽和3～9員ヘテロシクロアルキル基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）、および

環原子として1個のN－Hを含有するヘテロアレーン（上記のR^{3}について定義されるヘテロアリール基に対応する環状アミンとして理解されるべきであり、但し、環原子として1個のN－Hを含有する）と

塩基、および例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム触媒、例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンなどの配位子の存在下、不活性溶媒中で、および不活性溶媒の存在下で、60℃～160℃に及ぶ温度で

反応させるステップCを含む、

ステップのうちの1つを使用して式（I）の化合物を得るための方法を提供する。

【０３８９】

本発明のいくつかのさらなる態様は、一般式（II）の化合物で始まり、2つのさらなる代替経路を提供する、上に直接概説される方法A、BまたはCである（式中、R^{x}および／またはR^{7}／R^{8}は、それぞれ上記と同様に定義されるが、請求項2から7または以下に定義される実施形態のいずれかによって限定される）。

【０３９０】

いくつかの態様では、本発明は、

化合物（II）について：R^{1}がトリフルオロメチルであり、R^{2}が水素原子であり、

ステップAについて：

鈴木カップリング条件が使用され、パラジウム触媒がクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）であり、配位子が2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルである、および／または

ステップBについて：

2つの残基R^yが一緒になって、－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成し、塩基が炭酸カリウムまたは酢酸カリウムである、および／または

ステップCについて：

パラジウム触媒がトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）であり、配位子が2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンである、

を含む、上に概説される一般式（I）の化合物を調製する方法を提供する。

【０３９１】

いくつかの態様では、本発明は、

化合物（II）について：R^1がトリフルオロメチルであり、R^2が水素原子であり、

ステップAについて：

鈴木カップリング条件が使用され、パラジウム触媒がクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）であり、配位子が2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルである、および／または

ステップBについて：

2つの残基R^yが一緒になって、－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成し、塩基が炭酸カリウムまたは酢酸カリウムである、および／または

ステップCについて：

パラジウム触媒がトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）であり、配位子が2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルまたは2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレンである、

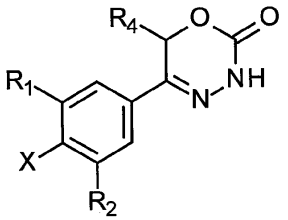
上に概説される方法を提供する。

【０３９２】

本発明は特に、請求項1から8のいずれか一項に記載の一般式（I）の化合物を調製する方法であって、

一般式（II）の中間体化合物、

【化１９】



(II)

（式中、R^1、R^2およびR^4は上記の一般式（I）の化合物について定義される意味を有し、X＝F、Cl、Br、Iである）を、

a）X＝Cl、Br、Iで、前提条件としてR^1／R^2がCl、Br、Iではない場合、

例えば鈴木カップリング、根岸カップリング、熊田カップリング、スティルカップリング、

但し優先的に鈴木カップリング

などの遷移金属触媒カップリング条件下で、式
（R^x）B（OH）$_2$
（IIIa）
のボロン酸
（式中、R^xは
C_2～C_6－アルケニル基、
場合により部分的に不飽和であるC_5～C_6－シクロアルキル基、
場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_3～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はハロゲン原子およびC_1～C_3－アルキル基、ヒドロキシ基、NR^5R^6基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびC_1～C_3－ハロアルコキシ基から独立に選択される）、
部分的に不飽和であり、場合により1、2または3個の置換基で置換されたC_5～C_7－ヘテロシクロアルキル基（各置換基はオキソ基、C_1～C_3－アルキル基、－C（O）R^5R^6基およびハロゲン原子から独立に選択される）、
場合により1、2、3または4個の置換基で置換されたアリール基（各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、C_1～C_3－ハロアルコキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択される）
；
および場合により1、2または3個の置換基で置換された単環式または二環式ヘテロアリール基（各置換基はハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基、シアノ基、C_1～C_3－ハロアルキル基、C_1～C_3－アルコキシ基、ヒドロキシ基およびNR^5R^6基から独立に選択され、但し、単環式ヘテロアリール基はピリジン－4－イル基ではない）
である）
または式
（R^x）B（OR^y）$_2$
（IIIb）
のボロン酸エステル
（式中、R^xは上記のボロン酸について定義される通りであり、R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2個の残基R^yが一緒になってピナコールエステルを形成する）または当業者によってこの反応で使用される他の適切なボロン酸エステル／炭酸カリウム／以下のリストのパラジウム触媒：
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、または（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）
と反応させて、
R^3がR^xである式（I）の化合物を得る、
または
b）X＝Fで、前提条件としてR^1／R^2が少なくとも部分的に電子吸引効果を発揮する、優

先的にR^1がF、CF_3、CNであり、R^2がFまたはCF_3である場合、なおさらに特にR^1がFまたはCF_3であり、R^2＝H、Fである場合、

HNR^7R^8

（式中、R^7およびR^8は請求項1から7のいずれか一項に定義される意味を有する）と、

場合により塩基の存在下、および場合により不活性溶媒の存在下で、場合により本塩基または本溶媒の沸点まで、優先的に室温～150℃まで加熱して、式（I）の化合物を得る

ステップAを含む方法を提供する。

【０３９３】

上記の方法に適した溶媒は、例えばジメチルホルムアミドもしくはジオキサン／水の混合物などの当業者に知られている不活性溶媒である、または任意の溶媒が実施例節で開示されている。

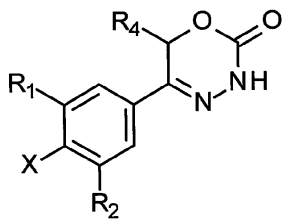
【０３９４】

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式（I）の化合物の調製に有用な中間体化合物を提供する。

【０３９５】

特に、本発明は、一般式（II）の中間体化合物：

【化２０】



(II)

（式中、R^1、R^2およびR^4は上記の一般式（I）の化合物について定義される意味を有し、X＝F、Cl、Br、Iであり、但し、X＝Cl、Br、Iである場合、R^1／R^2はCl、Br、Iではない）

を提供する。

【０３９６】

特に、本発明は、R^1がフッ素原子、シアノ基、OCF_3基および－CF_3から選択され、R^2が水素原子またはフッ素原子であり、R^4が水素原子またはメチル基、好ましくは（S）配置を有するメチル基である、一般式（II）の中間体化合物を提供する。

【０３９７】

さらに特に、本発明は、R^1がフッ素原子、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選択され、R^2が水素原子またはフッ素原子であり、R^4が水素原子またはメチル基である、一般式（II）の中間体化合物を提供する。

【０３９８】

さらに特に、本発明は、R^1がフッ素原子またはトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子またはフッ素原子であり、R^4が水素原子またはメチル基である、一般式（II）の中間体化合物を提供する。

【０３９９】

なおさらに特に、本発明は、R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、R^4が水素原子またはメチル基である、一般式（II）の中間体化合物を提供する。

【０４００】

特に、本発明はさらに、実験節に例示される一般式（II）の中間体化合物、特に中間体63、中間体64、中間体76、中間体65、中間体73、中間体66、中間体68および中間体74

を提供する。

【０４０１】

さらに、本発明は、実験節に例示される一般式（II）の中間体化合物、特に中間体50、中間体57、中間体63、中間体64、中間体65、中間体66、中間体68、中間体73、中間体74、中間体75および中間体76を提供する。

【０４０２】

さらに、本発明は、実験節に例示される一般式（II）の中間体化合物、特に中間体49、中間体51、中間体57、中間体58、中間体62、中間体63、中間体64、中間体65、中間体66、中間体68、中間体73、中間体74、中間体75、中間体76および中間体78を提供する。

【０４０３】

なおさらに特に、本発明は、一般式（II）の中間体化合物、特に中間体50、中間体57、中間体64、中間体66、中間体74、中間体75を提供する。

【０４０４】

さらなる態様では、本発明は、一般式（II）の中間体化合物、特に中間体64、中間体66、中間体74および中間体75を提供する。

【０４０５】

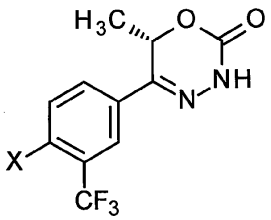
さらなる態様では、本発明は、一般式（II）の中間体化合物、特に中間体64、中間体74および中間体75を提供する。

【０４０６】

本発明の一態様は、式（I）の化合物を調製する方法であって、

式（IIb）の中間体化合物：

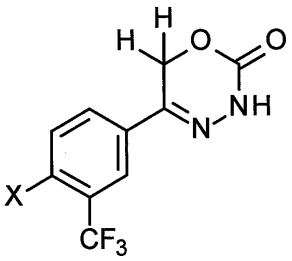
【化２１】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物

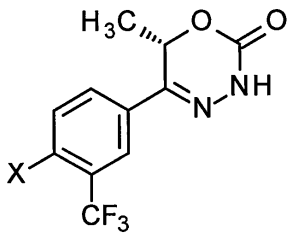
【化２２】



(IIc)

（式中、XはCl、Brおよびlから選択される）
を、鈴木カップリング反応で、
式（IIId）のボロン酸
$(R^X)B(OH)_2$
（IIId）、
（式中、R^Xは
フッ素原子および塩素原子から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたフェニル基、
1個のジフルオロメチル基または1個のトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリル基、および
1個のNH_2基で置換されたピリジル基
から選択される）
または
式
$(R^X)B(OR^Y)_2$
（IIIe）
のボロン酸エステル、
（式中、R^Xは式（IIId）のボロン酸について定義される通りであり、R^YはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2つの残基R^Yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましくは－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）と
塩基、好ましくは炭酸カリウム、および
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、
好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）
から選択されるパラジウム触媒の存在下、
場合により追加の配位子、好ましくは2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルの存在下、溶媒、好ましくはジオキサンもしくは水、またはこれらの混合物の存在下、80℃～120℃に及ぶ温度で
反応させて、
R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、R^3が式（IIId）について上に定義されるR^Xであり、R^4が水素原子またはメチル基である式（I）の化合物を得るステップAを含む、
あるいは
式（IIb）の中間体化合物：

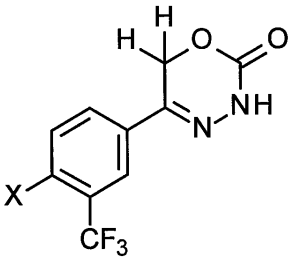
【化２３】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物

【化２４】



(IIc)

（式中、Xはフッ素原子である）を、

アミンHNR^{7}R^{8}

（式中、R^{7}は水素原子であり、R^{8}は3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル基、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル基または2－メトキシエチル基である）

または、トリフルオロメチル基で置換され、N－1で非置換である1H－ピラゾールと

場合により塩基、好ましくは炭酸セシウムの存在下、および場合により不活性溶媒、好ましくはDMFの存在下、および場合により本塩基または本溶媒の沸点、好ましくは室温～150℃まで加熱することによって反応させて、

R^{1}がトリフルオロメチル基であり、R^{2}が水素原子であり、

R^{3}がNR^{7}R^{8}基であり、R^{7}が水素であり、R^{8}が3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピルもしくは2－メトキシエチルである、

または、R^{3}がトリフルオロメチル基で置換された1H－ピラゾール－1－イル基であり、

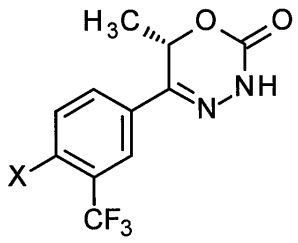
R^{4}が水素原子またはメチル基である、

式（I）の化合物を得るステップBを含む、

あるいは

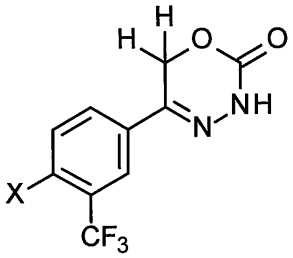
式（IIb）の中間体化合物：

【化２５】



(IIb)

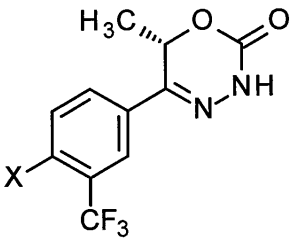
または式（IIc）の中間体化合物
【化２６】



(IIc)

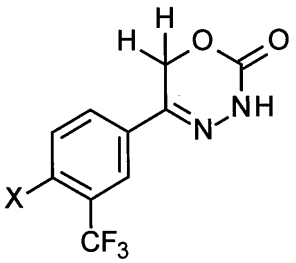
（式中、Xは塩素原子である）を、
好ましい実施形態では遊離塩基または塩酸塩として、3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン、3，3－ジフルオロアゼチジン、4，4－ジフルオロピペリジンおよび3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾールから選択される環状アミンであるアミンと、
塩基、好ましい実施形態ではリン酸カリウム、パラジウム触媒、好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、配位子、好ましい実施形態では2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニルの存在下、および不活性溶媒、好ましい実施形態では1，4－ジオキサンの存在下、80℃～120℃に及ぶ温度で反応させて、
R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、
R^3が3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イルおよび3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル－から選択される基であり、
R^4が水素原子またはメチル基である
式（I）の化合物を得るステップCを含む
方法である。
【０４０７】
本発明の1つのさらなる態様は、式（I）の化合物の調製方法であって、
式（IIb）の中間体化合物：

【化２７】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物
【化２８】



(IIc)

（式中、XはCl、Brおよびlから選択される）
を、鈴木カップリング反応で、
式（IIId）のボロン酸
（R^x）B（OH）$_2$
（IIId）、
（式中、R^xは
ハロゲン原子、C_1～C_3－アルキル基およびNR^5R^6基から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたフェニル基、
C_1～C_3－アルキル基、C_1～C_3－ハロアルキル基およびNR^5R^6基から選択される置換基で置換されたヘテロアリール基
から選択される）
または
式
（R^x）B（OR^Y）$_2$
（IIIe）
のボロン酸エステル、
（式中、R^xは式（IIId）のボロン酸について定義される通りであり、R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2つの残基R^yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましくは－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）と
塩基、好ましくは炭酸カリウム、および
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフ

ィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）

から選択されるパラジウム触媒の存在下、

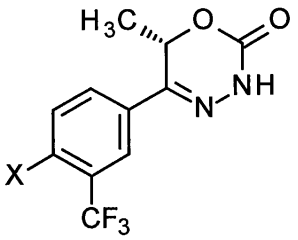
場合により例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルなどの追加の配位子の存在下、例えばジオキサンもしくは水、またはこれらの混合物などの溶媒の存在下、80℃～120℃に及ぶ温度で

反応させて、R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、R^3が式（IIId）について上に定義されるR^Xであり、R^4が水素原子またはメチル基である式（I）の化合物を得るステップAを含む、

あるいは

式（IIb）の中間体化合物：

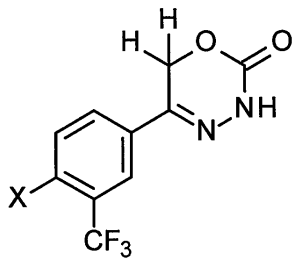
【化２９】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物

【化３０】



(IIc)

（式中、Xはフッ素原子である）
を、アミンHNR^{7}R^{8}
（式中、R^{7}は水素原子であり、R^{8}は
場合により置換基で置換されたC$_{1}$～C$_{6}$－アルキル基（置換基は
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、
C$_{1}$～C$_{3}$－アルコキシ基、
場合により1個または2個の置換基でさらに置換されたC$_{3}$～C$_{7}$－シクロアルキル基（置換基はC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基、ヒドロキシ基およびC$_{1}$～C$_{3}$－ヒドロキシアルキル基から独立に選択される）；
場合によりC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基またはオキソ（＝O）基でさらに置換された、－O－、－S－および－NR^{9}－から独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキル基、
場合によりC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基でさらに置換されたヘテロアリール基
から独立に選択される）
場合によりヒドロキシ基またはC$_{1}$～C$_{3}$－アルキル基で置換されたC$_{3}$～C$_{7}$－シクロアルキル基、および
場合により1個または2個の置換基で置換された3～6員ヘテロシクロアルキル基（置換基はC$_{1}$～C$_{3}$アルキル基およびヒドロキシ基から独立に選択される）
から選択され、

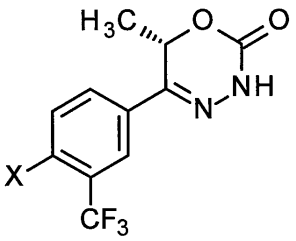
【０４０８】

N－1に非置換窒素原子を有する）と
場合により、例えば炭酸セシウムなどの塩基などの存在下、および場合により、例えばDMFなどの不活性溶媒の存在下、場合により本塩基または本溶媒の沸点、優先的に室温～150°Cまで加熱することによって反応させて、
R^{1}がトリフルオロメチル基であり、R^{2}が水素原子であり、
R^{3}がNR^{7}R^{8}基であり、R^{7}が水素であり、R^{8}が上に定義される通りであり、
R^{4}が水素原子またはメチル基である、
式（I）の化合物を得るステップBを含む
方法である。

【０４０９】

本発明の1つのさらなる態様は、式（I）の化合物を調製する方法であって、
式（IIb）の中間体化合物：

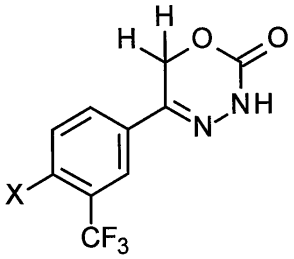
【化３１】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物

【化３２】



(IIc)

（式中、XはCl、Brおよびlから選択される）

を、鈴木カップリング反応で、

式（IIId）のボロン酸

$(R^x)B(OH)_2$

（IIId）、

（式中、R^xは

フッ素原子および塩素原子から独立に選択される1個または2個の置換基で置換されたフェニル基、

1個のジフルオロメチル基または1個のトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリル基、および

1個のNH_2基で置換されたピリジル基

から選択される）

または

式

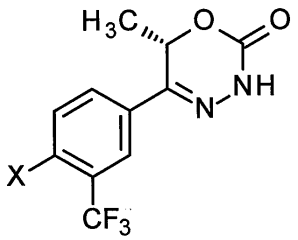
$(R^x)B(OR^y)_2$

（IIIe）

のボロン酸エステル、

（式中、R^xは式（IIId）のボロン酸について定義される通りであり、R^yはC_1～C_6－アルキルである、あるいは2つの残基R^yが一緒になって、C_2～C_6－アルキレン基、好ましい

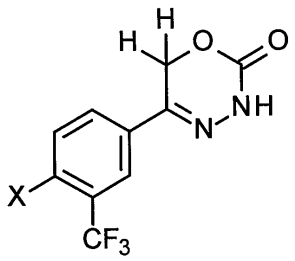
実施形態では－C（CH_3）$_2$－C（CH_3）$_2$－となりピナコールエステルを形成する）と
塩基、好ましくは炭酸カリウム、および
ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリスシクロヘキシルホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィンフェロセニル）パラジウム（II）クロリド、1，3－ビス（2，6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－2－イリデン（1，4－ナフトキノン）パラジウムダイマー、アリル（クロロ）（1，3－ジメシチル－1，3－ジヒドロ－2H－イミダゾール－2－イリデン）パラジウム、酢酸パラジウム（II）／ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－ビフェニル－2－イル）ホスフィン、［1，1－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）クロリドモノジクロロメタン付加物、［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、および（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、好ましい実施形態として、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）
から選択されるパラジウム触媒の存在下、
場合により例えば2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニルなどの追加の配位子の存在下、例えばジオキサンもしくは水、またはこれらの混合物などの溶媒の存在下、80℃～120℃に及ぶ温度で
反応させて、
R^1がトリフルオロメチル基であり、R^2が水素原子であり、R^3が式（IIId）について上に定義されるR^xであり、R^4が水素原子またはメチル基である式（I）の化合物を得るステップAを含む、
あるいは
式（IIb）の中間体化合物：
【化３３】



(IIb)

または式（IIc）の中間体化合物

【化３４】



(IIc)

（式中、Xはフッ素原子である）を、
アミンHNR^{7}R^{8}
（式中、R^{7}は水素原子であり、R^{8}は3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル基、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル基または2－メトキシエチル基である）
または、トリフルオロメチル基で置換され、N－1で非置換である1H－ピラゾールと
場合により例えば炭酸セシウムなどの塩基の存在下、および場合により例えばDMFなどの不活性溶媒の存在下、および場合により本塩基または本溶媒の沸点、優先的に室温～150℃まで加熱することによって反応させて、
R^{1}がトリフルオロメチル基であり、R^{2}が水素原子であり、
R^{3}がNR^{7}R^{8}基であり、R^{7}が水素であり、R^{8}が3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピルもしくは2－メトキシエチルである、
または、R^{3}がトリフルオロメチル基で置換された1H－ピラゾール－1－イル基であり、
R^{4}が水素原子またはメチル基である、
式（I）の化合物を得るステップBを含む、
方法である。

【０４１０】

別の態様によると、本発明は、上に定義される一般式（I）の化合物を調製するための上に定義される式（II）、（IIa）および（IIb）の中間体化合物の使用を提供する。

【０４１１】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される中間体化合物を提供する。

【０４１２】

本発明は、上記の一般式（I）の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【０４１３】

本発明の一般式（I）の化合物は、当業者に知られている任意の方法によって、本明細書に記載されている任意の塩、好ましくは薬学的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式（I）の化合物の任意の塩は、当業者に知られている任意の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

【０４１４】

有用性

本発明の一般式（I）の化合物は、予測することができなかった有益な薬理学的作用範囲を示す。驚くべきことに、本発明の化合物は、PDE3Aを有効に調節することが分かっており、そのため、化合物を、ヒトおよび動物における疾患、さらに特に過剰増殖性疾患、なおさらに特にがん疾患の治療または予防に使用することが可能である。さらに特に、式（I）の化合物は、ホスホジエステラーゼ3A／B（PDE3A／B）－SLF12複合体モジュレータ

ーによる治療に感受性のがんを有する患者に由来するがん細胞における、PDE3Aおよび／またはPDE3BとSchlafen 12（SLFN12）および／またはSLFN12L mRNA、ポリヌクレオチドもしくはポリペプチドの同時発現、ならびに／あるいはCREB3L1 mRNA、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの発現の減少の欠如を検出することによって、このような患者の治療に適している。

【０４１５】

本発明の化合物を利用して、細胞増殖および／または細胞分裂を阻害、遮断、低減、減少等させる、ならびに／あるいはアポトーシスをもたらすことができる。この方法は、疾患を治療するのに有効な量の本発明の一般式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを、ヒトを含む、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。

【０４１６】

式（I）の本化合物は、改善された物理化学的特性および／または改善された安全性薬理学的特性をさらに示し得る。

【０４１７】

よって、本発明のさらなる態様は、先行技術の化合物と比較して改善された物理化学的特性を示す式（I）の化合物である。

【０４１８】

本発明の別の態様は、改善された安全性薬理学的特性を示す式（I）の化合物である。

【０４１９】

さらなる定義

「改変」とは、本明細書に記載されるものなどの標準的な技術公知の方法によって検出される遺伝子またはポリペプチドの発現レベルまたは活性の変化（増加または減少）を意味する。本明細書で使用される場合、一実施形態では、改変が、発現レベルの約10％の変化、好ましくは約25％の変化、より好ましくは約40％の変化、最も好ましくは発現レベルの約50％以上（例えば、60％以上、70％以上、80％以上、90％以上）の変化を含む。一定の実施形態では、改変が、発現レベルの10％以下（10％を含む）の変化、好ましくは25％以下（25％を含む）の変化、より好ましくは40％以下（40％を含む）の変化、最も好ましくは発現レベルの50％以下（50％を含む）またはそれより大きい変化を含む。他の実施形態では、改変が、発現レベルの9％～11％（9％および11％を含む）の変化、好ましくは10％～25％（10％および25％を含む）の変化、より好ましくは25％～40％（25％および40％を含む）の変化、最も好ましくは発現レベルの40％～50％（40％～50％を含む）または50％を超える（50％を含む）変化を含む。他の一定の実施形態では、改変が、発現レベルの9％～11％（9％および11％を含む）の変化、好ましくは22％～28％（22％および28％を含む）の変化、より好ましくは35％～45％（35％および45％を含む）の変化、最も好ましくは発現レベルの45％～55％（45％～55％を含む）または55％以上の変化を含む。

【０４２０】

「断片」とは、ポリペプチドまたは核酸分子の一部を意味する。この部分は、好ましくは基準核酸分子またはポリペプチドの全長の少なくとも約10％、約20％、約30％、約40％、約50％、約60％、約70％、約80％または約90％を含有する。一定の実施形態では、この部分が、好ましくは、基準核酸分子またはポリペプチドの全長の少なくとも9％～11％（9％および11％を含む）、18％～22％（18％および22％を含む）、27％～33％（27％および33％を含む）、36％～44％（36％および44％を含む）、45％～55％（45％および55％を含む）、54％～66％（54％および66％を含む）、63％～77％（63％および77％を含む）、72％～88％（72％および88％を含む）または81％～99％（81％および99％を含む）を含有する。断片は、約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約200、約300、約400、約500、約600、約700、約800、約900または約1000個のヌクレオチドまたはアミノ酸を含有し得る。一定の実施形態では、断片が、9～11、約18～22、27～33、36～44、45～55、54～66、63～77、

72～88、81～99、90～110、180～220、270～330、360～440、450～550、540～660、630～770、720～880、810～990または900～1100個のヌクレオチドまたはアミノ酸を含有し得る（それぞれについて、言及される限界を含む、例えば、「9～11」は9および11を含むことを意味する）。

【０４２１】

筋増殖性疾患としても知られる「造血過剰増殖性疾患」には、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、血小板増加症、原発性骨髄線維症などが含まれる。

【０４２２】

「過剰増殖性疾患」には、それだけに限らないが、例えば：乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を与える他の過形成、良性過剰増殖性疾患、造血性過剰増殖性疾患（真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、原発性骨髄線維症）、前立腺肥大症（BPH）、がん（特に転移性または悪性腫瘍、より具体的には固形腫瘍および血液腫瘍）が含まれる。

【０４２３】

「良性過剰増殖性疾患」には、例えば、子宮内膜症、平滑筋腫および前立腺肥大症が含まれる。

【０４２４】

「マーカー」または「バイオマーカー」とは、疾患または疾患に関連する発現レベルまたは活性の変化（例えば、タンパク質またはmRNAレベルで）を有する任意のタンパク質またはポリヌクレオチドを意味する。特定の実施形態では、本発明のマーカーが、PDE3A／PBE3BもしくはSLFN12もしくはCREB3L1ポリペプチドまたはポリヌクレオチドである。

【０４２５】

「モジュレーター」とは、ポリペプチドに結合し、そのポリペプチドの生物学的機能または活性を変化させる任意の作用物質を意味する。モジュレーターは、限定されないが、ポリペプチドの生物学的機能または活性を低下または排除する薬剤（例えば、「阻害剤」）を含む。例えば、モジュレーターはポリペプチドの触媒活性を阻害し得る。モジュレーターは、限定されないが、ポリペプチドと別の薬剤の結合を増加または減少させる薬剤を含む。例えば、モジュレーターは、ポリペプチドと別のポリペプチドの結合を促進することができる。いくつかの実施形態では、PDE3A／PDE3Bポリペプチドのモジュレーターが式（I）の化合物である。

【０４２６】

「固形腫瘍」は、例えば、乳がん、脳がん、消化管がん、目のがん、頭頸部がん、肝がん、副甲状腺がん、生殖器がん、気道がん、皮膚がん、甲状腺がん、尿路がんおよびこれらの遠隔転移である。これらの疾患にはリンパ腫、肉腫および白血病も含まれる。

【０４２７】

乳がんの例には、それだけに限らないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、および非浸潤性小葉癌が含まれる。

【０４２８】

「脳がん」の例には、それだけに限らないが、脳幹および視床下部（hypophtalmic）膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が含まれる。

【０４２９】

「消化管」の腫瘍には、それだけに限らないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺がんが含まれる。

【０４３０】

「目のがん」には、それだけに限らないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれる。

【０４３１】

「頭頸部がん」には、それだけに限らないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭がん、および口腔がんおよび扁平細胞が含まれる。

【０４３２】

「肝がん」の例には、それだけに限らないが、肝細胞癌（線維層板型の変形を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および混合肝細胞性胆管癌が含まれる。

【０４３３】

「気道」のがんの例には、それだけに限らないが、小細胞および非小細胞肺がん、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれる。

【０４３４】

「生殖器」には、女性および男性の生殖器が含まれる。

【０４３５】

「女性生殖器の腫瘍」には、それだけに限らないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰がん、ならびに子宮の肉腫が含まれる。「男性生殖器の腫瘍」には、それだけに限らないが、前立腺および精巣がんが含まれる。

【０４３６】

「皮膚がん」には、それだけに限らないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫（黒色腫）、メルケル細胞皮膚がんおよび非黒色腫皮膚がんが含まれる。

【０４３７】

「尿路の腫瘍」には、それだけに限らないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎臓がんが含まれる。

【０４３８】

「リンパ腫」には、それだけに限らないが、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫が含まれる。

【０４３９】

「肉腫」には、それだけに限らないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉種が含まれる。

【０４４０】

「白血病」には、それだけに限らないが、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞白血病が含まれる。

【０４４１】

「対象」とは、それだけに限らないが、ヒトまたはヒト以外の哺乳動物、例えばウシ、ウマ、イヌ、ヒツジまたはネコを含む哺乳動物を意味する。

【０４４２】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」などの用語は、それに関連する疾患および／または症状を減少させるまたは改善することを指す。除外されないが、疾患または状態を治療することは、それに関連する疾患、状態または症状が完全に排除されることを必要としないことが認識されるだろう。

【０４４３】

本明細書で提供される任意の組成物または方法は、本明細書で提供される他の組成物および方法のいずれかの1つまたは複数と組み合わせることができる。

【０４４４】

本文書の全体にわたって述べられている「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、癌などの疾患または疾患の状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。これらの疾患はヒトにおいてよく特徴付けられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【０４４５】

本発明の化合物は、特に、過剰増殖性疾患、さらに特に、例えばがん疾患、例えば血液がん疾患ならびに腫瘍増殖および転移の治療および予防、特に腫瘍の前治療の有無にかかわらず全ての適応症および病期の固形腫瘍および血液がん疾患に使用することができる。

【０４４６】

一般に、本発明の化合物または医薬組成物と組み合わせた化学療法剤および／または抗

がん剤の使用は、
1．いずれかの薬剤単独の投与と比べて、腫瘍の成長を減少させるのに優れた効果をもたらすまたは腫瘍を排除さえする、
2．より少量の投与される化学療法剤の投与をもたらす、
3．単独薬剤の化学療法および特定の他の併用療法で観察されるよりも有害な薬理学的合併症が少なく、患者の耐容性が良好である化学療法治療を提供する、
4．哺乳動物、特にヒトにおいて広範囲の異なるがん型の治療を提供する、
5．治療されている患者間の高い奏功率を提供する、
6．標準的化学療法治療と比べて、治療されている患者間で長い生存期間を提供する、
7．より長い腫瘍進行の時間をもたらす、および／または
8．他のがん薬剤組み合わせが拮抗効果をもたらす既知の例と比べて、単独で使用される薬剤の結果と少なくとも同じくらい良い効能および耐容性結果をもたらす
のに役立つ。

【０４４７】

別の態様では、細胞はインビトロである。別の実施形態では、細胞はインビボである。

【０４４８】

場合により、抗新生物治療薬（例えば、一般式（I）の化合物）を、他の標準的な抗新生物療法または従来の化学療法剤、例えばアルキル化剤と組み合わせて投与することができ；このような方法は、当業者に知られており、E．W．MartinによってRemington’s Pharmaceutical Sciencesに記載されている。所望であれば、本発明の薬剤は、それだけに限らないが、新生物（例えば、黒色腫、肺腺癌または子宮頸がん）を治療するための外科手術、放射線療法または化学療法を含む任意の従来の抗腫瘍療法と組み合わせて投与される。

【０４４９】

本発明はまた、過剰増殖性疾患、さらに特に血液がん疾患および固形腫瘍を含むがん疾患を治療する方法のための式（I）の化合物を提供する。

【０４５０】

一実施形態では、本発明は、腫瘍が上に示されるリストから選択される、さらに特に、腫瘍が：肛門腫瘍、脳腫瘍、乳房腫瘍、骨腫瘍、中枢および末梢神経系腫瘍、結腸腫瘍、目腫瘍、腎臓腫瘍、内分泌腺（例えば、甲状腺および副腎皮質）腫瘍、子宮内膜腫瘍、食道腫瘍、消化管（消化管間質腫瘍を含む）腫瘍、生殖細胞腫瘍、頭頸部腫瘍、腎臓腫瘍、肝臓腫瘍、喉頭および下咽頭腫瘍、肺腫瘍、中皮腫、膵臓腫瘍、前立腺腫瘍、直腸腫瘍、生殖器（例えば、子宮頸部、卵巣、前立腺）腫瘍、気道腫瘍、小腸腫瘍、皮膚腫瘍、軟部組織腫瘍、胃腫瘍、精巣腫瘍、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍、尿管腫瘍、泌尿生殖器腫瘍、膣および外陰部腫瘍、ならびに結合組織腫瘍、ならびにこれらの腫瘍の転移である上記の治療方法を提供する。悪性新生物には、網膜芽細胞腫およびウィルムス腫瘍によって例示される遺伝性がんが含まれる。

【０４５１】

別の実施形態では、本発明は、がんを治療する方法またはがん疾患を治療するための化合物式（I）の使用であって、がん疾患が、脳がん、例えば神経膠腫、より具体的には星状細胞腫または膠芽腫；乳がん、より具体的には乳管癌、腺癌；子宮頸がん；白血病、例えば急性骨髄性白血病（AML）；肺がん、より具体的には非小細胞肺がん（NSCLC）または小細胞肺がん（SCLC）；皮膚がん、より具体的には黒色腫；食道がん、より具体的には扁平上皮癌；卵巣がん、より具体的には奇形癌腫、腺癌；膵臓がんおよび前立腺がんから選択される方法または使用を提供する。

【０４５２】

別の実施形態では、本発明は、がんを治療する方法またはがん疾患を治療するための化合物式（I）の使用であって、がん疾患が、神経膠腫、より具体的には星細胞腫または膠芽腫；乳管癌、乳腺癌；子宮頸がん；急性骨髄性白血病（AML）；非小細胞肺がん（NSCLC）、小細胞肺がん（SCLC）、黒色腫、扁平上皮癌、卵巣奇形癌腫、卵巣腺癌、膵臓がんお

よび前立腺がんから選択される方法または使用を提供する。
【０４５３】
一実施形態では、本発明は、がんを治療する方法またはがん疾患を治療するための化合物式（I）の使用であって、がん疾患が、黒色腫、AML、子宮頸がんおよび卵巣がん、さらに特に卵巣奇形癌腫から選択される方法または使用を提供する。
【０４５４】
一実施形態では、本発明は、がんを治療する方法またはがん疾患を治療するための化合物式（I）の使用であって、がん疾患が、黒色腫および子宮頸がんから選択される方法または使用を提供する。
【０４５５】
一実施形態では、本発明は、がんを治療する方法またはがん疾患を治療するための化合物式（I）の使用であって、がん疾患が黒色腫である方法または使用を提供する。
【０４５６】
これらの疾患はヒトにおいてよく特徴付けられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。
【０４５７】
本文で使用される「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、例えばがんなどの疾患または障害の状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。
【０４５８】
本発明の化合物は、特に過剰増殖性疾患、より具体的にはがん疾患の治療および予防（prevention）、すなわち予防（prophylaxis）に使用することができる。
【０４５９】
さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患の治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を提供する。
【０４６０】
本発明による化合物の医薬活性は、ホスホジエステラーゼ3A／B（PDE3A／B）の調節によるそれらの活性によって説明することができる。
【０４６１】
よって、本発明のさらなる態様は、式（I）の化合物またはその医薬組成物を、PDE3A／PDE3Bモジュレーターによる治療に感受性のがん疾患に罹患している患者に投与するステップを含む治療方法である。
【０４６２】
本発明の別の態様は、
－患者からがん細胞を得るステップ、
－PDE3Aの同時発現を検出するおよび／または
－PDE3Bの同時発現を検出するステップ
－ならびにSchlafen 12（SLFN12）および／またはSLFN12L mRNA、ポリヌクレオチドもしくはポリペプチドの同時発現
－および／またはがん細胞におけるCREB3L1 mRNA、ポリヌクレオチドもしくはポリペプチドの発現の減少の欠如を検出するステップ
－収集されたデータが、がん細胞が式（I）の化合物による治療に感受性あることを示すかどうかの全体的な結果を要約するステップ
－ならびに式（I）の化合物を患者に投与するステップ
を含む。
【０４６３】
さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患、特にがん疾患を治療または予防にするための、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体

、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【０４６４】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患、特にがん疾患の予防または治療に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を提供する。

【０４６５】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患、特にがん疾患を治療または予防する方法における、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【０４６６】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患、特にがん疾患を予防または治療するための医薬組成物、好ましくは医薬品を調製するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【０４６７】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性疾患、特にがん疾患を治療または予防する方法であって、有効量の上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を、それを必要する患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【０４６８】

医薬組成物

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、塩、特に薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物と、1種または複数の賦形剤、特に1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、特に医薬品を提供する。適当な剤形のこのような医薬組成物を調製するための従来手順を利用することができる。

【０４６９】

本発明はさらに、本発明による少なくとも1種の化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、特に医薬品、および上述の目的のためのその使用を提供する。

【０４７０】

本発明による化合物が全身および／または局所活性を有することが可能である。この目的のために、これらを適当な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、膣、真皮、経皮、結膜、耳経路を介して、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【０４７１】

これらの投与経路のために、本発明による化合物を適切な投与形態で投与することが可能である。

【０４７２】

経口投与のために、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速におよび／または改変された様式で送達する当分野で公知の剤形、例えば錠剤（非コーティングまたは例えば、遅延溶解するもしくは可溶性である腸溶性もしくは制御放出コーティングによるコーティング錠）、経口崩壊錠、フィルム／ウエハー、フィルム／凍結乾燥物、カプセル剤（例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、粉末、乳剤、懸濁液、エアロゾール剤または溶液に製剤化することが可能である。本発明による化合物を結晶形態および／または非晶形態および／または溶解形態で剤形に組み込むことが可能で

ある。

【０４７３】

非経口投与は、吸収ステップを回避して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内もしくは腰椎内）、または吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮もしくは腹腔内）達成することができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物または無菌粉末の形態の注射および点滴用製剤である。

【０４７４】

他の投与経路に適した例には、吸入のための医薬形態［とりわけ、粉末吸入器、ネブライザー］、点鼻薬、点鼻液または鼻腔スプレー；舌、舌下または頬側投与のための錠剤／フィルム／ウエハー／カプセル剤；坐剤；点眼薬、眼軟膏、眼浴、眼球インサート、点耳剤、耳スプレー、耳散剤、耳リンス、耳タンポン；膣カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、乳剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、粉剤、インプラントまたはステントがある。

【０４７５】

本発明による化合物を、言及される投与形態に組み込むことができる。これは、薬学的に適切な賦形剤と混合することによって、それ自体は既知の様式で行うことができる。薬学的に適した賦形剤には、特に、以下が含まれる

・充填剤および担体（例えば、セルロース、微結晶セルロース（例えばAvicel（登録商標）など）、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えばDi－Cafos（登録商標）など））、

・軟膏基剤（例えば、ワセリン、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール）、

・坐剤用基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、硬質脂肪）、

・溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、

・界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えばLanette（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばSpan（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えばTween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えばCremophor（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えばPluronic（登録商標）など）、

・緩衝剤、酸および塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、

・等張剤（例えば、グルコース、塩化ナトリウム）、

・吸着剤（例えば、高分散性シリカ）、

・粘度増強剤、ゲル形成剤、増粘剤および／またはバインダー（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース－ナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えばCarbopol（登録商標）など）、アルギン酸塩、ゼラチン）、

・崩壊剤（例えば、修飾デンプン、カルボキシメチルセルロース－ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えばExplotab（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム（例えばAcDiSol（登録商標）など））、

・流動調節剤、潤滑剤、滑剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散性シリカ（例えばAerosil（登録商標）など））、

・コーティング材料（例えば、糖、シェラック）およびフィルム形成剤、または急速にもしくは修飾された様式で溶解する分散膜（例えば、ポリビニルピロリドン（例えばKollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリアクリレート、ポリメ

タクリレート（例えばEudragit（登録商標）など））、
・カプセル材料（例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、
・合成ポリマー（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えばEudragit（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えばKollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールならびにこれらのコポリマーおよびブロックコポリマー）、
・可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、
・浸透促進剤、
・安定剤（例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル）、
・保存剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、
・着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄、二酸化チタン）、
・香味料、甘味料、香味および／または臭気マスキング剤。

【０４７６】

本発明はさらに、少なくとも1種の本発明による化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【０４７７】

組み合わせ

別の態様によると、本発明は、特に過剰増殖性疾患、がん疾患を治療および／または予防するための、少なくとも1種の本発明の一般式（I）の化合物と、少なくとも1種または複数のさらなる有効成分とを含む医薬組み合わせ、特に医薬品を提供する。

【０４７８】

特に、本発明は、
・1種または複数の第1の有効成分、特に上に定義される一般式（I）の化合物、および
・1種または複数のさらなる有効成分、特に過剰増殖性疾患、がん疾患
を含む医薬組み合わせを提供する。

【０４７９】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、組み合わせが固定した組み合わせ、固定していない組み合わせまたはパーツキット（kit－of－parts）であることが可能である。

【０４８０】

本発明における「固定した組み合わせ」は、当業者に知られているように使用され、例えば、第1の有効成分、例えば1種または複数の本発明の一般式（I）の化合物およびさらなる有効成分が1つの単位投与量または単一実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定した組み合わせ」の1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が同時投与用の混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物である。「固定した組み合わせ」の別の例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が混和していないが一単位中に存在する医薬組み合わせである。

【０４８１】

本発明における固定していない組み合わせまたは「パーツキット」は、当業者に知られているように使用され、第1の有効成分およびさらなる有効成分が2つ以上の単位中に存在する組み合わせとして定義される。固定していない組み合わせまたはパーツキットの1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定していない組み合わせまたはパーツキットの成分を、別々に、順次、同時に、同時発生的にまたは時差的交互的に（chronologically staggered）投与することが可能である。

【０４８２】

本発明の化合物は、唯一の医薬剤として、または組み合わせが許容できない有害効果を

もたらさない1種または複数の他の医薬有効成分との組み合わせで投与することができる。本発明はまた、このような医薬組み合わせを提供する。例えば、本発明の化合物は、以下を含むがこれらに限定されない既知の抗がん剤と組み合わせることができる：

131I－chTNT、アバレリクス、アベマシクリブ、アビラテロン、アカラブルチニブ、アクラルビシン、アダリムマブ、ado－トラスツズマブ・エムタンシン、アファチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオールチオン、アネツマブ・ラブタンシン、アンギオテンシンII、アンチトロンビンIII、アパルタミド、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロロイセル、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビサントレン、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブセレリン、ブレンツキシマブベドチン、ブリガチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カプロマブ、カルバマゼピン、カルボプラチン、カルボコン、カーフィルゾミブ、カルモフール、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドフォビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コビメチニブ、コパンリシブ、クリサンタスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチド、デスロレリン、ジアンヒドロガラクチトール、デクスラゾキサン、塩化ジブロスピジウム、ジアンヒドロガラクチトール、ジクロフェナク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン＋エストロン、ドロナビノール、デュルバルマブ、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリプチニウム、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エナシデニブ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルビシン、エピチオスタノール、エポエチンα、エポエチンβ、エポエチンζ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメプラゾール、エストラジオール、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォリン酸、フォルメスタン、ホスアプレピタント、フォテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム、GM－CSF、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I－125種、ランソプラゾール、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲノールメブテート、イノツズマブオゾガマイシン、インターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンγ、イオビトリドール、イオベングアン（123I）、イオメプロール、イピリムマブ、イリノテカン、イトラコナゾール、イキサベピロン、イキサゾミブ、ランレオチド、ランソプラゾール、ラパチニブ、ラソコリン、レナリドミド、レンバチニブ、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミソール、レボノルゲストレル、レボチロキシンナトリウム、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、ルテチウムLu 177ドータテート、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルプレドニソロン、メチルテストステロ

ン、メチロシン、ミドスタウリン、ミファムルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モピダモール、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、Mvasi、ナビロン、ナビキシモルス、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネシツムマブ、ネダプラチン、ネララビン、ネラチニブ、ネリドロン酸、ネツピタント／パロノセトロン、ニボルマブペンテトレオチド、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツズマブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニラパリブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オファツムマブ、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメプラゾール、オンダンセトロン、オプレルベキン、オルゴテイン、オリロチモド、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガミシン、p53遺伝子治療、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パラジウム103種、パロノセトロン、パミドロン酸、パニツムマブ、パノビノスタット、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、PEG－エポエチンβ（メトキシPEG－エポエチンβ）、ペンブロリズマブ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンα－2b、ペンブロリズマブ、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニル、ピロカルピン、ピラルビシン、ピキサントロン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン＋ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカリドK、ポマリドミド、ポナチニブ、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プレドニソン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リボシクリブ、リセドロン酸、レニウム186エチドロン酸塩、リツキシマブ、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ルカパリブ、サマリウム（153Sm）レキシドロナム、サルグラモスチム、サリルマブ、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソニデギブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タリモジーン・ラハーパレプベック、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム（99mTc）ノフェツモマブメルペンタン、99mTc－HYNIC－［Tyr3］－オクトレオチド、テガフール、テガフール＋ギメラシル＋オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、サイロトロピンアルファ、チオグアニン、チサゲンレクロイセル、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブ・エムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン＋チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロホスファミド、トロンボポエチン、トリプトファン、ウベニメクス、バラチニブ、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム－90ガラス微粒子、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルビシン。

【０４８３】

哺乳動物において上で識別された状態の治療を決定するための標準的毒性試験および標準的薬理学的アッセイ、ならびにこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の有効成分または医薬品の結果との比較による、過剰増殖性疾患、より具体的にはがん疾患の治療に有用な化合物を評価するために知られている標準的実験室技術に基づいて、本発明の化合物の有効投与量を各所望の適応症を治療するために容易に決定することができる。これらのうちのある状態の治療で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定の化合物および投与量単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢および性別

、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項により広く変化し得る。

【０４８４】

投与されるべき有効成分の総量は、一般的に、1日当たり約0．001mg／kg～約500mg／kg体重、特に1日当たり約0．001mg／kg～約200mg／kg体重、さらに特に1日当たり約0．01mg／kg～約50mg／kg体重に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回／日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となることが可能である。単位投与量が約0．5mg～約1500mgの有効成分を含むことが可能であり、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日投与量は、好ましくは0．01～200mg／kg総体重となる。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0．01～200mg／kg総体重となる。平均1日膣投与レジメンは、好ましくは0．01～200mg／kg総体重となる。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1～4回、0．1～200mg投与される。経皮濃度は、好ましくは0．01～200mg／kgの1日量を維持するのに必要とされるものとなる。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0．01～100mg／kg総体重となる。経口投与の場合、投与スケジュールは1日1回または2回または3回となり、一般的な投与について上記で言及した用量範囲が可能である。

【０４８５】

当然、各患者のための具体的な初期および継続投与レジメンは、主治診断医により決定される状態の性質および重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬剤の排泄率、薬剤の組み合わせなどによって変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認され得る。

【０４８６】

実施例

実験節

NMRピーク形態はスペクトルに現れる通りに言及し、考えられる高次効果は考慮しなかった。

【０４８７】

選択された化合物の^{1}H－NMRデータを^{1}H－NMRピークリストの形態で列挙する。その中では、各シグナルピークについて、δ値（ppm）を与え、引き続いて、シグナル強度を丸括弧中に報告する。異なるピークのδ値－シグナル強度のペアはカンマで分離する。そのため、ピークリストを、一般的な形態：δ_1（強度$_1$）、δ_2（強度$_2$）、．．．．、δ_i（強度$_i$）、．．．．、δ_n（強度$_n$）で記載する。

【０４８８】

鋭いシグナルの強度は、印刷されたNMRスペクトルのシグナルの高さ（cm）に相関する。他のシグナルと比べると、このデータはシグナル強度の実際の比に相関し得る。ブロードなシグナルの場合、2つ以上のピーク、またはスペクトルに示される最も強いシグナルと比べたその相対強度と合わせたシグナルの中心を示す。^{1}H－NMRピークリストは古典的な^{1}H－NMR読み取りと同様であるので、通常は、古典的なNMR解釈で列挙される全てのピークを含む。さらに、古典的な^{1}H－NMRプリントアウトと同様に、ピークリストは溶媒シグナル、特定の標的化合物の立体異性体に由来するシグナル、不純物のピーク、^{13}Cサテライトピークおよび／またはスピニングサイドバンドを示すことができる。立体異性体のピークおよび／または不純物のピークは、典型的には標的化合物（例えば、90％超の純度を有する）と比べて低い強度で示される。このような立体異性体および／または不純物は特定の製造方法に典型的であり得るので、これらのピークが「副産物指紋」に基づいて製造方法の再現を確認するのに役立ち得る。既知の方法（MestReC、ACDシミュレーションまたは経験的に評価した期待値の使用）によって標的化合物のピークを計算する専門家は、場合によりさらなる強度フィルタを用いて、必要とされる標的化合物のピークを単離することができる。このような操作は古典的な^{1}H－NMR解釈でのピークピッキング

と同様であるだろう。ピークリストの形態のNMRデータの報告の詳細な説明は、「特許出願中のNMRピークリストデータの引用」（http：／／www．researchdisclosure．com／searching－disclosures、研究の開示データベース番号605005、2014、2014年8月1日参照）中に見出すことができる。研究の開示データベース番号605005に記載されるピークピッキング手順で、パラメータ「MinimumHeight」は1％～4％の間で調整することができる。しかしながら、測定化合物の化学構造に応じておよび／または濃度に応じて、パラメータ「MinimumHeight」を1％未満に設定することが合理的となる場合もある。

【０４８９】

化学名は、ACD／LabsのACD／Nameソフトウェアを使用して作成した。いくつかの場合、商業的に入手可能な試薬の一般的に受け入れられている名称をACD／Name作成名の代わりに使用した。

【０４９０】

以下の表1は、本文中で説明しない限り、この段落および実施例節で使用される略語を列挙する。他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

【０４９１】

【表１Ａ】

表1：略語

[α]	比旋光度値
EtOH	エタノール
THF	テトラヒドロフラン
DAD	ダイオードアレイ検出器
δ	NMRシフト（ppm）
d	二重項（NMRカップリングパターン）
DMSO	ジメチルスルホキシド
M	モルまたは分子質量
ESI	エレクトロスプレーイオン化（MS）
LiHMDS	リチウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン-2-イド
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
m	多重項（NMRカップリングパターン）
MS	質量分析
MHz	メガヘルツ
NMR	核磁気共鳴
q	四重項（NMRカップリングパターン）
R_t, Rt	保持時間
RT	室温
s	一重項（NMRカップリングパターン）
t	三重項（NMRカップリングパターン）
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UV	紫外線
WL	波長
DIPEA	N，N－ジイソプロピルエチルアミン
UPLC-MS	超高速液体クロマトグラフィー質量分析
pH	水素イオン指数
MTBE	メチルtert－ブチルエーテル
EtOAc, EA	酢酸エチル
MeCN, ACN	アセトニトリル
Et	エチル
Me	メチル
Pr	プロピル
AMC	自動化医薬品化学
DMF	ジメチルホルムアミド
MeOH	メタノール
HOAc	酢酸
PE	石油エーテル
DCM	ジクロロメタン
J	カップリング定数（NMRスペクトル）
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NaOEt	ナトリウムエトキシド
HCl	塩酸、塩化水素
aq	水性

【表１Ｂ】

Pd/C	パラジウム炭素
IPA	イソプロピルアルコール
v:v	体積比

【０４９２】

本出願に記載される本発明の種々の態様を以下の実施例によって示すが、これらは本発明を限定することを何ら意図していない。

【０４９３】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を説明するのに役立つが、本発明は示される例に限定されない。

【０４９４】

実験節－一般的部分

その合成が実験部に記載されていない全ての試薬は、商業的に入手可能である、または既知の化合物である、または当業者によって既知の方法により既知の化合物から形成され得る。

【０４９５】

本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。いくつかの場合、精製は必要でない場合もある。いくつかの場合、結晶化によって化合物を精製することができる。いくつかの場合、適当な溶媒を用いて不純物を撹拌することができる。いくつかの場合、例えば、予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、Biotage SNAPカートリッジKP－Sil（登録商標）またはKP－NH（登録商標）をBiotage自動精製装置システム（SP4（登録商標）またはIsolera Four（登録商標））および溶離液（例えばヘキサン／酢酸エチルまたはDCM／メタノールの勾配など）と組み合わせて使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。いくつかの場合、例えば、ダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えるWaters自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る例えば水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取HPLCによって化合物を精製することができる。

【０４９６】

いくつかの場合、上記の精製方法は、塩の形態で十分に塩基性または酸性官能基を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、例えば、トリフルオロ酢酸塩もしくはギ酸塩、または十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えば、アンモニウム塩を提供することができる。この種の塩を、当業者に知られている種々の方法によって、それぞれその遊離塩基もしくは遊離酸型に変換することができるし、後の生物学的アッセイに塩として使用することもできる。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の具体的な形態（例えば、塩、遊離塩基など）は必ずしも具体的な生物学的活性を定量化するために化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解すべきである。

【０４９７】

UPLC－MS標準的手順

分析UPLC－MSを下記のように行った。質量（m／z）は、ネガティブモードを示さない限り（ESI－）、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化から報告する。大部分で、方法1を使用する。そうでない場合は指示する。

【０４９８】

実験節－一般的手順

分析LC－MS法：

方法1：

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1．7μm、50x2．1mm；溶離液A：水＋0．1体積％ギ酸（99％）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1．6分1～99％B、1．6～2．0分99％B；流量0．8ml／分；温度：60℃；DADスキャン：210～400nm。

【０４９９】

方法2：

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1．7μm、50x2．1mm；溶離液A：水＋0．2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1．6分1～99%B、1．6～2．0分99%B；流量0．8mL／分；温度：60℃；DADスキャン：210～400nm。

【０５００】

方法3：

機器：SHIMADZU LCMS－UFLC 20－AD－LCMS 2020 MS検出器；カラム：Waters Atlantis dC18 3μm、2．1×100mm；溶離液A：水＋0．1%ギ酸（v／v）、溶離液B：アセトニトリル＋0．1%ギ酸（v／v）；勾配：0～5．00分5～100%B 5．00～5．40分100%B；流量：0．6mL／分；温度：40°C；PDAスキャン：210～420nm。

【０５０１】

方法4：

機器Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Phenomenex Kinetix－XB C18 1．7μm、2．1×100mm；溶離液A：水＋0．1%ギ酸（v／v）、溶離液B：アセトニトリル＋0．1%ギ酸（v／v）；勾配：0～5．30分5～100%B、5．30～5．80分100%B；流量：0．6mL／分；温度：40°C；PDAスキャン：200～400nm。

【０５０２】

方法5：

一定の0．1%ギ酸を含む2．5分にわたり水中0～100%CH_3CNの勾配を用いるWaters Symmetry C18カラム（3．5μm、4．6X100mm）を用いて、Waters 2795分離モジュールおよび3100質量検出器で、タンデム液体クロマトグラフィー／質量分析（LC／MS）を行った。

【０５０３】

分取LC－MS法：

特に断りのない限り、化合物を質量トリガー分取HPLC（Waters自動精製システム；カラム：Waters XBridge C18 5μ100x30mm；DADスキャン：210～400nm、流量：150mL／分）またはUVトリガー分取HPLC（ポンプ：Labomatic HD－5000またはHD－3000、ヘッドHDK 280、低圧勾配モジュールND－B1000、手動注入バルブ：Rheodyne 3725i038；検出器：Knauer Azura UVD 2．15；コレクター：Labomatic Labocol Vario－4000；カラム：Chromatorex RP C－18 10μm、125x30mm、流量：70mL／分）を使用して精製した。

酸性条件：溶離液A：水＋0．1体積%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル＋0．1体積%ギ酸；

塩基性条件：溶離液A：水＋0．2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル；

【０５０４】

実験節－一般的手順

一般的な詳細

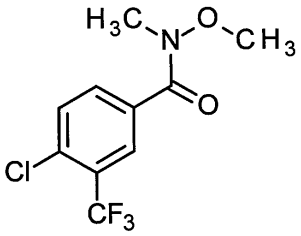
全ての反応を窒素（N_2）雰囲気下で行った。全ての試薬および溶媒は、商業的供給業者から購入し、受け取ったまま使用した。核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Bruker（300または400MHz ^1H、75または101MHz ^{13}C）分光計で記録した。プロトンおよび炭素化学シフトは、NMR溶媒を基準とするppm（δ）で報告する。データを以下の通り報告する：化学シフト、多重度（br＝ブロード、s＝一重項、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、m＝多重項；1つまたは複数のカップリング定数（Hz））。フラッシュクロマトグラフィーは、Teledyne Isco Combiflash RfまたはBiotage Isoleraで40～60μmのシリカゲル（60Åメッシュ）を用いて行った。分析用薄層クロマトグラフィー（TLC）は、EM Reagent 0．25mmシリカゲル60－Fプレートで行った。

実験節－中間体

中間体1

4－クロロ－N－メトキシ－N－メチル－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド

【化３５】



DCM100ml中4－クロロ－3－トリフルオロメチル安息香酸（CAS 1737－36－6）15g（66．7mmol）の混合物を氷浴で冷却した後、塩化オキサリル6．73mL（80mmol）およびDMF一滴を添加した。反応物を一晩撹拌し、室温に加温した後、濃縮し、$CHCl_3$を添加し、引き続いて濃縮（2回）して塩化オキサリルを除去した。粗生成物をCH_2Cl_2 100mLに溶解した。別のフラスコで、N，O－ジメチルヒドロキシルアミンHCl（73．3mmol）7．14gを、CH_2Cl_2 100mLおよびEt_3N 37mL（266mmol）に添加した。15分間撹拌した後、混合物を濾過し、酸塩化物溶液に添加し、混合物を3日間撹拌した。次いで、反応混合物を分液漏斗に移し、CH_2Cl_2を水、次いで、$NaHCO_3$水溶液ですすいだ後、乾燥させ、濃縮して油にした。ヘキサン中0～20％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、標記化合物14．1gが油として得られた（79％）。

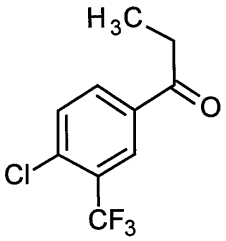
^1H NMR（300 MHz，$CDCl_3$）δ8．08（d，J＝2．0 Hz，1H），7．85（dd，J＝8．1，1．8 Hz，1H），7．56（d，J＝8．3 Hz，1H），3．55（s，3H），3．39（s，3H）．質量268（M＋1）＋。

【０５０５】

中間体2

1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン

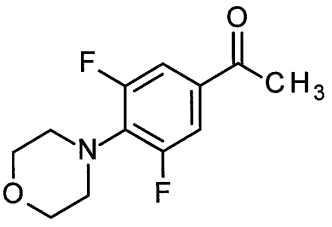
【化３６】



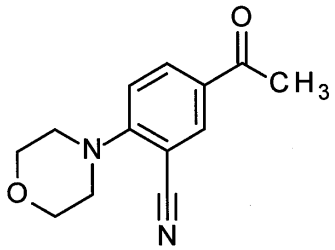
4－クロロ－N－メトキシ－N－メチル－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（14．1g、52．6mmol、中間体1）をTHF 200mLに溶解し、氷浴で冷却した後、3M EtMgBr溶液44mL（132mmol、エーテル）を滴加した。添加が完了したら、氷浴を取り外し、反応物を3時間撹拌した後、氷浴で冷却し、NH_4Cl溶液でクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、EtOAcおよび水を添加した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して黄褐色固体にした。ヘキサン中0～10％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、生成物10．1gが白色固体として得られた（81％）。

^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．29（d，J＝1．9 Hz，1H），8．08（dd，J＝8．3，1．9 Hz，1H），7．64（d，J＝8．3 Hz，1H），3．03（q，J＝7．2 Hz，2H），1．27（t，J＝7．2 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－62．87。

【０５０６】
中間体3
１－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］エタノン
【化３７】

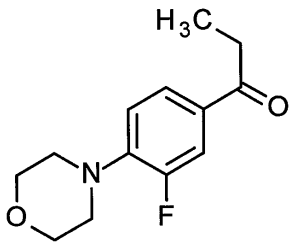


モルホリン（480μL、5．6mmol）および1－（3，4，5－トリフルオロフェニル）エタノン（440mg、2．53mmol、CAS220141－73－1）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（660μL、3．8mmol）中溶液を、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮すると、所望の標記化合物560mg（収率42％）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．06分；MS（ESIpos）：m／z＝242［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．491（4．95），2．496（10．90），2．500（16．00），2．505（11．73），2．509（5．31），2．597（0．55），3．224（1．82），3．230（1．81），3．236（2．59），3．244（1．94），3．247（2．03），3．328（4．68），3．681（3．37），3．693（3．40），3．705（3．03），7．584（2．54），7．587（1．37），7．589（1．06），7．609（1．43），7．612（2．54）。
【０５０７】
中間体4
5－アセチル－2－（モルホリン－4－イル）ベンゾニトリル
【化３８】

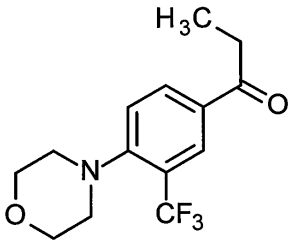


モルホリン（5．3 mL）および5－アセチル－2－フルオロベンゾニトリル（2．00g、12．3mmol CAS：288309－07－9）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（6．4mL）中溶液を、100°Cで一晩撹拌した。後処理のために、反応混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮すると、所望の標記化合物3．00g（定量的）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．90分；MS（ESIpos）：m／z＝231［M＋H］$^+$

【０５０８】
中間体5
1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）プロパン－1－オン
【化３９】



1Lの一つ口フラスコに、3，4－ジフルオロプロピオフェノン40g（235mmol、CAS 23384－72－7）、CH_3CN 400mL、モルホリン250mL（2．86mol）およびDIPEA 50mL（360mmol）を添加し、溶液を100°Cで一晩加熱した。翌日、反応物を冷却し、濃縮した。混合物をCH_2Cl_2に溶解し、水、次いで食塩水で数回すすぎ、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。粗生成物のほとんどを熱ヘキサン約1Lに溶解し、一晩冷却した。濾過すると、より多くの結晶が母液に現れた。母液を濃縮し、ヘキサンから再結晶させた。乾燥白色固体合計52．5gが得られた（94%）。
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．72（dd，J＝8．4，1．9 Hz，1H），7．66（dd，J＝14．0，2．0 Hz，1H），6．93（t，J＝8．5 Hz，1H），3．94－3．85（m，4H），3．26－3．17（m，4H），2．94（q，J＝7．3 Hz，2H），1．23（t，J＝7．3 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－121．48． MS：238 $[M+H]^+$
【０５０９】
中間体6
1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン
【化４０】



1－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン10g（45mmol、CAS 239107－27－8）、モルホリン40mL（450mmol）およびDIPEA 16mL（90mmol）の溶液を、還流温度で一晩加熱した。翌日、さらにモルホリン20mLおよびDIPEA 10mLを添加し、数時間加熱を続けた後、冷却および濃縮した。水を粗反応混合物に添加し、次いで、これをCH_2Cl_2で数回すすぎ、合わせたCH_2Cl_2層を食塩水ですすぎ、乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中0～20%EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、生成物6．0gが白色固体として得られた（46%）。
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．25（s，1H），8．13（d，J＝8．4 Hz，1H），7．34（d，J＝8．4 Hz，1H），3．87（s，4H），3．05（s，4H），3．02－2．95

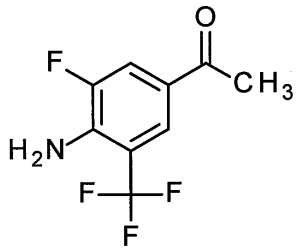
（m，2H），1．25（t，J＝7．2 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－60．02．MS：288（M＋1）＋。

【０５１０】

中間体7

1－［4－アミノ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化４１】



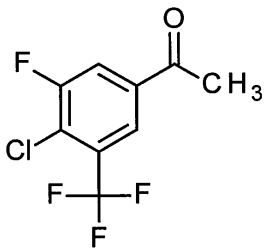
4－ブロモ－2－フルオロ－6－（トリフルオロメチル）ベンゼンアミン（21．60g、83．7mmol、CAS 875664－46－3）の1，4－ジオキサン250mL中溶液に、トリブチル（1－エトキシビニル）スタナン45．35g（125．6mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、4．84g（4．19mmol）を添加した。得られた混合物を120℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、塩酸溶液（1M）100mLを添加した。得られた混合物を室温でさらに4時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE／EA＝5：1）で精製すると、生成物16．00 g（69．8%）が黄色固体として得られた。MS（ESIpos）：m／z＝222（M＋H）＋。

【０５１１】

中間体8

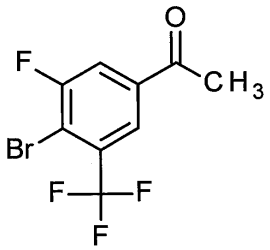
1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化４２】

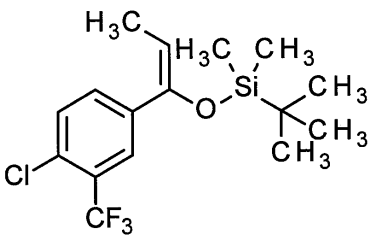


1－［4－アミノ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン（15．80g、71．4mmol、中間体7）のアセトニトリル200mL中溶液に、塩化銅（II）、12．49 g（92．9 mmol）、亜硝酸tert－ブチル、9．58 g（92．9 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応が完了したら、氷水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝1：20）で精製すると、生成物16．0 g（83．8%）が黄色油として得られた。
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝8．26（d，1H），8．07（s，1H），2．65（s，3H）
【０５１２】
中間体9
1－［4－ブロモ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン
【化４３】



1－（4－アミノ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノン、15．00 g（67．8 mmol、中間体7）、ブロモトリクロロメタン、26．90g（135．7mmol）および亜硝酸ナトリウム、23．40 g（339．1mmol）のジクロロメタン／水（v：v＝1：1）300mL中溶液に、HOAc、81．46 g（1．4 mol）を一度に添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE／EA＝10：1）で精製すると、生成物16．70g（86%）が黄色油として得られた。
^{1}H－NMR（300 MHz，$CDCl_3$）：δ［ppm］＝8．09－8．03（m，1H），7．86（dd，1H），2．64（s，3H）
【０５１３】
中間体10
（E）－tert－ブチル（（1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパ－1－エン－1－イル）オキシ）ジメチルシラン
【化４４】



1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン（10．1g、42．6mmol、中間体2）をTHF 80mLに溶解し、ドライアイス浴で冷却した後、1Nリチウムヘキサメチルジシラザン（THF中）42．6mL（42．6mmol）を添加した。1時間後、tert－ブチルジメチルシラン6．42g（42．6mmol）のTHF 10mL中溶液を滴加し、

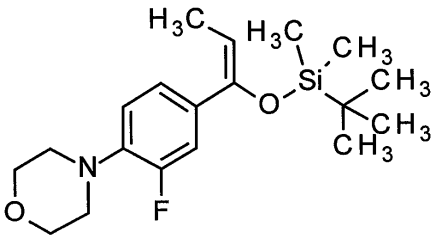
反応物を撹拌し、室温に加温した。3日後、反応混合物を濃縮し、ヘキサンを添加し、混合物を30分間撹拌した後、濾過し、濃縮した。Et_3Nで前処理したシリカゲルでのヘキサンを用いたクロマトグラフィーによって、生成物11．2ｇ（75％）が得られた。
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．80（d，J＝2．0 Hz，1H），7．55（dd，J＝8．4，2．0 Hz，1H），7．43（d，J＝8．4 Hz，1H），5．33（q，J＝6．9 Hz，1H），1．77（d，J＝6．9 Hz，3H），1．02（s，9H），0．00（s，6H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－62．68。

【０５１４】

中間体11

tert－ブチル－［（E）－1－（3－フルオロ－4－モルホリノ－フェニル）プロパ－1－エノキシ］－ジメチル－シラン

【化４５】



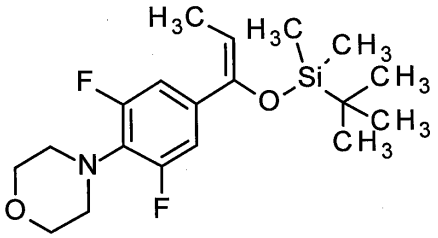
THF 10mLに溶解した1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）プロパン－1－オン（中間体5）749mg（3．16mmol）の溶液を－78℃のドライアイス浴で冷却し、これに、LiHMDSの1N THF溶液3．16mL（3．16mmol）を添加した。1時間冷却撹拌した後、THF 2mLに溶解したtert－ブチルジメチルシリルクロリド（tBDMSCl）476mg（3．16mmol）の溶液を添加し、溶液を室温に加温しながら一晩撹拌した。2日後、ヘキサン約50mLを添加し、混合物を、ヘキサン中のいくらかのEt_3Nで前処理したシリカゲルのショートプラグで濾過した。ヘキサンおよびヘキサン中5％EtOAcでの溶出によって、透明な油670mg（60％）を単離した。
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．19－7．09（m，2H），6．86（t，J＝8．6 Hz，1H），5．16（q，J＝6．7 Hz，1H），3．95－3．80（m，4H），3．17－3．05（m，4H），1．73（d，J＝6．8 Hz，3H），1．01（s，9H），0．00（s，6H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－123．51。

【０５１５】

中間体12

tert－ブチル－［（E）－1－（3，5－ジフルオロ－4－モルホリノ－フェニル）プロパ－1－エノキシ］－ジメチル－シラン

【化４６】



1－（3，5－ジフルオロ－4－モルホリノフェニル）プロパン－1－オン（中間体3）2．20g（8．61mmol）の溶液をTHF 20mLに溶解し、－78°Cの氷浴で冷却した。これに、1N（THF）LiHMDS溶液8．61mL（8．61mmol）を添加した。溶液を1時間冷却撹拌した後、THF 10mLに溶解したTBDMSCl 1．29g（8．61mmol）を添加し、氷浴を取り外し、撹拌を一晩続けた。翌日、ヘキサンを添加し、混合物を、ヘキサン中Et_3Nで前処理したシリカゲルのショートプラグで濾過した。ヘキサンおよびヘキサン中5%EtOAcでの溶出によって、生成物2．94gの（89%）を単離した。

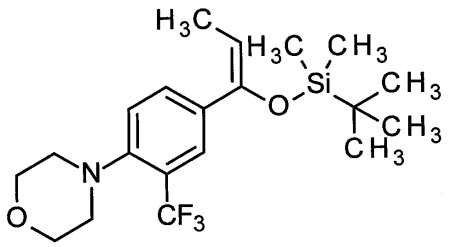
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ6．94（d，J＝10．4 Hz，2H），5．20（q，J＝6．8 Hz，1H），3．90－3．74（m，4H），3．22（s，4H），1．73（d，J＝6．9 Hz，3H），1．02（s，9H），0．02（s，6H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－120．79。

【０５１６】

中間体13

（E）－4－（4－（1－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパ－1－エン－1－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル）モルホリン

【化４７】



1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン（中間体6）5．00g（17．4mmol）の溶液をTHF 30mLに溶解し、－78°Cの氷浴で冷却した。これに、1N（THF）LiHMDS溶液17．4mL（17．4mmol）を添加した。溶液を1時間冷却撹拌した後、THF 5mLに溶解したTBDMSCl 2．62g（17．4mmol）を添加し、氷浴を取り外し、撹拌を一晩続けた。翌日、ヘキサン約200mLを添加し、混合物を数時間撹拌した後、濾過し、濃縮した。Et_3Nで前処理したカラムでのヘキサン中0～10%EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、生成物4．87gが透明な油として得られた（70%）。

^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．74（s，1H），7．60（d，J＝8．2 Hz，1H），7．28（d，J＝7．0 Hz，1H），5．27（q，J＝6．6 Hz，1H），3．85（s，4H），2．95（s，4H），1．76（d，J＝6．8 Hz，3H），1．02（s，9H），－0．00（s，

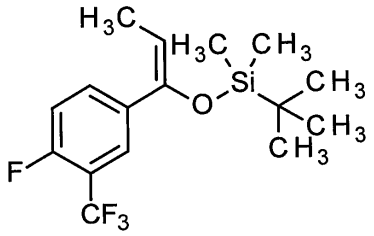
6H）。

【０５１７】

中間体14

（E）－tert－ブチル（（1－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパ－1－エン－1－イル）オキシ）ジメチルシラン

【化４８】



4－フルオロ－3－トリフルオロメチルプロピオフェノン（12g、55mmol、CAS 239107－27－8）の溶液をTHF 60mLに溶解し、ドライアイス浴で冷却した後、1Nリチウムヘキサメチルジシラザン（THF中）60mL（60mmol）を添加した。1時間後、tert－ブチルジメチルシラン9．0g（60mmol）のTHF 15mL中溶液を滴加し、反応物を撹拌し、一晩室温に加温した。翌日、反応混合物を濃縮し、ヘキサン500mL中で30分間撹拌した後、濾過し、濃縮した。Et_3Nで前処理したシリカゲルでのヘキサンを用いたクロマトグラフィーによって、生成物15．3g（84％）が得られた。

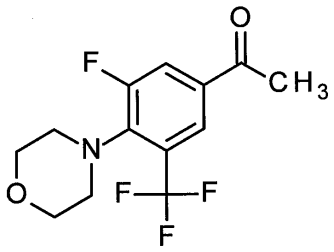
^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．71（dd，J＝6．9，2．1 Hz，1H），7．62（ddd，J＝7．3，4．7，2．2 Hz，1H），7．13（t，J＝9．4 Hz，1H），5．26（q，J＝6．9 Hz，1H），1．76（d，J＝6．9 Hz，3H），1．02（s，9H），－0．00（s，6H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－61．49（d，J＝12．7 Hz），－116．85（q，J＝12．8 Hz）。

【０５１８】

中間体15

1－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化４９】



1－（4－ブロモ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノン、16．00g（56．1mmol、中間体9）のトルエン300mL中溶液に、モルホリン、9．78 g（112．3mmol）、炭酸セシウム、54．87 g（168．4 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、2．57 g（2．8 mmol）および2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレン、1．75 g（2．8 mmol）を添加した。得られた混合物

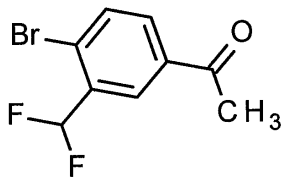
を、窒素雰囲気下、80℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE／EA＝5：1）で精製すると、生成物10．10ｇ（58％）が黄色油として得られた。MS（ESIpos）：m／z＝292（M＋H）＋。

【０５１９】

中間体16

1－［4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化５０】



標記化合物を、1－ブロモ－4－ヨード－2－（トリフルオロメチル）ベンゼン（CAS 1261496－16－5）から中間体7と同様に合成した。

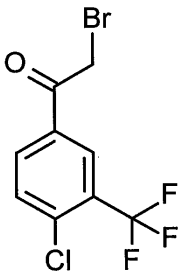
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝8．18－8．10（m，1H），8．07－8．00（m，1H），8．00－7．90（m，1H），7．40－7．03（m，1H），2．63（s，3H）

【０５２０】

中間体17

2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン

【化５１】



1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（3．76g、16．9mmol、CAS 129825－11－2）を酢酸（15，5mL）および臭素（870μL、17mmol）に溶解し、臭化水素（46μL、840μmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を氷水に注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5に調整し、褐色沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥させると、粗標記化合物3．50gが得られた。

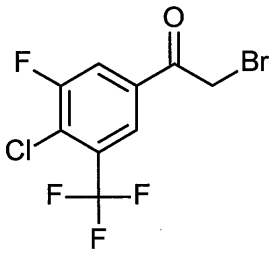
LC－MS（方法1）：R_t＝1．29分；MS（ESIpos）：m／z＝301［M＋H］$^{+}$

【０５２１】

中間体18

2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化５２】



1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン（15．00g、62mmol、中間体8）のHOAc 300mL中溶液に、臭化水素酸、0．03g（0．3 mmol）、臭素、8．97g（56．1mmol）を添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。反応が完了したら、氷水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去すると、（粗）生成物18gが黄色油として得られた。

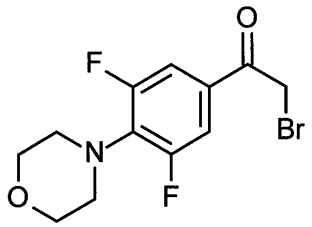
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝8．43－8．35（m，1H），8．23－8．14（m，1H），5．07（s，2H）

【０５２２】

中間体19

2－ブロモ－1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］エタノン

【化５３】



1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］エタノン（540mg、2．24mmol、中間体3）を酢酸（5．3mL）に溶解し、臭素（120μL、2．2mmol）および臭化水素（13μL、純度48％、110μmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を氷水に注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5に調整した。黄色沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥させると、粗標記化合物580mg（収率81％）が得られた。

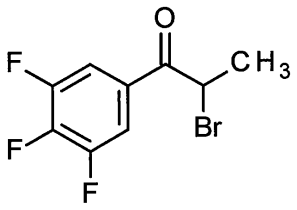
LC－MS（方法1）：R_t＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝320［M＋H］$^{+}$

【０５２３】

中間体20

（rac）－2－ブロモ－1－（3，4，5－トリフルオロフェニル）プロパン－1－オン

【化５４】



1－（3，4，5－トリフルオロフェニル）プロパン－1－オン（1．48g、7．87mmol、CAS 220227－74－7）を酢酸（15 mL）に溶解し、臭素（410μL、7．9mmol）および臭化水素（89μL、790μmol、純度48％）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を氷水に注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5に調整し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を真空中で濃縮すると、粗標記化合物1．6g（定量的）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．33分；MS（ESIpos）：m／z＝質量は検出不能であった。

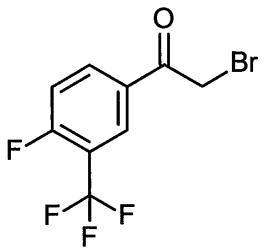
1H NMR（400 MHz，DMSO－d6）δppm 1．78（d，J＝6．34 Hz，3 H）5．85（q，J＝6．59 Hz，1 H）7．88－8．06（m，2 H）。

【０５２４】

中間体21

2－ブロモ－1－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン

【化５５】



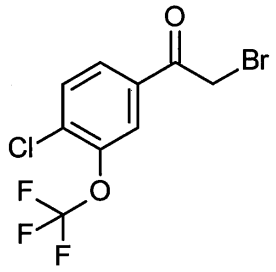
1－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（380μL、純度100％、2．4mmol、CAS 208173－24－4）を、室温で酢酸（3．7mL）に溶解した。臭素（120μL、純度100％、2．4mmol）を反応混合物に滴加し、これを一晩撹拌すると、色が褐色からオレンジ色に変わった。混合物を減圧下で濃縮し、次のステップに粗物質として使用した。

【０５２５】

中間体22

2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノン

【化５６】



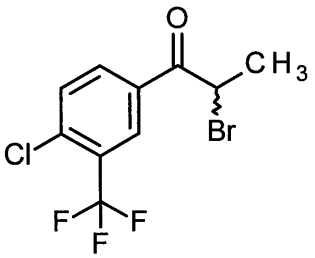
１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノン（２．２８ｇ、９．５６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ ８８６５０１－６２－８）を、室温で酢酸（５．０ｍｌ、８７ｍｍｏｌ）に溶解した。臭素（４９０μｌ、９．６ｍｍｏｌ）および臭化水素酸（５４μｌ、純度４８％、４８０μｍｏｌ）を反応混合物に滴加し、これを一晩撹拌すると、色が褐色からオレンジ色に変わった。混合物を氷水で精製し、炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ５に設定し、ジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、粗物質（２．８０ｇ、収率９２％）として得た。

【０５２６】

中間体２３

（ｒａｃ）－２－ブロモ－１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン－１－オン

【化５７】



１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン－１－オン（５００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、中間体２）を酢酸（５ｍＬ）に溶解し、臭素（１０９μＬ、２．１１ｍｍｏｌ）および臭化水素（２３．９μＬ、０．２１ｍｍｏｌ、純度４８％）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を氷水に注ぎ入れ、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ５に調整し、水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、標記化合物６０５ｍｇ（収率８６％、純度９５％）が淡黄色自由流動性油として得られた。ＬＣＭＳ（方法３、１．７分）Ｒｔ＝１．３４分で９５％、ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝質量は検出不能であった

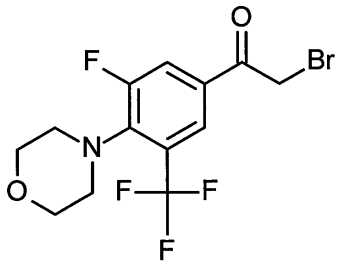
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ１．９２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），５．２１（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５２７】

中間体２４

２－ブロモ－１－［３－フルオロ－４－（モルホリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－１－オン

【化５８】

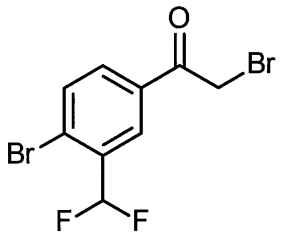


標記化合物を、中間体15から中間体19と同様に合成した。
MS（ESIpos）：m／z＝370（M＋H）＋。

【０５２８】

中間体25
2－ブロモ－1－［4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化５９】

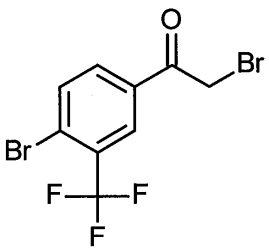


標記化合物を、中間体16から中間体19と同様に合成した。

【０５２９】

中間体26
2－ブロモ－1－［4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン

【化６０】

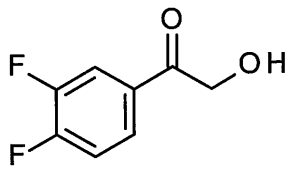


標記化合物を、1－（4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノン（CAS 120077－70－5）から中間体19と同様に合成した。

【０５３０】

中間体27
1－（3，4－ジフルオロフェニル）－2－ヒドロキシエタノン

【化６１】



２－ブロモ－１－（３，４－ジフルオロフェニル）エタノン（１．６２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ：４０７０６－９８－７）のアセトニトリル（９．３ｍＬ）中溶液に、ギ酸ナトリウム（５６３ｍｇ、８．２７ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（８１１ｍｇ、９．６５ｍｍｏｌ）および水（４．４ｍＬ）を添加し、混合物を６５°Ｃで２４時間撹拌した。有機相を分離した。水相を酢酸エチルで３回抽出した。回収した全ての有機相を蒸発させ、真空中で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：１２％→９３％酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物（４５０ｍｇ、収率３８％）が得られた。

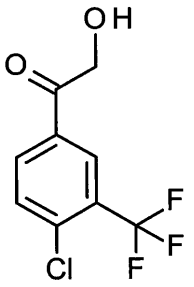
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝０．７７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３１】

中間体２８

１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－ヒドロキシエタノン

【化６２】



２－ブロモ－１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（８．００ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、中間体１７）のアセトニトリル（２３ｍＬ）中溶液に、ギ酸ナトリウム（１．８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）、炭酸水素ナトリウム（２．２３ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）および水（８ｍＬ）を添加し、混合物を６５°Ｃで４時間撹拌した。有機相を分離した。水相を酢酸エチルで３回抽出した。回収した全ての有機相を蒸発させ、真空中で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：１２％→９２％酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物（７００ｍｇ、収率１１％）が純度６７％で得られた。

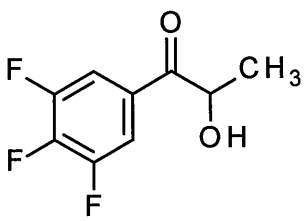
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３２】

中間体２９

（ｒａｃ）－２－ヒドロキシ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）プロパン－１－オン

【化６３】



（rac）－2－ブロモ－1－（3，4，5－トリフルオロフェニル）プロパン－1－オン（2．00 g、7．49 mmol、中間体20）のアセトニトリル（10 mL）中溶液に、ギ酸ナトリウム（611 mg 、8．99mmol）、炭酸水素ナトリウム（881mg、10．5mmol）および水（4．8mL）を添加し、混合物を65℃で24時間撹拌した。有機相を分離した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。回収した全ての有機相を蒸発させ、真空中で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：12％→100％酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物（1．62g、定量的）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．94分；MS（ESIneg）：m／z＝203［M－H］$^-$

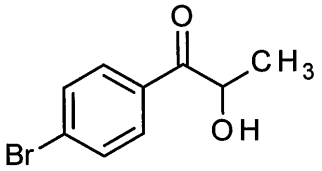
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．261（15．24），1．278（16．00），2．518（0．60），2．523（0．43），4．981（0．51），4．998（2．16），5．015（3．40），5．031（2．17），5．048（0．51），5．579（5．93），5．595（5．34），7．899（0．42），7．909（2．91），7．916（0．61），7．926（3．03），7．931（3．03），7．941（0．58），7．948（2．94），7．958（0．42）。

【０５３３】

中間体30

（rac）－1－（4－ブロモフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン

【化６４】



（rac）－2－ブロモ－1－（4－ブロモフェニル）プロパン－1－オン（2．78 g、9．52 mmol、CAS：38786－67－3）のアセトニトリル（13 mL）中溶液に、ギ酸ナトリウム（777 mg、11．4 mmol）、炭酸水素ナトリウム（1．12 g、13．3 mmol）、水（6．1 mL）を添加し、混合物を65 °Cで24時間撹拌した。有機相を分離した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。回収した全ての有機相を蒸発させ、真空中で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル勾配：2％→100％酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物（1．15g、収率53％）が得られた。

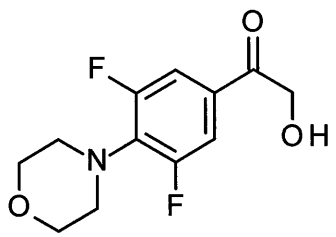
LC－MS（方法1）：R_t＝0．98分；MS（ESIpos）：m／z＝229［M＋H］$^+$

【０５３４】

中間体31

1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエタノン

【化６５】



2－ブロモ－1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］エタノン（580 mg、純度50％、0．90 mmol、中間体19）のアセトニトリル（1．5 mL）および水（0．5 mL）中溶液を、マイクロ波バイアルで1時間撹拌した。次いで、ギ酸ナト

リウム（61．6 mg、0．906 mmol）および炭酸水素ナトリウム（76．1 mg、0．906 mmol）を添加し、65°Cで4時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。回収した全ての有機相を蒸発させ、真空中で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：12%→100%酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物60．0mg（収率26%）が得られた。

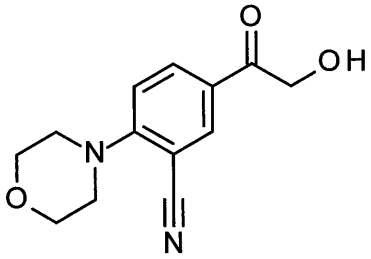
LC－MS（方法1）：R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝258［M＋H］$^+$

【0535】

中間体32

5－（ヒドロキシアセチル）－2－（モルホリン－4－イル）ベンゾニトリル

【化66】



5－アセチル－2－（モルホリン－4－イル）ベンゾニトリル（1．77 g、7．68 mmol、中間体4）のDMSO（36 mL）および水（7．4 mL）中溶液に、ヒドロキシ（トシルオキシ）ヨード］ベンゼン（18．1 g、46．1 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：15%→100%酢酸エチル）により精製すると、標記化合物570mg（収率28%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．73分；MS（ESIpos）：m／z＝247［M＋H］$^+$

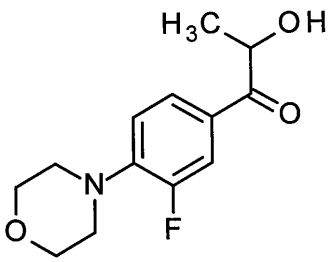
1H NMR（400 MHz，DMSO－d6）δppm 3．34－3．39（m，4 H）3．71－3．81（m，4 H）4．73（d，J＝5．83 Hz，2 H）5．12（t，1 H）7．22（d，J＝8．87 Hz，1 H）8．07（dd，J＝8．87，2．03 Hz，1 H）8．24（d，J＝2．03 Hz，1 H）。

【0536】

中間体33

（rac）－1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン。

【化67】



文献手順（Org．Lett．2015、17、876）に従って、無水DMSO 6mLに溶解した1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）プロパン－1－オン（中間体5）930mg（3．91mmol）に、ヨウ素198mg（0．782mmol）を添加し、反応物を60℃で一晩加熱した

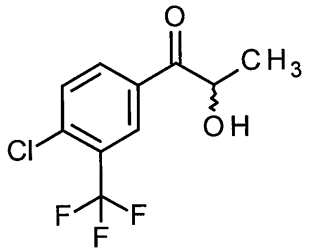
。翌日、反応物を冷却し、水を添加し、混合物をEtOAcで数回すすぎ、合わせたEtOAc層を食塩水ですすぎ、乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中0～40%EtOAcを用いるクロマトグラフィーにかけて、生成物240mgを時間と共に凝固する黄色油として単離した（24%）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．62－7．70（m，2H），6．95（t，J＝8．4 Hz，1H），5．07（p，J＝6．7 Hz，1H），3．89（s，4H），3．77（d，J＝6．3 Hz，1H），3．27（s，4H），1．46（d，J＝6．9 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－120．60．MS：254［M＋H］$^{+}$

【０５３７】

中間体34

（rac）－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－ヒドロキシプロパン－1－オン

【化６８】



（rac）－2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン－1－オン（605 mg、1．82 mmol、中間体23）のMeCN（2．5 mL）中溶液に、ギ酸ナトリウム（149 mg、2．19 mmol）、炭酸水素ナトリウム（214 mg、2．55 mmol）および水（1．25 mL）を添加し、混合物を65℃で24時間撹拌した。反応混合物を水（10mL）で希釈し、次いで、EtOAc（10mL×3）で抽出した。有機層を合わせ、チオ硫酸ナトリウム（H_2Oに希釈した飽和水溶液50%）で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させて粗残渣を得た。粗残渣をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（25g KP－Sil、ヘプタン－EtOAc、1：0～1：1で溶出）によって精製すると、標記化合物404．4mg（収率67%、NMRによる純度75%超）が淡黄色自由流動性油として得られた。LCMS（方法3、1．7分）Rt＝1．10分で87%、MS（ESIpos）：m／z＝質量は検出不能であった。

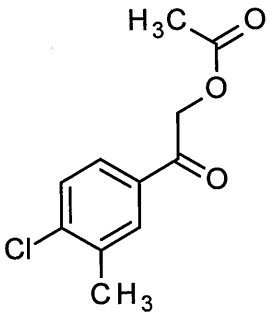
^{1}H NMR（500 MHz，Chloroform－d）δ1．46（d，J＝7．1 Hz，3H），3．55（d，J＝6．5 Hz，1H），5．08－5．18（m，1H），7．67（d，J＝8．4 Hz，1H），8．02（dd，J＝2．0，8．3 Hz，1H），8．26（d，J＝1．7 Hz，1H）［NMRによると10%w／w EtOAcおよび微量のヘプタンを含有する］。

【０５３８】

中間体35

2－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－2－オキソエチルアセテート

【化６９】



2－ブロモ－1－（4－クロロ－3－メチルフェニル）エタノン（247 mg、998μmol、CAS 205178－80－9）のDMF（4．0 mL）中溶液に、酢酸カリウム（294 mg、2．99 mmol）およびヨウ化カリウム（166 mg、998μmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗標記化合物200mg（収率88%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．16分；MS（ESIpos）：m／z＝227［M＋H］$^+$

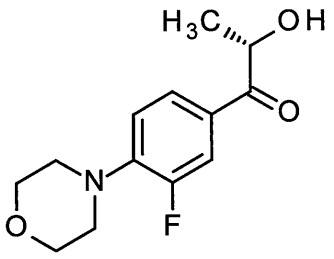
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．147（16．00），2．408（9．14），2．728（1．85），2．888（2．32），5．444（9．67），7．597（1．85），7．618（2．27），7．780（0．91），7．784（0．96），7．799（0．71），7．804（0．79），7．962（1．48），7．966（1．38）。

【０５３９】

中間体36

（S）－1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン

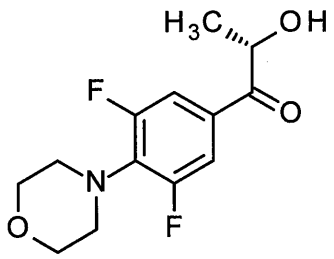
【化７０】



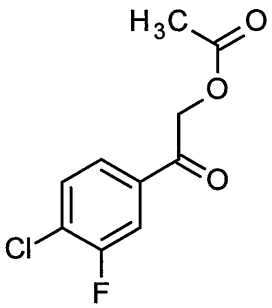
文献の手順（J．Org．Chem．1992、57、5067）に従って、tert－ブタノール10mLおよび水10mLにメタンスルホンアミド190mgおよびAD－ミックス－α（Aldrich）2．7gを添加し、混合物を氷浴で冷却した後、tert－ブチル－［（E）－1－（3－フルオロ－4－モルホリノ－フェニル）プロパ－1－エノキシ］－ジメチル－シラン（中間体11）670mgを添加した。混合物を数時間低温に保ち、一晩室温に加温した。翌日、混合物を氷浴で冷却し、亜硫酸ナトリウム2gを添加し、30分間撹拌した。水およびEtOAcを添加し、EtOAcを分離し、乾燥させ、濃縮した。0～50%EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、白色固体363mg（75%）が得られた。

^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ7．75－7．56（m，2H），6．95（t，J＝8．4 Hz，1H），5．08（q，J＝6．4 Hz，1H），3．90（t，J＝4．5 Hz，4H），3．77（br s，1H），3．34－3．17（m，4H），1．46（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－120．60．MS：254［M＋H］$^+$

【０５４０】
中間体37
（Ｓ）－１－（３，５－ジフルオロ－４－モルホリノフェニル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン
【化７１】



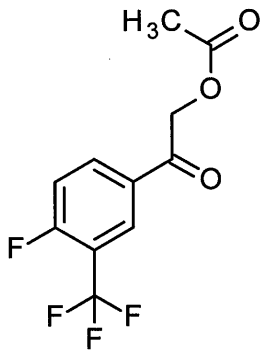
文献手順（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９２、５７、５０６７）に従って、水４０ｍＬおよびｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ ４０ｍＬにＡＤ－ミックス－α（Ａｌｄｒｉｃｈ）１１．２ｇおよびメタンスルホンアミド７６０ｍｇ（８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を氷浴で冷却し、これにｔｅｒｔ－ブチル－［（Ｅ）－１－（３，５－ジフルオロ－４－モルホリノ－フェニル）プロパ－１－エノキシ］－ジメチルシラン２．９４ｇ（７．９５ｍｍｏｌ、中間体１２）を添加した。混合物を氷浴上に数時間保った後、一晩室温に加温した。水およびＥｔＯＡｃを添加し、ＥｔＯＡｃ層を乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中０～３０％ＥｔＯＡｃを用いるクロマトグラフィーにかけると、静置すると凝固する油１．６８ｇが得られた（６８％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４５（ｄ，Ｊ＝９．５ Ｈｚ，２Ｈ），５．０２（ｐ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，４Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｓ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１１９．２０．ＭＳ：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５４１】
中間体38
２－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２－オキソエチルアセテート
【化７２】



２－ブロモ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）エタノン（５．２０ｇ、２０．７ｍｍｏｌ、ＣＡＳ ２３１２９７－６２－４）のＤＭＦ（３１ ｍＬ）中溶液に、酢酸カリウム（４．０６ ｇ、４１．４ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（３．４３ ｇ、２０．７ ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗標記化合物５．４０ｇ（収率１１３％）が得られた。
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０５４２】
中間体39

2－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエチルアセテート

【化７３】



2－ブロモ－1－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（500 mg、1．75 mmol、中間体21）を窒素下でジメチルホルムアミド（2．6 mL）に溶解し、酢酸カリウム（516 mg、5．26 mmol）およびヨウ化カリウム（291 mg、1．75 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質をさらに精製することなく使用した。

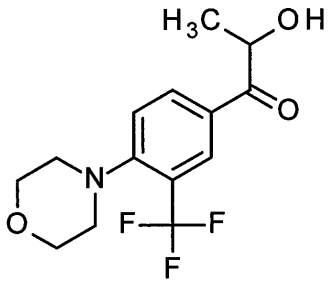
LC－MS（方法1）：R_t＝1．14分；MS（ESIneg）：m／z＝263［M－H］$^-$

【０５４３】

中間体40

（rac）－2－ヒドロキシ－1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン

【化７４】



1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン200mg（0．7mmol、中間体6）およびヨウ素35mg（0．035mmol）の溶液をDMSO 2mL中60℃で一晩加熱した。冷却後、反応混合物を分液漏斗に移した。水およびEtOAcを添加し、亜硫酸ナトリウム溶液を添加すると、ほとんどの色が消えた。EtOAc層を食塩水ですすぎ、乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中20～70％EtOAcを用いるクロマトグラフィーにかけると、透明な黄色油104mg（49％）が得られた。

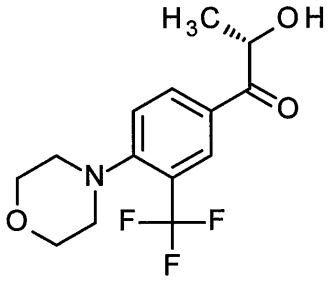
^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．23（s，1H），8．07（d，J＝10．5 Hz，1H），7．33（d，J＝8．5 Hz，1H），5．13（q，J＝7．0 Hz，1H），3．93－3．81（m，4H），3．74（s，1H），3．10（q，J＝3．9 Hz，4H），1．47（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－59．94．Mass 304（M＋1）＋。

【０５４４】

中間体41

（S）－2－ヒドロキシ－1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン

【化７５】



文献手順（J．Org．Chem．1992、57、5067）に従って、tert－ブタノール50mLのおよび水50mLにメタンスルホンアミド1gおよびAD－ミックス－α（Aldrich）14gを添加し、混合物を氷浴で冷却した後、（E）－4－（4－（1－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパ－1－エン－1－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル）モルホリン（中間体13）4．87gを添加した。混合物を数時間低温に保ち、一晩室温に加温した。翌日、混合物を氷浴で冷却し、亜硫酸ナトリウム10gを添加し、30分間撹拌した。水およびEtOAcを添加し、EtOAcを分離し、乾燥させ、濃縮した。0～50％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、白色固体3．3g（90％）が得られた。

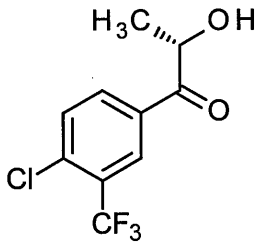
^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．24（s，1H），8．08（d，J＝8．5 Hz，1H），7．34（d，J＝8．5 Hz，1H），5．15（s，1H），3．88（s，4H），3．71（s，1H），3．17－3．03（m，4H），1．48（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－59．94．MS：304（M＋1）＋。

【０５４５】

中間体42

（S）－1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン

【化７６】



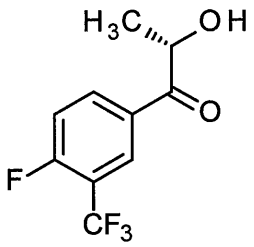
文献手順（J．Org．Chem．1992、57、5067）に従って、tert－ブタノール150mLおよび水150mLにメタンスルホンアミド3gおよびAD－ミックス－α（Aldrich）45gを添加し、混合物を氷浴で冷却した後、（E）－tert－ブチル（（1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパ－1－エン－1－イル）オキシ）ジメチルシラン11．2g（31．9 mmol、中間体10）を添加した。混合物を数時間低温に保ち、一晩室温に加温した。翌日、混合物を氷浴で冷却し、亜硫酸ナトリウム30gを添加し、30分間撹拌した。混合物を濾過し、水およびEtOAcを添加し、EtOAcを分離し、乾燥させ、濃縮した。0～25％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、淡黄色油5．2g（65％）が得られた。質量253（M＋1）＋。

【０５４６】

中間体43

（S）－1－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン

【化７７】



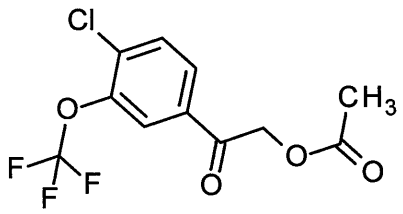
文献手順（J. Org. Chem. 1992、57、5067）に従って、tert－ブタノール90mLおよび水90mLにメタンスルホンアミド1.8gおよびAD－ミックス－α（Aldrich）26gを添加し、混合物を氷浴で冷却した後、（E）－tert－ブチル（（1－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパ－1－エン－1－イル）オキシ）ジメチルシラン6.0g（18mmol、中間体14）を添加した。混合物を数時間低温に保ち、一晩室温に加温した。翌日、混合物を氷浴で冷却し、亜硫酸ナトリウム18gを添加し、30分間撹拌した。水およびCH_2Cl_2を添加し、CH_2Cl_2を分離し、乾燥させ、濃縮した後、0～30％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、生成物3.5gが油として得られた（82％）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ8.25（dd, J＝6.7, 1.7 Hz, 1H），8.17（ddd, J＝8.3, 4.6, 2.2 Hz, 1H），7.38（t, J＝9.2 Hz, 1H），5.15（q, J＝6.5 Hz, 1H），3.62（s, 1H），1.48（d, J＝7.0 Hz, 3H）. ^{19}F NMR（376 MHz, $CDCl_3$）δ－61.78（d, J＝12.5 Hz），－104.89（q, J＝12.5 Hz）. 質量237（M＋1）＋。

【０５４７】

中間体44

2－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－2－オキソエチルアセテート

【化７８】



2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノン（2.80 g、8.82 mmol、中間体22）を、窒素下、アセトニトリル（4.8 ml）に溶解し、酢酸カリウム（2.60 g、26.5 mmol）およびヨウ化カリウム（1.46 g、8.82 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質2.50g（収率96％）をさらに精製することなく使用した。

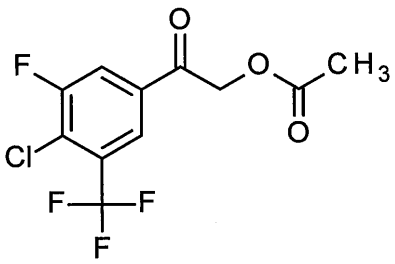
LC－MS（方法1）：R_t＝1.14分；MS（ESIneg）：m／z＝263［M－H］$^-$

【０５４８】

中間体45

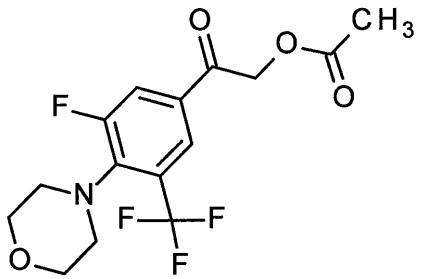
2－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエ

チルアセテート
【化７９】



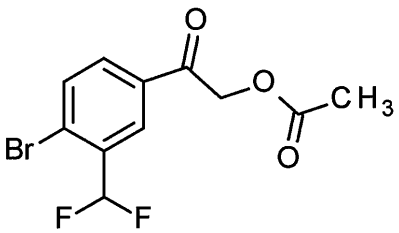
2－ブロモ－1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－1－オン（18 g、56 mmol、中間体18）のN，N－ジメチルホルムアミド200mL中溶液に、酢酸カリウム、11．1g（113mmol）、ヨウ化カリウム、9．4g（56．3mmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了したら、氷水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去すると、（粗）生成物16．4gが黄色油として得られた。
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝8．39－8．31（m，1H），8．13（s，1H），5．54（s，2H），2．16（s，3H）

【０５４９】
中間体46
2－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエチルアセテート
【化８０】



標記化合物を、中間体24から中間体45と同様に合成した。
MS（ESIpos）：m／z＝350（M＋H）＋。

【０５５０】
中間体47
2－［4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエチルアセテート
【化８１】



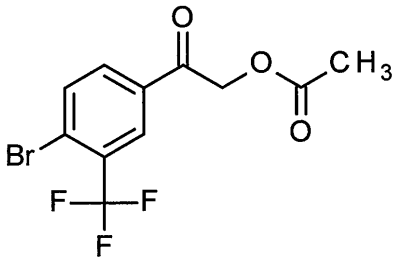
標記化合物を、中間体25から中間体45と同様に合成した。
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝8．14（s，1H），8．08－7．96（m，2H），7．40－7．03（m，1H），5．51（s，2H），2．16（s，3H）

【０５５１】

中間体48

2－［4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエチルアセテート

【化８２】



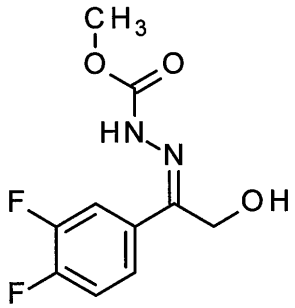
標記化合物を、中間体26から中間体45と同様に合成した。

【０５５２】

中間体49

メチル2－［1－（3，4－ジフルオロフェニル）－2－ヒドロキシエチリデン］ヒドラジンカルボキシレート

【化８３】



1－（3，4－ジフルオロフェニル）－2－ヒドロキシエタノン（1．20 g、6．97 mmol、中間体27）をメタノールに溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（1．13 g、12．5 mmol）および塩酸水溶液（1N）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で5時間撹拌し、真空中で濃縮すると、粗標記化合物（2．4g、定量的）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

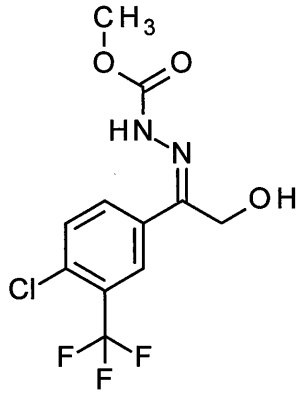
LC－MS（方法1）：R_t＝0．85分；MS（ESIpos）：m／z＝245［M＋H］$^+$

【０５５３】

中間体50

メチル2－｛1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート

【化８４】



１－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－ヒドロキシエタノン（７００ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、中間体２８）のメタノール（７．０ｍＬ）中溶液に、メチルヒドラジンカルボキシレート（３９６ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ）を添加し、塩酸水溶液（１Ｎ）でｐＨ５．５に調整した。反応混合物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、粗標記化合物１．２ｇが得られた。

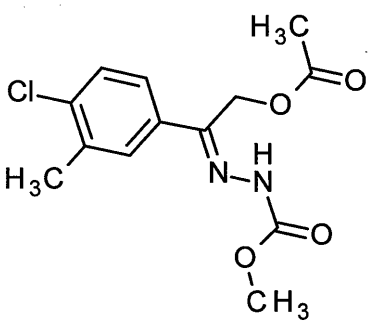
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５５４】

中間体５１

メチル２－［２－（アセチルオキシ）－１－（４－クロロ－３－メチルフェニル）エチリデン］ヒドラジンカルボキシレート

【化８５】



２－（４－クロロ－３－メチルフェニル）－２－オキソエチルアセテート（２．８０ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、中間体３５）のメタノール（３２．０ｍＬ）中溶液に、メチルヒドラジンカルボキシレート（１．７８ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を添加し、塩酸水溶液（１Ｎ）でｐＨ５．５に調整した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、粗標記化合物３．６ｇ（収率９８％）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

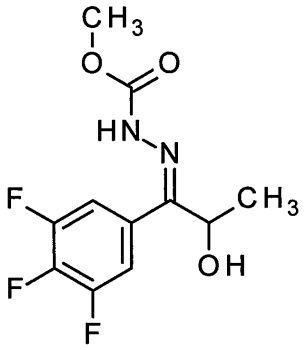
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．１７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５５５】

中間体５２

（ｒａｃ）－メチル２－［２－ヒドロキシ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）プロピリデン］ヒドラジンカルボキシレート

【化８６】



（rac）－2－ヒドロキシ－1－（3，4，5－トリフルオロフェニル）プロパン－1－オン（1．62 g、7．94 mmol、中間体29）をメタノールに溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（1．29g、14．3mmol）および塩酸水溶液（1N）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌し、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：12%→100%酢酸エチル）によって精製すると、標記化合物（950mg、収率43%）が得られた。

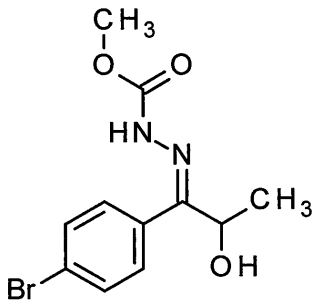
LC－MS（方法2）：R_t＝1．03分；MS（ESIneg）：m／z＝275［M－H］$^-$

【０５５６】

中間体53

（rac）－エチル2－［－1－（4－ブロモフェニル）－2－ヒドロキシプロピリデン］ヒドラジンカルボキシレート

【化８７】



（rac）－1－（4－ブロモフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン（1．15 g、5．02 mmol、中間体30）をメタノールに溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（814mg、9．04mmol）および塩酸水溶液（1N）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：2%→100%酢酸エチル）を介して精製すると、標記化合物（600mg、収率40%）が得られた。

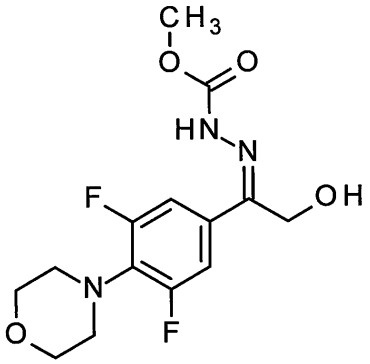
LC－MS（方法1）：R_t＝1．05分；MS（ESIpos）：m／z＝229［M＋H］$^+$

【０５５７】

中間体54

メチル2－｛1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート

【化８８】



1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエタノン（460mg、1．79mmol、中間体31）をメタノール（4．0mL）に溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（290mg、3．22mmol）および塩酸水溶液（18μl、1．0M、18μmol）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で5時間撹拌し、真空中で濃縮すると、粗標記化合物（30mg、収率5%）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

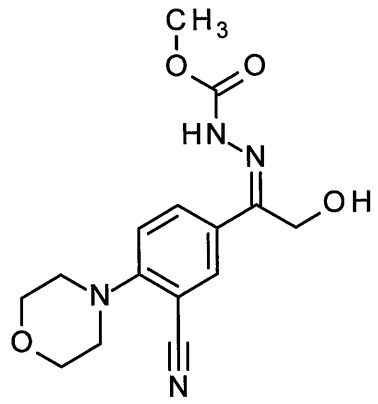
LC－MS（方法1）：R_t＝0．91分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$

【０５５８】

中間体55

メチル2－｛1－［3－シアノ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート

【化８９】



5－（ヒドロキシアセチル）－2－（モルホリン－4－イル）ベンゾニトリル（570 mg、2．31 mmol、中間体32）をメタノールに溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（375mg、4．17mmol）および塩酸水溶液（1N）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮すると、粗標記化合物600mg（収率81%）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

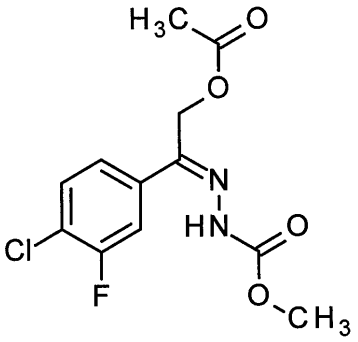
LC－MS（方法1）：R_t＝0．80分；MS（ESIpos）：m／z＝319［M＋H］$^+$

【０５５９】

中間体56

メチル2－［2－（アセチルオキシ）－1－（4－クロロ－3－フルオロフェニル）エチリデン］ヒドラジンカルボキシレート

【化９０】



2－（4－クロロ－3－フルオロフェニル）－2－オキソエチルアセテート（5．40g、23．4mmol、中間体38）をメタノール（16ml、380mmol）に溶解した。メチルヒドラジンカルボキシレート（3．80g、42．1mmol）および塩酸水溶液（1N）をpH値5．5に達するまで添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌し、真空中で濃縮すると、粗標記化合物（7g、定量的）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

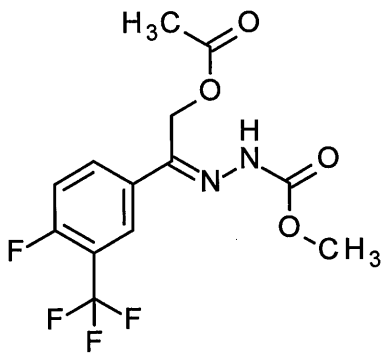
LC－MS（方法1）：R_t＝1．11分；MS（ESIpos）：m／z＝303［M＋H］$^+$

【０５６０】

中間体57

メチル（2）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート

【化９１】



2－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－オキソエチルアセテート（95．0 mg、360μmol、中間体39）をメタノール（2．0 mL）に溶解し、塩酸水溶液（1M）を使用してpH5に酸性化した。次いで、メチルヒドラジンカルボキシレート（32．4 mg、360μmol）を添加し、混合物を室温で72時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗物質をさらに精製することなく使用した。

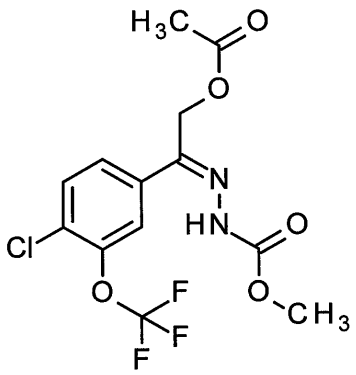
LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIneg）：m／z＝335［M－H］$^-$

【０５６１】

中間体58

メチル（2）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－カルボキシレート

【化９２】



2－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－2－オキソエチルアセテート（2．50 g、8．43 mmol、中間体44）をメタノール（11 ml、270 mmol）に溶解し、塩酸水溶液（1M）を使用してpH5に酸性化した。次いで、メチルヒドラジンカルボキシレート（1．37 g、15．2 mmol）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗物質2．2g（収率71%）をさらに精製することなく使用した。

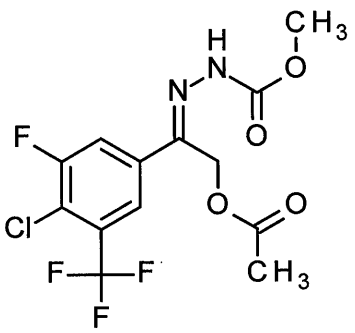
LC－MS（方法1）：R_t＝1．26分；MS（ESIneg）：m／z＝367［M－H］$^-$

【０５６２】

中間体59

メチル（2Z）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－1－カルボキシレート

【化９３】



標記化合物を、中間体45から中間体58と同様に合成した。

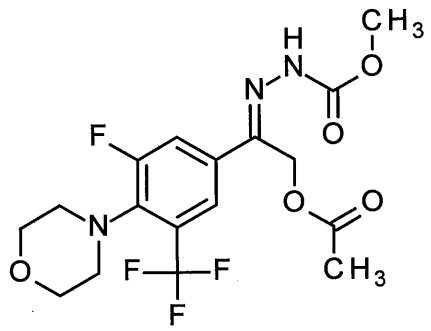
MS（ESIpos）：m／z＝371（M＋H）＋

【０５６３】

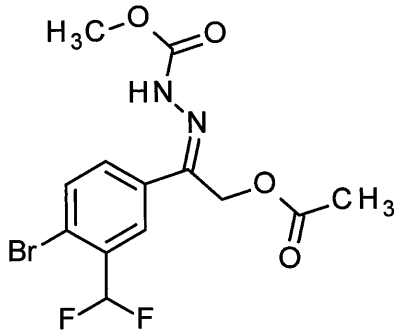
中間体60

メチル（2Z）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－1－カルボキシレート

【化９４】

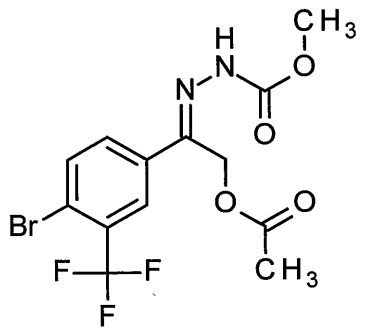


標記化合物を、中間体46から中間体58と同様に合成した。
MS（ESIpos）：m／z＝422（M＋H）＋
【０５６４】
中間体61
メチル（2E）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－1－カルボキシレート
【化９５】

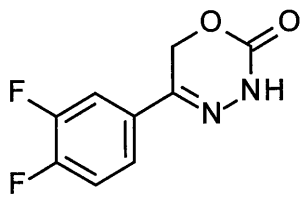


標記化合物を、中間体47から中間体58と同様に合成した。
MS（ESIpos）：m／z＝379［M＋H］＋
【０５６５】
中間体62
メチル（2Z）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－1－カルボキシレート

【化９６】

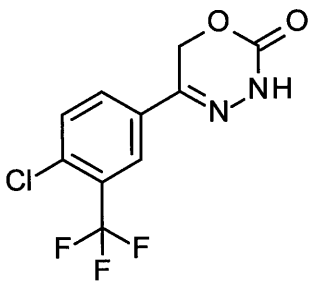


標記化合物を、中間体48から中間体58と同様に合成した。
MS（ESIpos）：m／z＝398（M＋H）＋。
【０５６６】
中間体63
5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化９７】



メチル2－［1－（3，4－ジフルオロフェニル）－2－ヒドロキシエチリデン］ヒドラジンカルボキシレート（2．40 g、9．83 mmol、中間体49）のアセトニトリル（20 mL）中溶液に、炭酸カリウム（2．04 g、14．7 mmol）を添加し、混合物を60℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水で希釈した。沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥させると、所望の標記化合物1．20g（収率58％）が得られた。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝213［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．66），2．518（0．81），2．523（0．52），5．354（16．00），7．514（0．58），7．535（1．33），7．539（0．65），7．555（1．45），7．561（1．43），7．568（1．29），7．572（1．29），7．580（2．74），7．585（1．75），7．595（0．49），7．607（0．41），7．747（0．91），7．752（0．87），7．767（0．94），7．772（0．94），7．778（0．92），7．782（0．85），7．798（0．79），7．801（0．73），11．168（2．49）。
【０５６７】
中間体64
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化９８】



メチル2－｛1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート（１．10 g、３．54 mmol、中間体50）のアセトニトリル（9 mL）中溶液に、炭酸カリウム（489mg、３．54mmol）を添加し、混合物を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、真空中で濃縮した。沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥させると、所望の標記化合物700 mg（収率71％、純度90％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝１．11分；MS（ESIpos）：m／z＝279［M＋H］$^+$

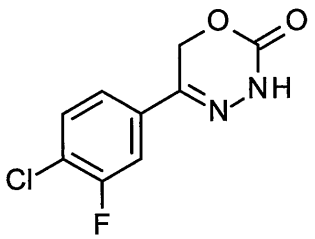
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：２．074（４．51），２．518（０．60），２．523（０．42），５．427（16．00），７．827（１．88），７．848（２．46），７．979（１．39），７．984（１．44），８．000（１．05），８．005（１．14），８．081（２．49），８．087（２．21），11．267（１．72）。

【０５６８】

中間体65

５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，６－ジヒドロ－2H－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化９９】



メチル2－［2－（アセチルオキシ）－1－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）エチリデン］ヒドラジンカルボキシレート（４．15 g、13．7 mmol、中間体56）のエタノール（21 ml）中溶液に、ナトリウムエタノラート（７．7ml、EtOH中21％、21mmol）を添加し、混合物を室温で17時間撹拌した。水を添加し、沈殿を濾別し、乾燥させると、所望の標記化合物１．60 g（収率51％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝０．97分；MS（ESIpos）：m／z＝229［M＋H］$^+$

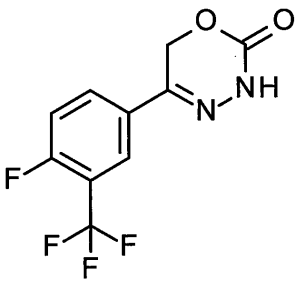
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：２．518（０．57），５．361（16．00），７．571（１．23），７．575（１．31），７．593（１．77），７．597（１．79），７．675（２．38），７．695（２．83），７．716（３．58），７．720（２．03），７．742（２．00），７．747（１．86），11．223（１．69）。

【０５６９】

中間体66

５－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－2H－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１００】



メチル（2）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート（3．30 g、9．81 mmol、中間体57）を、窒素下でエタノール（83 mL）に懸濁し、エタノール中ナトリウムエチラート溶液（5．5mL、純度21％、15mmol）を添加した。これを室温で30分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液および水で希釈し、1時間撹拌した。沈殿した生成物を濾別した。濾過ケークを水で洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物2．50 g（純度95％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．03分；MS（ESIneg）：m／z＝261［M－H］$^-$

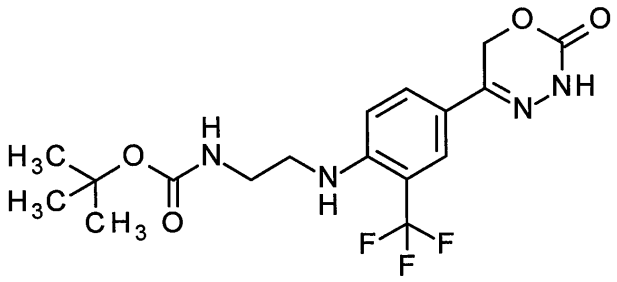
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．228（0．61），1．246（1．18），1．264（0．57），2．327（0．49），2．669（0．50），4．164（0．49），4．181（0．47），4．631（1．19），5．421（16．00），7．617（1．38），7．640（2．05），7．665（1．50），8．028（2．22），8．045（2．02），8．060（1．16），8．066（1．06），8．072（1．26），8．081（1．28），8．088（1．01），8．094（1．06），11．215（0．91）。

【０５７０】

中間体67

tert－ブチル｛2－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）アニリノ］エチル｝カルバメート

【化１０１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150 mg、572μmol、中間体66）をDMSO（500μl）に溶解し、tert－ブチル（2－アミノエチル）カルバメート（200μl、1．3mmol）を添加した。混合物を100℃で16時間撹拌した。DMSO（2 ml）および水（0．5 ml）を添加した。混合物をMTBEで3回抽出し、合わせた有機相を真空中で乾燥させた。沈殿をジクロロメタンに懸濁し、濾過し、MTBEで洗浄した。沈殿を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次いで、有機相を真空中で濃縮した。沈殿をMTBEに懸濁し、濾過し、MTBEおよび水で洗浄した。真空中で乾燥させた後、標記化合物95．0 mg（純度95％、収率39％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝403［M＋H］$^+$

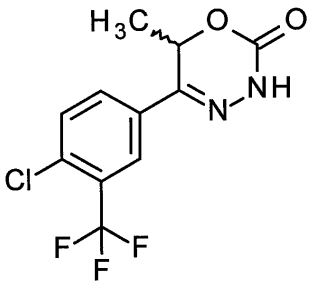
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．376（16．00），2．518（0．78），2．522（0．49），3．137（0．54），3．152（0．62），3．247（0．60），3．261（0．54），5．299（4．30），6．043（0．46），6．916（0．51），6．939（0．52），7．051（0．45），7．733（1．74），7．752（0．41），10．884（1．04）。

【０５７１】

中間体68

（rac）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１０２】



（rac）－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－2－ヒドロキシプロパン－1－オン（400 mg、1．19 mmol、中間体34）のMeOH（1．2 mL）中溶液に、メチルヒドラジノカルボキシレート（118 mg、1．31 mmol）および0．1 M塩化水素水溶液（2滴、2．02μmol）を添加した。得られた混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物質をMeOHと共沸させた（x2）。新たに調製したメタノール性NaOMe溶液［MeOH（3．1 mL）でNa（109 mg、4．75 mmol）が消費された］を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。追加の新たに調製したメタノール性NaOMe溶液［MeOH（3．1 mL）でNa（109 mg、4．75 mmol）が消費された］を添加し、混合物を室温でさらに2時間撹拌した。AcOH（506μL、8．84 mmol）を添加し、溶液を濃縮し、EtOAcと水に分配した。EtOAcを単離し、食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（25 g KP－Sil、ヘプタン－EtOAc、1：0～1：1で溶出）によって精製した。得られた不純な固体をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（10g KP－Sil、ヘプタン－EtOAc、1：0～1：1で溶出）によって再精製すると、標記化合物（185．7mg、収率49％、純度92％）が灰白色固体として得られた。LCMS（方法3、2分）Rt＝1．14分で94％、MS（ESIpos）：m／z＝292．8（M＋H）＋［弱イオン化］ LCMS（方法4、7分）Rt＝3．18分で92％、MS（ESIpos）：m／z＝292．9（M＋H）＋［弱イオン化］^{1}H NMR（500 MHz，Chloroform－d）δ1．63（d，J＝7．0 Hz，3H），5．53（q，J＝7．0 Hz，1H），7．59（d，J＝8．4 Hz，1H），7．73（dd，J＝2．1，8．4 Hz，1H），7．99（d，J＝1．9 Hz，1H），8．20（br． s，1H）．キラル分析：カラム：セルロース－3 25cm、移動相：20％IPA：80％CO_2、流量：4 mL／分、UV 280 nm、実行時間：7分、陰イオンMS

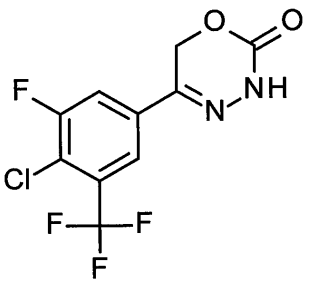
LC－MS（方法4、7分）：R_t＝3．18分；MS（ESIpos）：m／z＝293［M＋H］$^+$

【０５７２】

中間体69

5－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１０３】



メチル（2Z）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－クロロ－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－1－カルボキシレート（20ｇ、純度36％、中間体59）のエタノール200mL中溶液に、水素化ナトリウム、0．39ｇ（9．7mmol、純度60％）を添加し、次いで、得られた混合物を窒素下0℃で2時間撹拌した。反応が完了したら、混合物をHCl（1N）でpH＝1に酸性化した。溶媒を真空中で直接除去し、残渣をC18逆相カラムクロマトグラフィー：［移動相A：水（0．1％NH_4HCO_3）、移動相B：ACN；流量：80mL／分；勾配：25分で40％B～70％B］によって精製すると、生成物2．01g（34．4％）が白色固体として得られた。

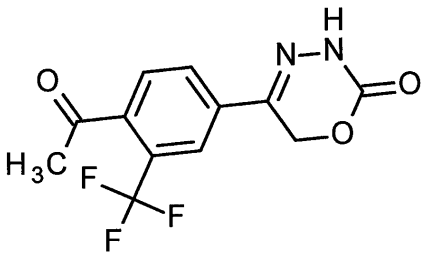
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．35（br s，1H），8．07（d d，1H），7．97（s，1H），5．43（s，2H）

【０５７３】

中間体70

5－［4－アセチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１０４】



5－［4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（500 mg、1．5 mmol、中間体78）の1，4－ジオキサン30mL中溶液に、トリブチル（1－エトキシビニル）スタナン、838 mg（2．3mmol）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、89 mg（0．08mmol）を添加した。得られた混合物を110℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、塩酸溶液（1M）15mLを添加した。得られた混合物を室温でさらに4時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE／EA＝3：1）で精製すると、生成物320mg（65％）が黄色固体として得られた。

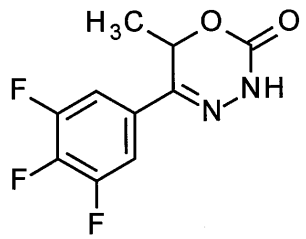
MS（ESIpos）：m／z＝287（M＋H）＋。

【０５７４】

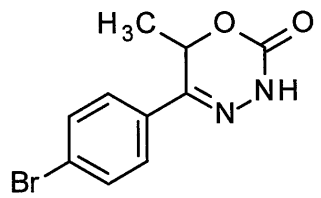
中間体71

（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2

Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１０５】

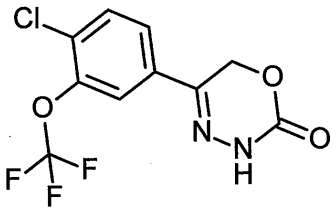


（ｒａｃ）－メチル２－［２－ヒドロキシ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）プロピリデン］ヒドラジンカルボキシレート（９５．０ ｍｇ、３４４μｍｏｌ、中間体５２）のトルエン（２．０ ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（１４３ ｍｇ、１．０３ ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈した。沈殿を濾別し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製すると、所望の標記化合物５．００ ｍｇ（純度９５％、収率６％）が得られた。
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．４００（１６．００），１．４１７（１５．９２），２．０７４（１．４５），２．５１８（９．２０），２．５２３（６．２６），５．７６８（１．１８），５．７８５（４．５１），５．８０２（４．４３），５．８２０（１．１５），７．６６８（０．５０），７．６７９（３．６７），７．６９５（３．９３），７．７０２（４．０９），７．７１９（３．８９），７．７３０（０．５３），１１．３３７（５．６５）。
【０５７５】
中間体７２
（ｒａｃ）－５－（４－ブロモフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１０６】

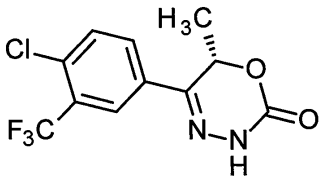


（ｒａｃ）－メチル２－［－１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシプロピリデン］ヒドラジンカルボキシレート（６００ ｍｇ、１．９９ ｍｍｏｌ、中間体５３）および炭酸カリウム（８２６ ｍｇ、５．９８ ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（９ ｍＬ）に溶解し、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈した。沈殿を濾別し、濾液を真空中で濃縮すると、所望の標記化合物４３０ ｍｇ（純度９５％、収率７６％）が得られた。
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝２６９［Ｍ－Ｈ］$^-$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．４０４（１４．５４），１．４２１（１４．８７），２．５１８（１．８９），２．５２３（１．２６），５．７５４（１．１０），５．７５８（０．５１），５．７７１（４．３４），５．７８９（４．１７），５．８０６（１．０６），７．６４７（０．５３），７．６５０（２．９３），７．６５２（２．１７），７．６５６（１．３２），７．６６７（２．２２），７．６７３（１６．００），７．６７７（３．８１），７．６８１（３．９８），７．６８４（１５．３７），７．６９１（２．０９），７．７０１（１．３９），７．７０５（２．０６），７．７０７（２．９３），１１．

196（1．47）。
【０５７６】
中間体73
5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１０７】



メチル（2）－2－｛2－（アセチルオキシ）－1－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチリデン｝ヒドラジン－カルボキシレート（892 mg、2．42 mmol、中間体58）をエタノール（10 ml）に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム（290mg、純度60％、7．26 mmol）をゆっくり添加し、混合物を0℃で10分間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、水を添加した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製すると、所望の標記化合物160 mg（純度90％、収率20％）が得られた。
LC－MS（方法1）：Rt＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝295［M＋H］＋
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．154（0．47），1．172（0．89），1．190（0．49），1．987（1．79），2．518（1．28），2．523（0．86），4．034（0．40），5．393（16．00），7．734（1．70），7．739（1．86），7．755（3．02），7．760（3．48），7．803（5．56），7．825（2．96），7．844（1．95），7．848（2．51），7．851（1．79），11．245（3．27）。
【０５７７】
中間体74
（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１０８】



MeOH 20mL中（S）－1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン（中間体42）5．0gに、メチルヒドラジンカルボキシレート1．94g（21．6mmol）および0．1N HCl溶液12滴（J．Med．Chem．1992、35、163）を添加し、混合物を還流温度で1時間加熱した。冷却後、反応物を濃縮し、MeOHを添加し、濃縮してHClおよび水を除去した（2回）。これにNaOMe溶液（MeOH60mLでNa 2．26g（98．4mmol）が消費された）を添加した。1時間40分後、HOAc5．9mL（98mmol）を添加し、溶液を濃縮し、EtOAcと水に分配した。EtOAcを除去し、乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中0～20％EtOAcを用いるクロマトグラフィー、引き続いてCH_2Cl_2およびヘキサンからの再結晶によって、生成物3．55gが白色固体として得られた（6

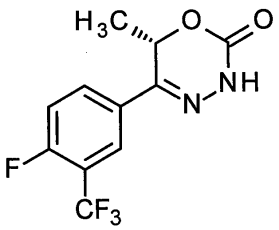
2%）。
^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．46（s，1H），8．02（d，J＝1．7 Hz，1H），7．75（dd，J＝8．4，2．0 Hz，1H），7．61（d，J＝8．5 Hz，1H），5．56（q，J＝7．0 Hz，1H），1．65（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－62．93．LC－MS（方法5）：質量293（M＋1）＋。キラルSFC分析（カラム：ChiralPak AS－H、250x4．6 mm、5 um、移動相調整剤：100%メタノール、勾配：10分間にわたって5～50%メタノール、流量：4 mL／分、背圧：100 bar、カラム温度：40°C。UV検出は200～400 nmとした）によって、98．9：1．1比で5．54分および5．95分に分離エナンチオマーの保持時間が示された。

【０５７８】

中間体75

（6S）－5－（－［（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１０９】



MeOH 15mL中（S）－1－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン3．4g（14mmol、中間体43）およびメチルヒドラジンカルボキシレート1．41g（15．7mmol）に、0．1N HCl溶液9滴（J．Med．Chem．1992、35、163）を添加し、混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応物を濃縮し、MeOHを添加し、濃縮してHClおよび水を除去した（2回）。これに、NaOMe溶液（MeOH 45mLでNa 1．64g（71．5mmol）が消費された）を添加した。2時間後、HOAc4．3mL（72mmol）を添加し、溶液を濃縮し、EtOAcと水に分配した。EtOAcを除去し、乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中10～40%EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって、生成物が一晩静置すると凝固する油2．25 g（57%）として得られた。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．57（s，1H），7．95（dd，J＝6．6，2．0 Hz，1H），7．85（ddd，J＝8．3，4．4，2．3 Hz，1H），7．31（t，J＝9．2 Hz，1H），5．56（q，J＝7．0 Hz，1H），1．65（d，J＝7．0 Hz，4H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－61．68（d，J＝12．6 Hz），－110．74（q，J＝12．7 Hz）。

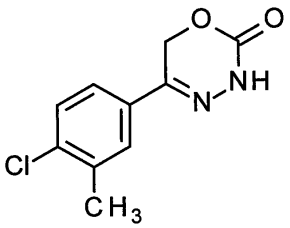
LC－MS（方法5）：質量277（M＋1）＋。

【０５７９】

中間体76

5－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１０】



メチル2－［2－（アセチルオキシ）－1－（4－クロロ－3－メチルフェニル）エチリデン］ヒドラジン－カルボキシレート（3．60 g、12．1 mmol、中間体51）のアセトニトリル（63 mL）中溶液に、炭酸カリウム（1．67 g、12．1 mmol）を添加し、混合物を50℃で3時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、真空中で濃縮した。沈殿を濾別し、水で洗浄し、MTBE中で撹拌し、濾別し、乾燥させると、所望の標記化合物500mg（収率19％、純度97％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝225［M＋H］$^+$

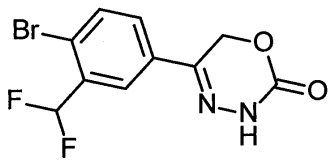
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．97），2．363（14．47），2．518（0．67），2．522（0．51），5．344（16．00），7．485（2．22），7．506（4．13），7．548（1．82），7．553（1．83），7．569（0．93），7．574（1．01），7．701（2．51），7．705（2．30），11．114（1．64）。

【０５８０】

中間体77

5－［4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１１】



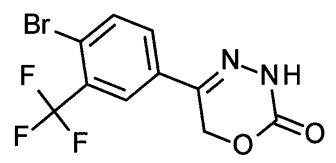
メチル2－（2－アセトキシ－1－（4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル）エチリデン）－ヒドラジンカルボキシレート、8 g（21．0 mmol、中間体61）のエタノール100mL中溶液に、水素化ナトリウム、0．8 g（33．3 mmol）を添加した。得られた混合物を0℃で3時間撹拌した。反応が完了したら（TLCによって監視）、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）で精製すると、生成物4．2 gが黄色固体として得られた。100mgを分取HPLC［カラム：Xbridge prep C18 5um 19＊150m；移動相A：水（0．1％NH_4HCO_3）、移動相B：ACN；流量：20 ml／分；勾配：8分で30％B～55％B；254＆220 nm；t＝7．12分］によって精製すると、生成物44．4 mgが白色固体として得られた。MS（ESIpos）：m／z＝303（M－H）＋。

【０５８１】

中間体78

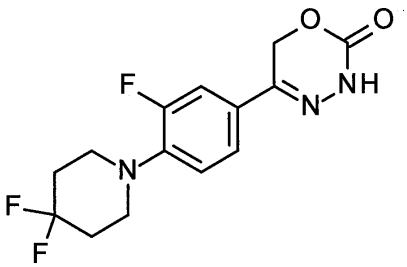
5－［4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１２】



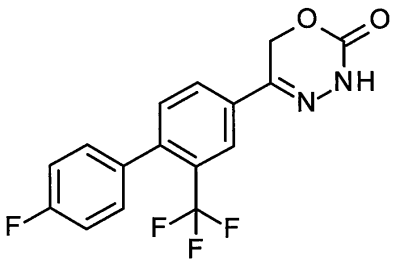
メチル2－（2－アセトキシ－1－（4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチリデン）－ヒドラジンカルボキシレート、1．4 g（2．7 mmol、中間体62）のエタノール50mL中溶液に、0°Cで水素化ナトリウム、0．2 g（4．1 mmol、純度60％）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、0°Cで2時間撹拌した。反応が完了したら

、1N塩化水素溶液でpH値を6～7に調整し、次いで、水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EA／PE＝1／1）で精製すると、生成物0．43 g（49%）が黄色固体として得られた。
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．27（s，1H），8．06（d，1H），7．99（d，1H），7．88（dd，1H），5．43（s，2H）
【０５８２】
実験節－実施例
実施例1
5－［4－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１１３】



5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（160 mg、754μmol、中間体63）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（530μL、3．1mmol）中溶液に、4，4－ジフルオロピペリジン塩酸塩（1：1）（357 mg、2．26 mmol）および少量の炭酸カルシウムを添加した。反応混合物を110℃で6日間撹拌した。次いで、水を添加し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物25．0 mg（純度95%、収率10%）が得られた。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝314［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．069（0．91），2．074（2．12），2．082（1．38），2．104（1．99），2．118（2．69），2．132（1．99），2．153（1．38），2．166（0．91），2．518（4．19），2．523（2．66），3．206（3．71），3．221（4．90），3．234（3．52），5．307（16．00），7．126（1．37），7．148（2．40），7．170（1．61），7．448（1．73），7．453（2．00），7．469（1．37），7．475（2．17），7．482（2．44），7．487（1．47），7．517（2．05），7．523（1．78），11．025（5．03）。
【０５８３】
実施例3
5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１４】



1，4－ジオキサン（830μL）および水（250μL）中（窒素雰囲気）5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90．0 mg、323μmol、中間体64）、（4－フルオロフェニル）ボロン酸（45．2 mg、323μmol）、炭酸カリウム（89．3 mg、646μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．24 mg、19．4μmol）に、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．62 mg、9．69μmol）を添加し、混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物39．0 mg（純度90％、収率32％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．25分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$

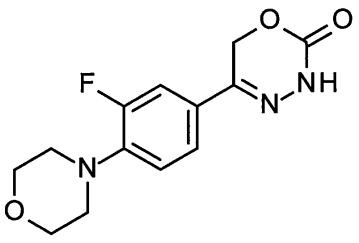
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）：δ［ppm］＝11．25（s，1H），8．10（d，1H），8．01（dd，1H），7．52（d，1H），7．41－7．35（m，2H），7．35－7．28（m，2H），5．47（s，2H）

【０５８４】

実施例4

5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１５】



モルホリン（3．3ml、38mmol）中5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（160mg、754μmol、中間体63）を110℃で18時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル、勾配：25％→100％酢酸エチル）によって精製すると、標記化合物（47．0mg、収率21％）が純度95％で得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝0．84分；MS（ESIpos）：m／z＝280［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．988（0．44），2．518（1．55），2．523（1．03），3．063（4．44），3．075（5．51），3．087（4．72），3．730（4．99），3．741（5．47），3．752（4．67），5．304（16．00），

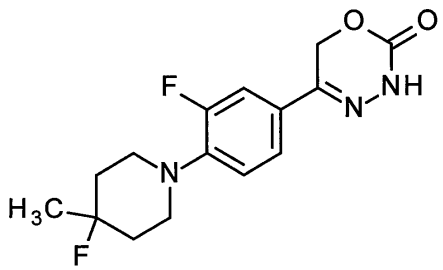
5．759（0．42），7．052（1．25），7．075（2．47），7．097（1．51），7．457（1．53），7．463（2．35），7．470（2．13），7．475（2．25），7．480（1．82），7．483（1．59），7．507（2．04），7．512（1．63），11．017（4．58）。

【０５８５】

実施例5

5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロ－4－メチルピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１６】



5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（149mg、702μmol、中間体63）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（490μL、2．8mmol）中溶液に、4－フルオロ－4－メチルピペリジン塩酸塩（1：1）（216mg、1．40mmol）を添加し、反応混合物を100℃で3日間撹拌した。次いで、水を添加し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物39．0mg（純度95％、収率17％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝310［M＋H］$^+$

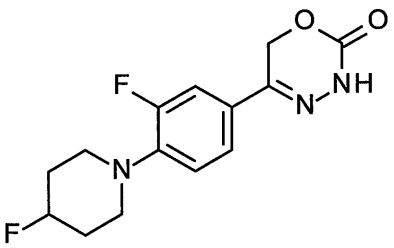
^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d6）δppm 1．38（d，J＝21．60 Hz，3 H）1．87（m，4 H）2．90－3．06（m，2 H）3．27（m，J＝12．42 Hz，2 H）5．30（s，2 H）7．05－7．18（m，1 H）7．40－7．54（m，2 H）11．00（s，1 H）。

【０５８６】

実施例6

5－［3－フルオロ－4－（4－フルオロピペリジン－1－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１７】



5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（102 mg、481μmol、中間体63）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（330μL、1．9 mmol）中溶液に、4－フルオロピペリジン塩酸塩（1：1）（134 mg、962μmol）を添加し、反応混合物を週末にかけて80°Cで撹拌した。次いで、アセトニトリルを添加し、混合物を再び週末にかけて90℃で撹拌した。次いで、水を添加し、水

相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物20．0mg（純度95％、収率13％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．03分；MS（ESIpos）：m／z＝296［M＋H］$^+$

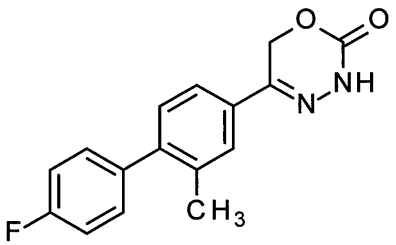
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．809（0．47），1．818（0．74），1．826（0．82），1．835（1．03），1．843（1．16），1．851（1．22），1．860（0．99），1．868（1．02），1．877（0．69），1．886（0．41），1．950（0．61），1．960（0．64），1．971（0．74），1．981（0．63），1．993（0．47），2．004（0．69），2．014（0．75），2．024（0．63），2．036（0．73），2．045（0．62），2．058（0．46），2．075（5．42），2．518（2．16），2．523（1．42），3．026（0．83），3．036（1．01），3．044（0．97），3．055（1．64），3．067（1．34），3．074（1．35），3．084（1．06），3．198（1．12），3．221（1．46），3．247（0．76），4．783（0．50），4．791（0．63），4．800（0．48），4．905（0．50），4．913（0．62），4．922（0．49），5．299（16．00），7．083（0．99），7．107（2．27），7．129（1．56），7．435（1．65），7．440（2．08），7．459（4．84），7．492（2．10），7．497（1．72），11．007（4．72）。

【０５８７】

実施例7

5－（4’－フルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１８】



標記化合物を、（4－フルオロフェニル）ボロン酸から中間体76から、実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．21分；MS（ESIpos）：m／z＝285［M＋H］$^+$

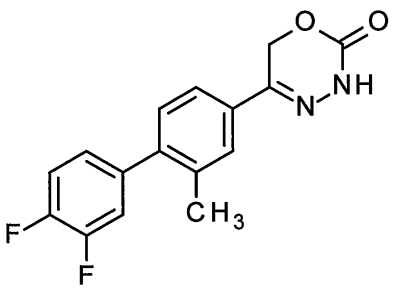
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．09（s，1H），7．66（d，1H），7．60（dd，1H），7．41（t，2H），7．32－7．26（m，3H），5．38（s，2H），2．26（s，3H）

【０５８８】

実施例8

5－（3’，4’－ジフルオロ－2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１１９】



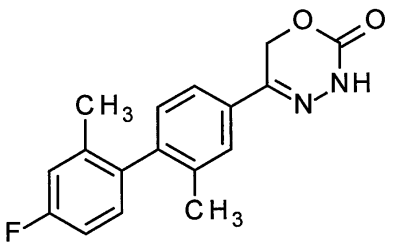
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．24分；MS（ESIpos）：m／z＝303［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．85），2．278（15．36），2．518（1．87），2．523（1．22），5．384（16．00），7．204（0．69），7．208（0．73），7．215（0．75），7．219（0．89），7．226（0．88），7．229（0．87），7．236（0．80），7．240（0．65），7．301（3．13），7．320（3．58），7．477（0．97），7．483（1．70），7．497（1．08），7．505（2．78），7．511（1．94），7．526（1．78），7．532（2．39），7．554（0．81），7．599（1．61），7．602（1．77），7．619（1．34），7．622（1．60），7．666（3．03），11．103（4．86）。

【０５８９】

実施例9

5－（4’－フルオロ－2，2’－ジメチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２０】



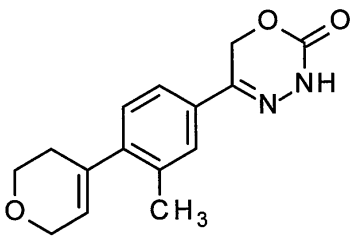
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．28分；MS（ESIpos）：m／z＝299［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．173（0．74），1．232（0．71），2．000（16．00），2．027（14．86），2．323（0．49），2．327（0．66），2．331（0．50），2．522（3．19），2．665（0．49），2．669（0．66），2．673（0．50），5．389（13．67），7．076（1．45），7．082（1．74），7．092（2．67），7．097（1．77），7．103（2．09），7．108（2．77），7．128（0．46），7．145（2．99），7．165（3．29），7．173（1．61），7．179（1．47），7．199（1．43），7．204（1．39），7．579（1．67），7．582（1．73），7．599（1．52），7．602（1．62），7．672（3．16），11．082（4．13）。

【０５９０】

実施例10

5－［4－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－3－メチルフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２１】



標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．94分；MS（ESIpos）：m／z＝273［M＋H］$^+$

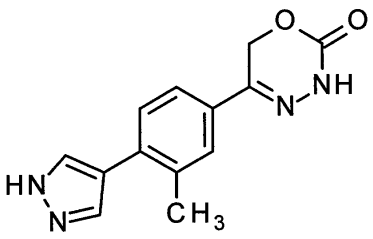
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．266（1．67），2．273（2．29），2．278（2．32），2．284（1．79），2．291（1．33），2．304（16．00），2．518（1．39），2．523（0．91），3．798（2．85），3．812（6．11），3．825（2．73），4．182（1．67），4．188（4．45），4．195（4．45），4．202（1．71），5．334（15．96），5．675（1．70），5．678（2．51），5．682（1．73），7．174（3．10），7．193（3．46），7．495（1．62），7．499（1．80），7．515（1．35），7．520（1．65），7．553（3．14），11．038（4．63）。

【０５９１】

実施例11

5－［3－メチル－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２２】



標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．69分；MS（ESIpos）：m／z＝257［M＋H］$^+$

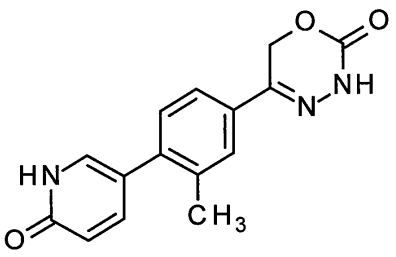
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．80），2．327（0．48），2．425（16．00），2．522（1．35），2．539（1．74），2．669（0．43），5．356（14．98），7．490（2．11），7．511（4．61），7．538（2．33），7．542（2．46），7．559（0．99），7．562（1．17），7．606（3．22），7．811（0．62），8．060（0．61），11．033（5．10），13．065（0．47）。

【０５９２】

実施例12

5－［3－メチル－4－（6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２３】



標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．62分；MS（ESIpos）：m／z＝284［M＋H］$^+$

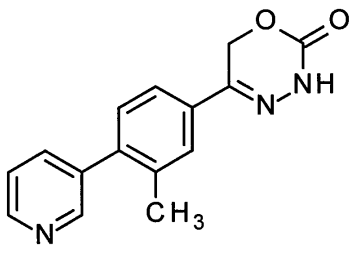
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．052（0．76），1．070（0．42），2．073（4．95），2．251（0．91），2．299（15．80），2．322（0．85），2．327（1．18），2．518（3．08），2．523（2．05），2．539（1．31），2．665（0．58），2．669（0．82），2．673（0．58），5．363（16．00），6．385（3．14），6．408（3．19），7．273（3．32），7．293（3．74），7．392（2．30），7．398（2．52），7．504（2．67），7．511（2．34），7．528（2．45），7．535（2．25），7．555（1．76），7．559（1．92），7．576（1．45），7．580（1．67），7．626（3．23），7．629（2．90），11．073（5．50）。

【０５９３】

実施例13

5－［3－メチル－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２４】

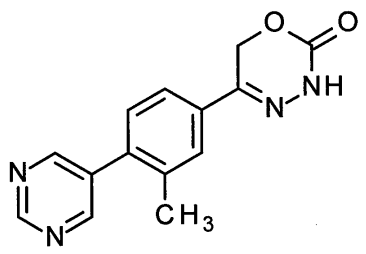


標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。

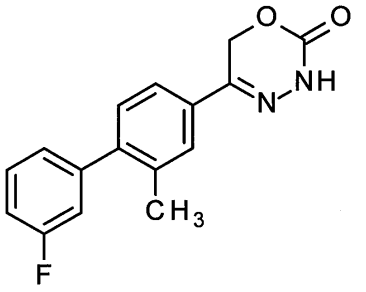
LC－MS（方法1）：R_t＝0．63分；MS（ESIpos）：m／z＝269［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．881（0．51），0．897（0．57），1．149（0．58），1．154（0．62），1．166（0．64），1．171（0．76），1．190（0．46），1．232（1．40），1．237（0．80），1．245（0．59），1．249（1．17），1．254（0．57），1．987（1．11），2．286（14．79），2．518（2．63），2．522（1．86），3．565（14．67），5．395（16．00），6．302（0．81），6．552（0．70），6．926（0．50），7．339（3．03），7．359（3．43），7．478（1．32），7．480（1．35），7．490（1．34），7．492（1．40），7．498（1．50），7．500（1．52），7．510（1．45），7．512（1．47），7．632（1．61），7．636（1．75），7．652（1．35），7．656（1．55），7．700（2．93），7．703（2．67），7．821（1．27），7．825（1．67），7．831（1．30），7．841（1．16），7．846（1．52），7．851（1．09），8．589（2．72），8．594（4．18），8．598（2．45），8．606（1．96），8．609（1．78），11．112（4．34）。

【０５９４】
実施例14
５－［３－メチル－４－（ピリミジン－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１２５】



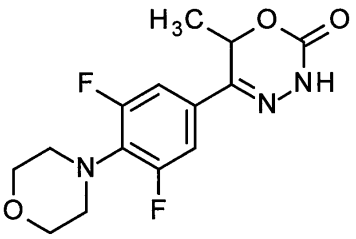
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法2）：R_t＝０．７３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．３１９（１２．３０），２．３３２（０．４９），２．５１８（１．７２），２．５２３（１．２１），２．６６９（０．４３），５．４０３（１２．２０），７．４１９（２．４１），７．４３９（２．８３），７．６６３（１．３５），７．６６７（１．４２），７．６８３（１．０９），７．６８６（１．２２），７．７３０（２．４５），８．８９９（１６．００），９．２２９（６．７５），１１．１３８（３．４４）。
【０５９５】
実施例15
５－（３’－フルオロ－２－メチルビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１２６】



標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．２１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．０７５（２．５９），２．２８１（１５．９０），２．５１８（２．５５），２．５２３（１．７９），５．３８７（１６．００），７．１９５（１．２０），７．１９７（２．０６），７．２００（１．７５），７．２１２（１．７７），７．２１５（３．９８），７．２１９（３．５１），７．２２８（１．７３），７．２３４（１．６２），７．２３７（１．６０），７．２４０（１．４５），７．２４５（１．６７），７．２５０（１．９６），７．２５７（０．４６），７．３０５（３．３１），７．３２５（３．６５），７．４７６（０．８８），７．４９２（１．１９），７．４９４（１．０３），７．４９９（１．０４），７．５０３（０．５４），７．５０６（０．４６），７．５１１（１．００），７．５１４（１．０２），７．５１７（１．０２），７．５３３（０．７６），７．６０３（１．６７），７．６０７（１．８０），７．６２３（１．３８），７．６２７（１．６０），７．６７０（３．１０），１１．０９９（４．７２）。
【０５９６】
実施例17

（rac）－5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１２７】



モルホリン（0．45 mL）中（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（50．0mg、205μmol、中間体71）を100°Cで一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物15．0mg（純度95%、収率22%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．97分；MS（ESIpos）：m／z＝312［M＋H］$^+$

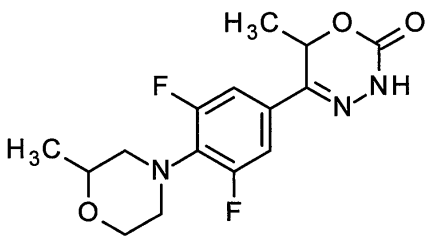
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．232（0．71），1．380（14．79），1．397（16．00），1．411（3．93），2．075（2．64），2．332（3．00），2．336（1．36），2．518（14．71），2．523（9．79），2．673（3．00），2．678（1．29），3．069（0．93），3．079（2．00），3．090（2．00），3．170（7．79），3．181（5．86），3．675（8．79），3．686（9．57），3．698（8．14），3．735（1．93），3．747（3．07），3．758（1．79），5．730（1．07），5．748（4．36），5．765（4．29），5．783（1．07），5．805（1．07），5．823（1．07），7．167（0．57），7．185（0．50），7．386（0．71），7．394（1．07），7．409（6．36），7．437（6．21），7．452（0．79），7．460（0．57），11．198（9．64）。

【０５９７】

実施例18

5－｛3，5－ジフルオロ－4－［2－メチルモルホリン－4－イル］フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（立体異性体の混合物）

【化１２８】



（rac）－6－メチル－5－（3，4，5－トリフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100 mg、純度70%、287μmol、中間体71）および（rac）－2－メチルモルホリン（87．0 mg、860μmol）をアセトニトリル（1．0 mL）に溶解し、混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物22．0mg（純度95%、収率22%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝326［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．075（15．75），1．091（16

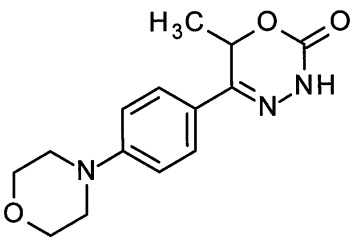
．００），１．１２３（３．５６），１．１２５（３．６８），１．１３９（３．６４），１．１４１（３．７２），１．２３２（０．４５），１．３７９（１３．４２），１．３９６（１４．６９），１．４０９（５．２４），１．４１７（１．５１），２．３３６（０．８２），２．５１８（１４．２８），２．５２３（９．１７），２．５３９（１．７２），２．５６３（０．４５），２．６７８（０．８２），２．８０８（１．０６），２．８１３（０．９４），２．８３９（１．８４），２．８４４（１．３５），２．８６７（１．４７），２．８７２（１．３９），３．０８２（０．７０），３．１１２（２．２１），３．１５５（２．９１），３．１８６（１．８８），３．２５９（０．４５），３．２９０（０．８６），３．５８２（０．７８），３．５９０（１．０２），３．６０９（２．４６），３．６１８（２．２５），３．６２８（１．４７），３．６３６（２．０１），３．６４５（１．９６），３．６６９（１．２３），３．６７５（１．２３），３．６８６（０．５３），３．６９９（０．８２），３．８１２（１．９６），３．８１６（１．６４），３．８３３（１．２７），３．８３９（１．６０），３．８６５（０．７４），３．８９２（０．５７），５．７３１（０．９４），５．７４８（３．７２），５．７６５（３．７６），５．７８２（１．０６），５．８０９（１．０２），５．８２７（０．９８），７．１６５（０．７０），７．１８１（０．７４），７．３６２（０．４１），７．３８４（０．７８），７．３９１（１．１５），７．４０６（５．７７），７．４３４（５．５７），７．４４９（０．７４），７．４５７（０．４９），１１．１９６（９．７０）。

【０５９８】

実施例２０

（ｒａｃ）－６－メチル－５－［４－（モルホリン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１２９】



ＴＨＦ（１．３ｍＬ）中（ｒａｃ）－５－（４－ブロモフェニル）－６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（７８．０ｍｇ、２９０μｍｏｌ、中間体７２）に、モルホリン（５１μＬ、５８０μｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（６．７６ｍｇ、１４．５μｍｏｌ）（アルゴン雰囲気）、ならびに最後にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（９３０μＬ、１．０Ｍ、９３０μｍｏｌ）およびジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２－（２－アミノエチル）フェニル）パラジウム（ＩＩ）（１１．８ｍｇ、１４．５μｍｏｌ）を添加した。混合物を電子レンジ中８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、濾別し、真空中で濃縮した。残渣をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、所望の標記化合物１５．０ｍｇ（純度９５％、収率１８％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝０．８３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

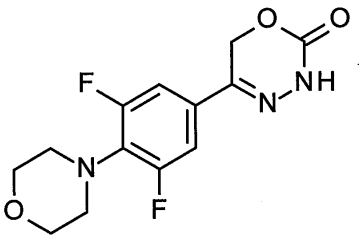
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．３５７（１．７７），１．３８４（１５．４７），１．４０２（１６．００），１．４１９（０．４１），２．３１８（０．５３），２．４５６（０．４４），２．４６１（０．７１），２．４６６（０．８６），２．４７０（１．０４），２．５１８（６．００），２．５２３（４．１１），２．６６０（０．５０），３．１４０（０．４１），３．１５２（０．５６），３．１６４（０．５６），３．１８６（７．４２），３．１９８（９．１７），３．２１１（７．９６），３．７１８（８．７０），３．７３１（９．９４），３．７４３（８．０１），５．６９５（１．０９），５．７１２（４．５８），５．７２９（４．５５），５．７４６（１．０９），６．９７３（７．７８），６．９９６（８．２８），７．５９６（９．３８），７．６１９（８．４３），１０．８９５（５．７１）。

【０５９９】

実施例２１

5－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３０】



メチル2－｛1－［3，5－ジフルオロ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート（70．0mg、213μmol、中間体54）および炭酸カリウム（88．1mg、0．64mmol）をアセトニトリル（0．5mL）に溶解し、混合物を65°Cで4時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物49．0mg（純度95%、収率74%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝298［M＋H］$^+$

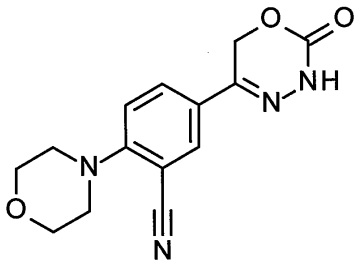
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（2．47），2．518（7．37），2．523（5．54），2．674（0．72），3．167（5．67），3．178（4．32），3．621（0．42），3．674（6．41），3．687（7．16），3．697（5．99），5．304（16．00），7．367（0．58），7．382（3．99），7．410（3．94），7．425（0．58），7．433（0．42），11．140（4．55）。

【０６００】

実施例22

2－（モルホリン－4－イル）－5－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ベンゾニトリル

【化１３１】



メチル2－｛1－［3－シアノ－4－（モルホリン－4－イル）フェニル］－2－ヒドロキシエチリデン｝ヒドラジンカルボキシレート（600mg、1．88mmol、中間体55）のアセトニトリル（5mL）中溶液に、炭酸カリウム（781mg、5．65mmol）を添加し、混合物を60℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで処理した。沈殿を濾別すると、標記化合物150mg（純度95%、収率26%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．80分；MS（ESIpos）：m／z＝287［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．44），2．518（1．22），2．523（0．84），2．994（3．48），3．238（4．31），3．250（5．44），3．262（4．75），3．752（5．00），3．764（5．40），3．775（4．58），5．338（16．00），7．215（3．21），7．238（3．38），7．933（2．04），7．

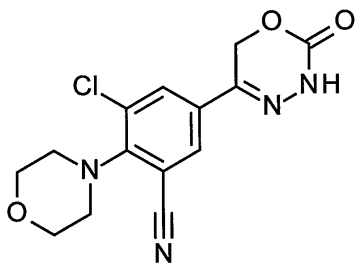
938（2．41），7．954（1．74），7．960（2．39），7．990（4．64），7．995（3．60），11．083（4．34）。

【０６０１】

実施例23

3－クロロ－2－（モルホリン－4－イル）－5－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ベンゾニトリル

【化１３２】



2－（モルホリン－4－イル）－5－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）ベンゾニトリル（60．0mg、210μmol、実施例22）のTHF（2．1mL）中溶液に、1－クロロピロリジン－2，5－ジオン（30．8mg、231μmol）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物14．0mg（純度95％、収率20％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．94分；MS（ESIpos）：m／z＝321［M＋H］$^+$

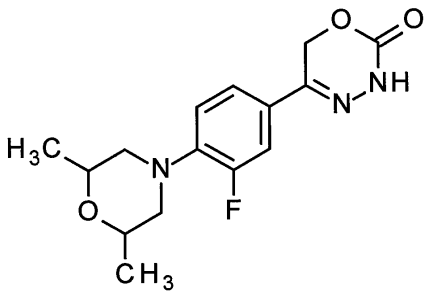
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．02），2．523（0．70），3．323（1．86），3．328（16．00），3．345（1．66），3．730（1．64），3．741（1．83），3．752（1．47），5．353（4．79），7．998（1．28），8．003（2．14），8．019（2．05），8．024（1．33），11．224（1．46）。

【０６０２】

実施例24

5－｛4－［2，6－ジメチルモルホリン－4－イル］－3－フルオロフェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３３】



5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（70．0mg、330μmol、中間体63）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（570μL）中溶液に、2，6－ジメチルモルホリン（57．0mg、495μmol）を添加し、反応混合物を120°Cで5日間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物6．00mg（純度95％、収率6％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝308［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．115（16．00），1．131（15．50），1．209（2．57），1．225（2．74），2．075（0．62），2．336（1．0

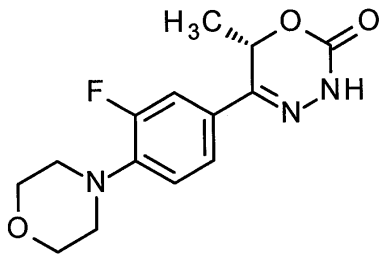
1），2．383（1．51），2．412（2．18），2．439（1．79），2．518（11．75），2．523（8．39），2．678（0．95），3．359（2．07），3．717（0．90），3．722（1．01），3．732（1．06），3．738（1．23），3．742（1．23），3．748（1．12），3．758（1．01），3．764（0．84），5．303（14．10），5．348（0．39），7．044（1．01），7．067（2．01），7．089（1．23），7．445（1．45），7．450（1．79），7．463（1．90），7．467（3．13），7．499（1．79），7．504（1．40），11．010（4．31）。

【０６０３】

実施例25－1

（6S）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３４】



文献手順（J．Med．Chem．1990、35、163）に従って、EtOH 2mLおよび0．1N HCl 2滴中1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン320mg（1．26mmol、中間体36）に、メチルヒドラジンカルボキシレート113mg（1．26mmol）を添加し、反応混合物を加熱還流した。40分後、メチルヒドラジンカルボキシレートさらに11mgを添加し、加熱をさらに20分間続けた。冷却後、混合物を濃縮し、さらにMeOHに続いて濃縮を2回行い、残留水および酸を除去した。粗生成物をEtOH 1mLに溶解し、粗混合物にNaOEt溶液（EtOH4mLでナトリウム289mgが消費された）を添加し、混合物を2時間撹拌した後、濾過した。固体をわずかに酸性の（HCl）水とEtOAcの混合物に添加した。EtOAc層を分離し、乾燥させ、濃縮すると、生成物125mg（34%）が灰白色固体として得られた。

^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．28（s，1H），7．44（d，J＝14．1 Hz，1H），7．30（d，J＝12．5 Hz，1H），6．94（t，J＝8．6 Hz，1H），5．50（q，J＝6．9 Hz，1H），3．97－3．81（m，4H），3．25－3．05（m，4H），1．62（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－120．67．LC－MS（方法5）：294［M＋H］$^{+}$

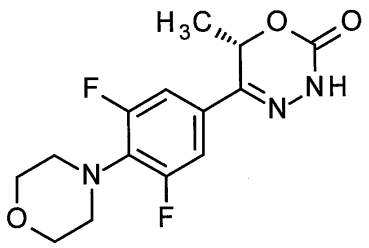
キラルSCFクロマトグラフィーによってエナンチオマーを分離した：カラム：ChiralPak AS－H、250x4．6mm、5um、移動相調整剤：100%メタノール、勾配：10分間にわたって5～50%メタノール、流量：4 mL／分、背圧：100 bar、カラム温度：40°C。UV検出は200～400nmであった。分離エナンチオマーの保持時間：6．58分および6．92分。エナンチオ選択的合成からの生成物の分析は、2．5（6．58分）：97．5（6．93分）の比を示した。

【０６０４】

実施例25－2

（6S）－5－（3，5－ジフルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３５】



文献手順（J．Med．Chem．1990、35、163）に従って、MeOH 5mLおよび0．1N HCl 3滴中（S）－1－（3，5－ジフルオロ－4－モルホリノフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン1g（5．34mmol、中間体37）に、メチルヒドラジンカルボキシレート481mg（5．34mmol）を添加し、反応混合物を3時間加熱還流した後、冷却し、濃縮し、さらにMeOHを2回添加し、濃縮して、残留水およびHClを除去した。粗生成物のほとんどがMeOH約10mLに溶解し、固体を濾過し、MeOHですすぎ、固体935mgを回収した。この固体をEtOH6mL中で撹拌し、これにNaOEt溶液（EtOH 15mLでNa 600mgが消費された）を添加した。全ての固体がすぐに溶解したが、30分後、大量の沈殿が現れ、濾過し、冷EtOHですすいだ。固体490mgをEtOAcに溶解し、わずかに酸性の（HCl）水ですすぎ、EtOAc層を乾燥させ、濃縮して白色固体生成物433mgの（51％）にした。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．44（s，1H），7．17（d，J＝9．9 Hz，2H），5．44（q，J＝7．0 Hz，1H），3．92－3．75（m，4H），3．29（s，4H），1．62（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－118．99．LC－MS（方法5）：312［M＋H］$^{+}$

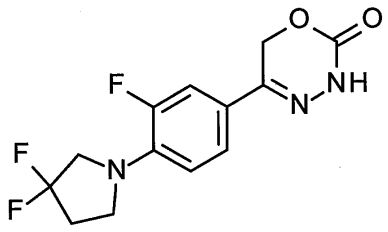
キラルSCFクロマトグラフィーによってエナンチオマーを分離した：カラム：ChiralPak AS－H、250x4．6mm、5um、移動相調整剤：100％メタノール、勾配：10分間にわたって5～50％メタノール、流量：4 mL／分、背圧：100 bar、カラム温度：40°C。UV検出は200～400nmであった。分離エナンチオマーの保持時間：5．77分および5．92分。エナンチオ選択的合成からの生成物の分析は、5．92分のピークのみを示した。

【０６０５】

実施例26

5－［4－（3，3－ジフルオロピロリジン－1－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３６】



5－（3，4－ジフルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115mg、542μmol、中間体63）のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（280μl、1．6mmol）およびアセトニトリル（1．0ml、19mmol）中溶液に、3，3－ジフルオロピロリジン塩酸塩（1：1）（233mg、1．63mmol）を添加した。反応混合物を95℃で16時間、次いで、室温で10日間撹拌した。次いで、水を添加し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物25．0mg（純度95％、収率15％

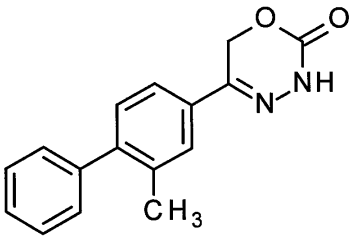
）が得られた。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．06分；MS（ESIpos）：m／z＝300［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．04），2．440（0．55），2．459（1．13），2．477（1．85），2．518（3．17），2．522（2．01），2．530（1．21），2．549（0．59），3．593（1．52），3．596（1．61），3．611（2．90），3．615（2．95），3．629（1．52），3．632（1．46），3．802（1．13），3．808（1．21），3．835（2．28），3．842（2．33），3．869（1．15），3．875（1．12），5．283（16．00），6．811（1．40），6．833（2．27），6．856（1．52），7．407（1．79），7．412（2．06），7．428（1．56），7．433（2．03），7．450（2．39），7．455（1．74），7．488（2．10），7．493（1．91），10．945（4．54）。

【０６０６】

実施例27

5－（2－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３７】



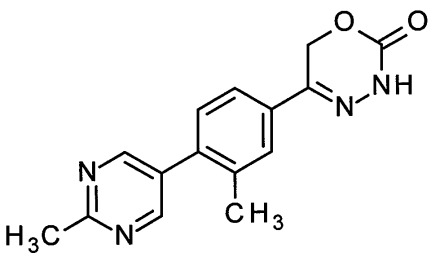
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝267［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．273（14．45），2．518（2．88），2．522（1．87），5．385（16．00），7．279（2．96），7．299（3．38），7．350（2．25），7．353（3．50），7．357（1．60），7．364（0．99），7．370（5．69），7．374（4．65），7．383（0．75），7．388（2．34），7．395（0．58），7．404（1．42），7．407（1．78），7．411（0．82），7．445（3．64），7．449（1．40），7．461（2．34），7．464（4．34），7．469（1．00），7．478（0．65），7．482（1．54），7．485（0．91），7．596（1．46），7．599（1．58），7．615（1．21），7．619（1．47），7．661（2．73），7．665（2．41），11．083（4．11）。

【０６０７】

実施例28

5－［3－メチル－4－（2－メチルピリミジン－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３８】



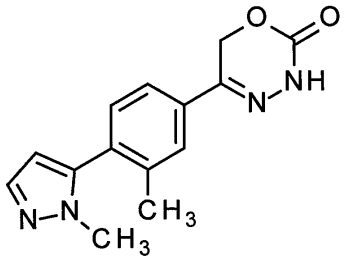
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．80分；MS（ESIpos）：m／z＝283［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．075（0．60），2．309（14．06），2．322（0．90），2．327（1．04），2．332（0．75），2．517（3．94），2．522（2．64），2．665（0．81），2．669（1．16），2．674（1．14），2．684（16．00），5．396（12．61），7．384（2．72），7．404（3．11），7．645（1．46），7．649（1．64），7．665（1．20），7．669（1．43），7．713（2．82），8．762（14．78），11．125（4．23）。

【０６０８】

実施例29

5－［3－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１３９】



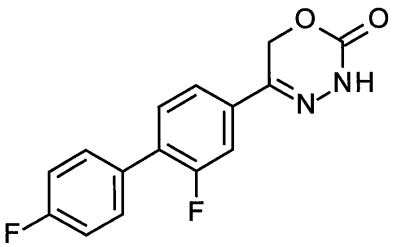
標記化合物を、中間体76から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．84分；MS（ESIpos）：m／z＝271［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．180（10．00），2．518（1．44），2．522（0．92），3．607（16．00），5．396（9．67），6．307（3．52），6．311（3．58），7．347（1．98），7．367（2．26），7．509（3．43），7．513（3．50），7．622（1．08），7．626（1．14），7．642（0．91），7．646（1．00），7．717（1．97），11．136（2．85）。

【０６０９】

実施例30

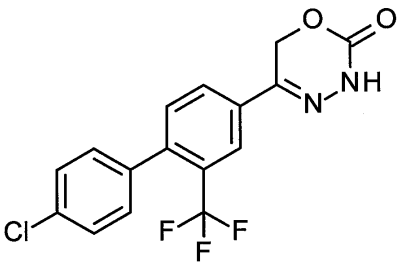
5－（2，4’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４０】

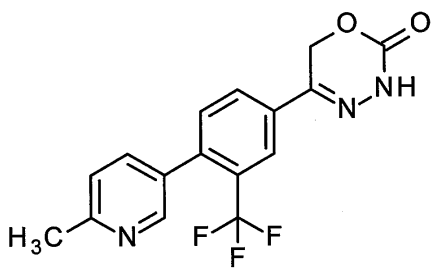


標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．16分；MS（ESIpos）：m／z＝289［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．62），2．523（1．13），5．402（16．00），7．322（3．02），7．327（0．94），7．338（1．15），7．344（6．59），7．350（1．08），7．361（0．99），7．366（3．44），7．615（0．62），7．627（1．86），7．634（4．89），7．637（3．92），7．644（5．15），7．650（6．98），7．658（1．19），7．664（3．32），7．6

67（3．42），11．200（4．60）。
【０６１０】
実施例31
5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１４１】



1，4－ジオキサン（990μl）および水（300μl）（窒素雰囲気）中5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（107mg、384μmol、中間体64）、2－（4－クロロフェニル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（137mg、576μmol）、炭酸カリウム（106mg、768μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（11．0mg、23．0μmol）に、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．06mg、11．5μmol）を添加し、混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を耐水性フィルタで濾別し、真空中で濃縮した。残渣をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、所望の標記化合物41．0mg（純度95％、収率29％）が得られた。
LC－MS（方法1）：Rt＝1．33分；MS（ESIpos）：m／z＝355［M＋H］$^+$
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）：δ［ppm］＝11．26（s，1H），8．11（d，1H），8．02（dd，1H），7．56－7．50（m，3H），7．36（d，2H），5．47（s，2H）
【０６１１】
実施例32
5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１４２】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（95．0mg、341μmol、中間体64）、2－メチル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン（112mg、511μmol）、炭酸カリウム（94．2mg、682μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．75

mg、20．5μmol）を1，4－ジオキサン870μLおよび水260μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．05mg、10．2μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物21．0mg（純度95％、収率17％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．78分；MS（ESIpos）：m／z＝336［M＋H］$^+$

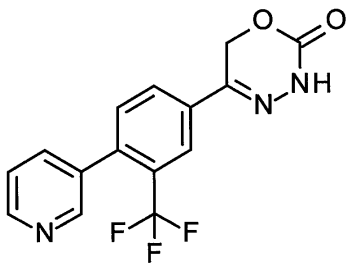
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．23），2．327（0．93），2．331（0．67），2．518（3．71），2．523（2．56），2．539（16．00），2．669（0．92），2．673（0．67），5．477（14．23），7．357（2．41），7．377（2．68），7．545（2．26），7．566（2．43），7．660（1．42），7．666（1．42），7．680（1．24），7．686（1．25），8．029（1．51），8．033（1．59），8．049（1．34），8．052（1．48），8．128（3．04），8．133（2．84），8．396（2．36），8．401（2．32），11．260（4．73）。

【0612】

実施例33

5－［4－（ピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化143】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（86．0mg、309μmol、中間体64）、3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン（94．9mg、463μmol）、炭酸カリウム（85．3mg、617μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（8．83mg、18．5μmol）を1，4－ジオキサン790μLおよび水240μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．29mg、9．26μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物55．0mg（純度95％、収率53％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝322［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．232（0．44），2．327（0．81），2．331（0．60），2．518（3．34），2．522（2．08），2．669（0．82），2．673（0．60），5．485（16．00），7．502（1．57），7．504（1．58），7．514（1．64），7．516（1．65），7．521（1．79），7．523（1．76），7．533（1．79），7．535（1．79），7．580（2．69），7．600（2．89），7．791（1．75），7．811（1．50），8．046（1．84），8．050（1．92），8．066（

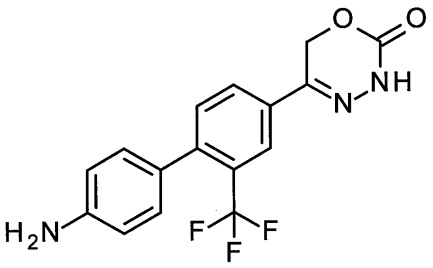
1．64），8．070（1．77），8．145（3．63），8．148（3．42），8．545（2．93），8．550（2．86），8．654（2．67），8．658（2．74），8．666（2．69），8．670（2．53），11．271（5．14）。

【０６１３】

実施例34

5－［4’－アミノ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４４】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（95．0mg、341μmol、中間体64）、4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）アニリン（112mg、511μmol）、炭酸カリウム（94．2mg、682μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．75mg、20．5μmol）を1，4－ジオキサン870μLおよび水260μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．05mg、10．2μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物15．0mg（純度95％、収率12％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．98分；MS（ESIpos）：m／z＝336［M＋H］$^+$

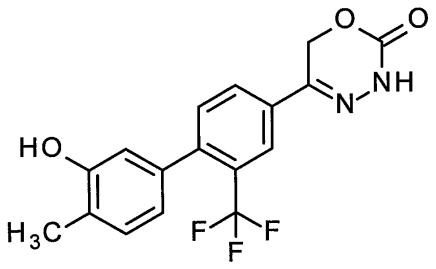
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（2．00），2．522（1．38），5．314（6．31），5．444（16．00），6．589（0．68），6．596（5．91），6．601（1．80），6．612（1．95），6．617（6．48），6．623（0．68），6．989（4．19），7．010（3．67），7．425（2．50），7．445（2．66），7．929（1．64），7．932（1．70），7．949（1．45），7．953（1．59），8．037（3．39），8．041（3．14），11．191（5．48）。

【０６１４】

実施例35

5－［3’－ヒドロキシ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４５】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（97．0mg、348μmol、中間体64）、（3－ヒドロキシ－4－メチルフェニル）ボロン酸（79．4mg、522μmol）、炭酸カリウム（96．2mg、696μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．96mg、20．9μmol）を1，4－ジオキサン890μLおよび水270μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．22mg、10．4μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物41．0mg（純度90％、収率30％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝351［M＋H］$^+$

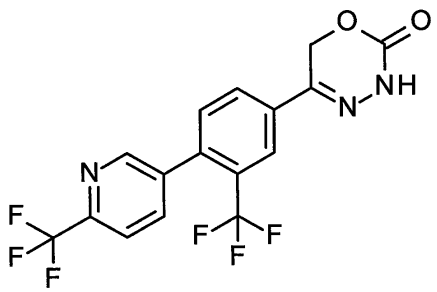
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．11），2．123（1．92），2．160（15．29），2．518（1．75），2．523（1．16），5．459（16．00），6．635（1．73），6．654（1．85），6．737（3．58），6．948（0．43），6．952（0．40），7．110（2．75），7．129（2．57），7．447（2．70），7．467（2．86），7．964（1．82），7．968（1．89），7．984（1．62），7．988（1．75），8．067（3．65），8．071（3．42），9．362（0．76），9．495（7．97），11．225（5．99）。

【０６１５】

実施例36

5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４６】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（95．0mg、341μmol、中間体64）、5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－2－（トリフルオロメチル）ピリジン（140mg、511μmol）、炭酸カリウム（94．2mg、682μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビ

フェニル（9．75mg、20．5μmol）を1，4－ジオキサン870μLおよび水260μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．05mg、10．2μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物59．0mg（純度95％、収率42％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．20分；MS（ESIpos）：m／z＝390［M＋H］$^+$

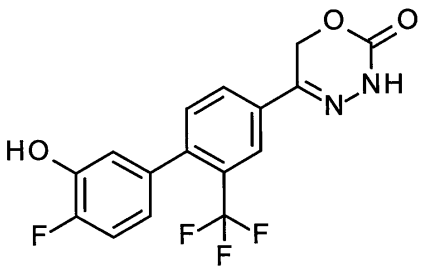
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（2．93），2．518（1．68），2．522（1．10），5．496（16．00），7．660（2．40），7．680（2．60），8．044（2．01），8．046（2．07），8．064（3．56），8．066（3．56），8．084（1．65），8．088（1．73），8．109（2．17），8．133（0．98），8．138（0．97），8．178（3．24），8．182（3．03），8．774（2．61），11．297（4．59）。

【０６１６】

実施例37

5－［4’－フルオロ－3’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４７】

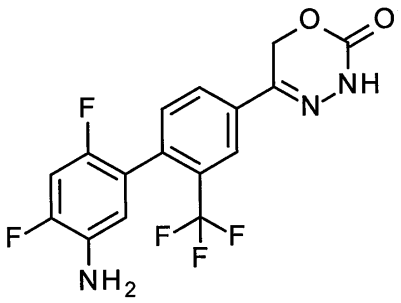


反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90．0mg、323μmol、中間体64）、（4－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（75．5mg、485μmol）、炭酸カリウム（89．3mg、646μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．24mg、19．4μmol）を1，4－ジオキサン1．5mLおよび水500μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．62mg、9．69μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物38．0mg（純度95％、収率32％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝355［M＋H］$^+$

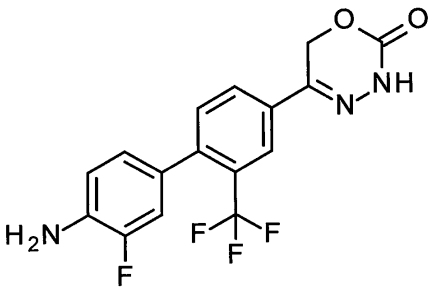
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．59），2．461（0．40），2．466（0．50），2．471（0．66），2．518（2．53），2．522（1．58），5．462（16．00），6．709（0．76），6．714（0．90），6．719（0．91），6．725（0．90），6．730（0．96），6．735（1．01），6．740（0．91），6．746（0．85），6．887（1．58），6．893（1．52），6．909（1．60），6．914（1．47），7．189（2．17），7．210（2．15），7．217（2．27），7．238（2．02），7．483（2．61），7．503（2．77），7．975（1．74），7．980（1．80），7．995（1．55），7．999（1．65），8．077（3．52），8．081（3．23

），10．097（2．17），11．238（5．47）。
【０６１７】
実施例38
5－［5’－アミノ－2’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１４８】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（94．0mg、337μmol、中間体64）、（5－アミノ－2，4－ジフルオロフェニル）ボロン酸塩酸塩（1：1）（106mg、506μmol）、炭酸カリウム（140mg、1．01mmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．65mg、20．2μmol）を1，4－ジオキサン1．5mLおよび水500μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．96mg、10．1μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物62．0mg（純度95％、収率47％）が得られた。
LC－MS（方法2）：R_t＝1．08分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（9．18），2．518（1．73），2．523（1．22），5．154（5．11），5．468（16．00），6．634（1．32），6．653（1．50），6．658（1．44），6．678（1．30），7．125（1．76），7．150（1．95），7．154（1．94），7．177（1．76），7．501（2．48），7．521（2．63），7．995（1．70），7．999（1．76），8．015（1．51），8．019（1．66），8．093（3．39），8．097（3．16），11．249（4．52）。
【０６１８】
実施例39
5－［4’－アミノ－3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１４９】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（９８．０ｍｇ、３５２μｍｏｌ、中間体６４）、２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１２５ｍｇ、５２８μｍｏｌ）、炭酸カリウム（９７．２ｍｇ、７０３μｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１０．１ｍｇ、２１．１μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン９００μＬおよび水２７０μＬに懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。次いで、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）（８．３０ｍｇ、１０．６μｍｏｌ）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物４１．０ｍｇ（純度９０％、収率３０％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法２）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

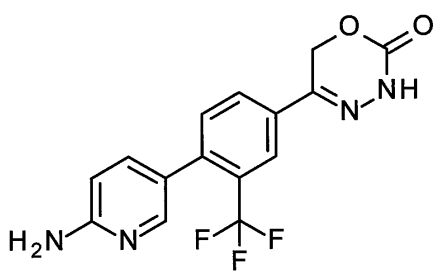
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．２４５（５．２９），２．０７４（１３．２０），２．３２７（１．００），２．３３１（０．７２），２．５１８（３．８８），２．５２３（２．６５），２．６６９（１．０１），２．６７３（０．７４），５．３９１（６．６５），５．４５１（１６．００），６．７８７（１．３２），６．８０８（２．６８），６．８３０（２．５３），６．８５２（２．３０），６．８５６（２．２５），６．８７２（１．０１），６．８７７（１．０７），６．９６８（１．６５），６．９７３（１．５０），６．９９９（１．６３），７．４６９（２．５８），７．４８９（２．７３），７．６９４（０．５０），７．９４９（１．７４），７．９５３（１．７９），７．９６９（１．５５），７．９７３（１．６５），８．０５４（３．５７），８．０５８（３．３３），１１．２１３（２．５８）。

【０６１９】

実施例４０

５－［４－（６－アミノピリジン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１５０】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（８０．０ｍｇ、２８７μｍｏｌ、中間体６４）

、5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン－2－アミン（94．8mg、431μmol）、炭酸カリウム（79．4mg、574μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（8．21mg、17．2μmol）を1，4－ジオキサン740μLおよび水220μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（6．78mg、8．61μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物34．0mg（純度95％、収率33％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．85分；MS（ESIpos）：m／z＝337［M＋H］$^+$

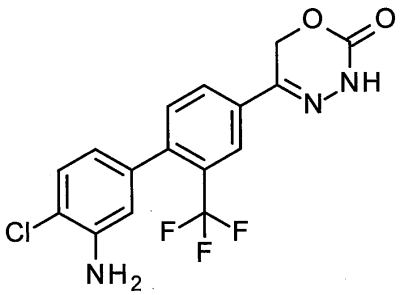
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．71），2．518（2．18），2．522（1．50），5．454（16．00），6．179（6．07），6．487（3．09），6．489（3．09），6．509（3．08），6．511（3．03），7．348（1．30），7．354（1．31），7．369（1．22），7．374（1．23），7．479（2．34），7．500（2．49），7．852（2．54），7．858（2．51），7．967（1．55），7．971（1．61），7．988（1．36），7．991（1．49），8．072（3．19），8．076（2．96），11．216（5．06）。

【0620】

実施例41

5－［3’－アミノ－4’－クロロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化151】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（94．0mg、337μmol、中間体64）、（3－アミノ－4－クロロフェニル）ボロン酸（86．7mg、506μmol）、炭酸カリウム（93．3mg、675μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．65mg、20．2μmol）を1，4－ジオキサン870μLおよび水260μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．96mg、10．1μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物46．0mg（純度95％、収率35％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝370［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（16．00），5．460（7．51），5．512（2．42），6．452（0．76），6．457（0．77），6．473（0．78），6．478（0．78），6．728（1．65），6．733（1．55），7．234（2．26）

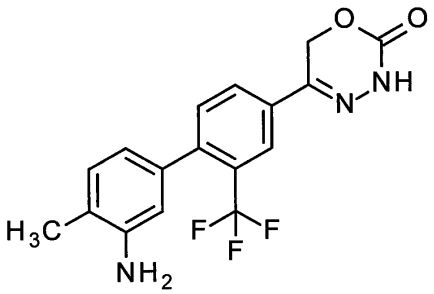
，７．２５５（２．０９），７．４６０（１．２４），７．４８０（１．３１），７．９７３（０．８３），７．９７７（０．８７），７．９９３（０．７４），７．９９７（０．８０），８．０７１（１．６８），８．０７５（１．５４），１１．２３４（１．８４）。

【０６２１】

実施例４２

５－［３’－アミノ－４’－メチル－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１５２】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１０２ｍｇ、３６６μｍｏｌ、中間体６４）、（３－アミノ－４－メチルフェニル）ボロン酸（８２．９ｍｇ、５４９μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０１ｍｇ、７３２μｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１０．５ｍｇ、２２．０μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン９４０μＬおよび水２８０μＬに懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。次いで、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（８．６４ｍｇ、１１．０μｍｏｌ）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物８１．０ｍｇ（純度９５％、収率６０％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法２）：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

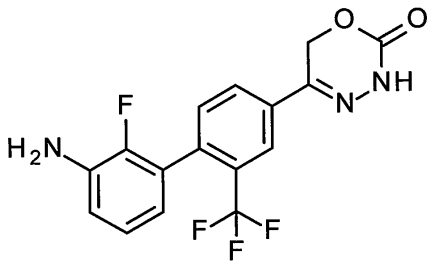
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．０７４（２．８６），２．０８６（１３．８５），２．５１８（１．１６），２．５２３（０．７９），４．９７５（４．７３），５．４５４（１６．００），６．３８８（１．５３），６．４０６（１．６１），６．５５５（３．２４），６．５５８（３．０６），６．９５５（２．５４），６．９７５（２．４４），７．４２０（２．５２），７．４４０（２．６４），７．９４７（１．６８），７．９５１（１．７３），７．９６８（１．４８），７．９７１（１．６２），８．０５１（３．４０），８．０５４（３．１４），１１．２１３（５．２８）。

【０６２２】

実施例４３

５－［３’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１５３】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（８０．２ｍｇ、２８８μｍｏｌ、中間体６４）、２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１０２ｍｇ、４３２μｍｏｌ）、炭酸カリウム（７９．６ｍｇ、５７６μｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（８．２３ｍｇ、１７．３μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン７４０μＬおよび水２２０μＬに懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。次いで、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（II）（６．７９ｍｇ、８．６４μｍｏｌ）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物５１．０ｍｇ（純度９５％、収率４８％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法２）：R_t＝１．０４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

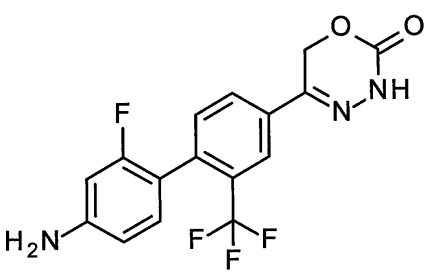
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．０７４（１６．００），２．３２３（０．４６），２．３２７（０．６０），２．３３１（０．４５），２．５１８（２．０３），２．５２２（１．３３），２．６６５（０．４４），２．６６９（０．５９），２．６７３（０．４３），５．２５３（４．９４），５．４７２（１３．６９），６．３６９（０．８９），６．３８５（１．６４），６．４０１（０．８６），６．７９７（０．７９），６．８０１（０．８２），６．８１７（１．６９），６．８２１（１．６４），６．８３８（１．１９），６．８４２（１．０７），６．８９６（１．８７），６．９１６（２．６６），６．９３６（１．０９），７．４９３（２．２９），７．５１３（２．４３），７．９９２（１．６４），７．９９５（１．６８），８．０１６（１．５７），８．０９６（３．２４），８．０９９（３．０６）。

【０６２３】

実施例４４

５－［４’－アミノ－２’－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１５４】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（８２．０ｍｇ、２９４μｍｏｌ、中間体６４）

、3－フルオロ－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）アニリン（105mg、441μmol）、炭酸カリウム（81．3mg、589μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（8．42mg、17．7μmol）を1，4－ジオキサン760μLおよび水230μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（6．95mg、8．83μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物9．00mg（純度95％、収率8％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．00分；MS（ESIneg）：m／z＝352［M－H］$^-$

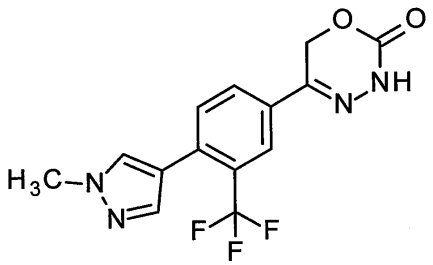
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．73），2．332（1．24），2．336（0．55），2．518（5．59），2．522（3．67），2．539（0．67），2．673（1．24），2．678（0．55），5．454（16．00），5．603（5．98），6．363（1．85），6．368（2．13），6．394（1．58），6．399（2．43），6．409（2．88），6．415（1．70），6．430（2．52），6．435（2．09），6．882（1．31），6．905（2．31），6．925（1．15），7．441（2．40），7．461（2．55），7．951（1．70），7．955（1．76），7．971（1．49），7．975（1．61），8．057（3．49），8．062（3．22），11．215（5．56）。

【0624】

実施例45

5－［4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化155】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（94．0mg、337μmol、中間体64）、1－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（105mg、506μmol）、炭酸カリウム（93．3mg、675μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．65mg、20．2μmol）を1，4－ジオキサン870μLおよび水260μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．96mg、10．1μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物47．0mg（純度95％、収率41％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．91分；MS（ESIpos）：m／z＝325［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．522（0．64），3．888（0．6

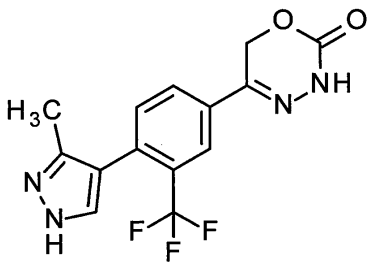
3），3．903（16．00），5．441（11．08），7．621（1．97），7．636（3．95），7．949（1．37），7．952（1．44），7．973（4．85），8．061（2．56），8．065（2．43），11．204（2．04）。

【０６２５】

実施例46

5－［4－（3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１５６】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（80．0mg、287μmol、中間体64）、（3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）ボロン酸（54．2mg、431μmol）、炭酸カリウム（79．4mg、574μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（8．21mg、17．2μmol）を1，4－ジオキサン740μLおよび水220μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（6．78mg、8．61μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物17．0mg（純度95％、収率17％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．83分；MS（ESIpos）：m／z＝325［M＋H］$^+$

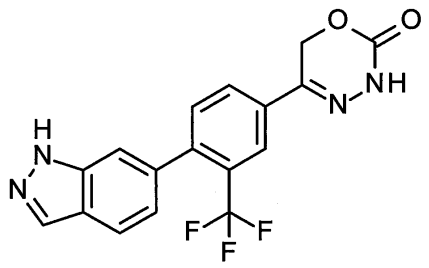
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．050（1．20），2．074（0．83），2．137（2．21），2．322（0．54），2．327（0．73），2．331（0．53），2．518（2．70），2．522（1．78），2．539（1．91），2．665（0．54），2．669（0．74），2．673（0．54），5．453（16．00），7．376（0．65），7．473（1．29），7．493（1．38），7．952（1．89），7．955（1．96），7．972（1．69），7．976（1．81），8．077（3．55），11．210（4．03），12．800（0．50）。

【０６２６】

実施例47

5－［4－（1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１５７】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115mg、413μmol、中間体64）、1H－インダゾール－6－イルボロン酸（100mg、619μmol）、炭酸カリウム（114mg、825μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（11．8mg、24．8μmol）を1，4－ジオキサン1．1mLおよび水320μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．74mg、12．4μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。変換が不完全であったので、1H－インダゾール－6－イルボロン酸（66mg、408μmol）およびクロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（324．3mg、412．9μmol）を再度添加し、混合物を80℃で一晩加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物38．0mg（純度95％、収率24％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝361［M＋H］$^+$

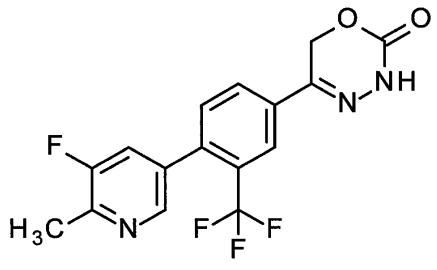
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（4．84），2．518（1．55），2．523（1．01），5．489（16．00），7．051（1．77），7．072（1．89），7．468（3．18），7．575（2．44），7．596（2．61），7．824（2．77），7．845（2．62），8．017（1．64），8．021（1．68），8．037（1．41），8．041（1．54），8．126（3．35），8．131（3．20），8．147（3．03），11．252（2．35），13．190（1．81）。

【０６２７】

実施例48

5－［4－（5－フルオロ－6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１５８】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒ

ドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（95．0mg、341μmol、中間体64）、（5－フルオロ－6－メチルピリジン－3－イル）ボロン酸（79．2mg、511μmol）、炭酸カリウム（94．2mg、682μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．75mg、20．5μmol）を1，4－ジオキサン1．5mLおよび水510μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．05mg、10．2μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物16．0mg（純度95%、収率13%）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．10分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$

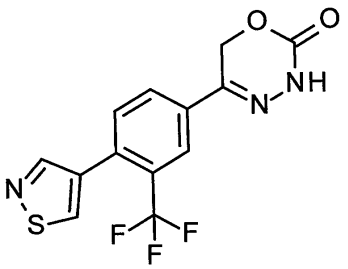
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（2．62），2．518（9．97），2．522（5．37），2．526（8．33），2．673（0．58），5．428（3．94），5．482（16．00），7．594（2．25），7．615（2．41），7．715（1．42），7．719（1．42），7．741（1．41），7．745（1．42），7．830（0．46），7．852（0．60），8．047（1．49），8．050（1．57），8．067（1．31），8．071（1．46），8．083（0．62），8．089（0．55），8．142（2．98），8．146（2．76），8．281（2．75），11．276（3．96）。

【0628】

実施例49

5－［4－（1，2－チアゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化159】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（108mg、388μmol、中間体64）、4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1，2－チアゾール（123mg、581μmol）、炭酸カリウム（107mg、775μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（11．1mg、23．3μmol）を1，4－ジオキサン1．7mLおよび水580μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．15mg、11．6μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物49．0mg（純度95%、収率37%）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．03分；MS（ESIpos）：m／z＝328［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．96），2．518（0．74），2．523（0．54），5．477（16．00），7．648（2．03），7．668（2．24

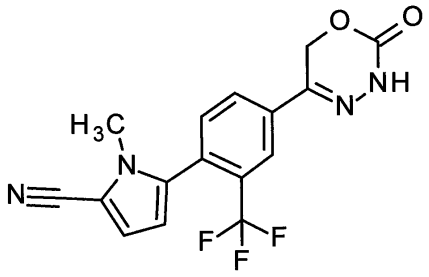
），８．０２９（１．３８），８．０３３（１．４３），８．０５０（１．２２），８．０５３（１．３２），８．１３７（２．６９），８．１４１（２．５０），８．６４４（４．８１），９．１５６（５．８７），１１．２６７（１．５１）。

【０６２９】

実施例５０

１－メチル－５－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル

【化１６０】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１３３ｍｇ、４７６μｍｏｌ、中間体６４）、（５－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）ボロン酸（１０７ｍｇ、７１４μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３２ｍｇ、９５３μｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（１３．６ｍｇ、２８．６μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン２．１ｍＬおよび水７１０μＬに懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。次いで、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１１．２ｍｇ、１４．３μｍｏｌ）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物１００ｍｇ（純度９５％、収率５７％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法２）：R_t＝１．１１分；ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝３４７［Ｍ－Ｈ］$^-$

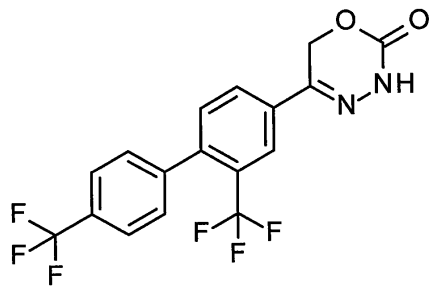
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．０７４（１．１５），２．５１８（１．２２），２．５２２（０．７８），３．３３０（１６．００），３．６３５（０．５１），５．４８２（１４．１６），６．２６４（２．６８），６．２７４（２．７５），７．０６４（５．０４），７．０７４（４．８６），７．６７３（２．２８），７．６９３（２．４８），８．０６０（１．５９），８．０６４（１．６８），８．０８０（１．４０），８．０８３（１．５３），８．１５９（３．１４），８．１６２（３．０１），１１．３０３（４．４４）。

【０６３０】

実施例５１

５－［２，４’－ビス（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１６１】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（118mg、424μmol、中間体64）、4，4，5，5－テトラメチル－2－［4－（トリフルオロメチル）フェニル］－1，3，2－ジオキサボロラン（173mg、635μmol）、炭酸カリウム（117mg、847μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（12．1mg、25．4μmol）を1，4－ジオキサン1．9mLおよび水630μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．0mg、12．7μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物41．0mg（純度95％、収率24％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．34分；MS（ESIneg）：m／z＝387［M－H］$^-$

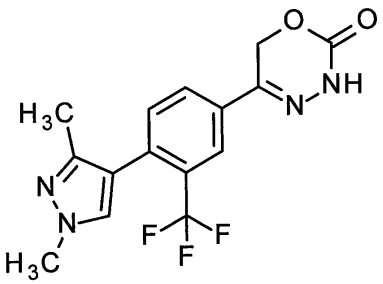
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．60），2．518（1．30），2．522（0．87），5．485（16．00），7．558（2．86），7．573（4．04），7．578（4．21），7．592（4．18），7．840（4．85），7．861（4．14），8．040（1．89），8．044（1．99），8．064（1．84），8．139（3．75），8．142（3．55），11．272（5．26）。

【０６３１】

実施例52

5－［4－（1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１６２】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（105mg、377μmol、中間体64）、1，3－ジメチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（126mg、565μmol）、炭酸カリウム（104mg、754μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニ

ル（10．8mg、22．6μmol）を1，4－ジオキサン1．5mLおよび水500μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．90mg、11．3μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物46．0mg（純度95％、収率34％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$

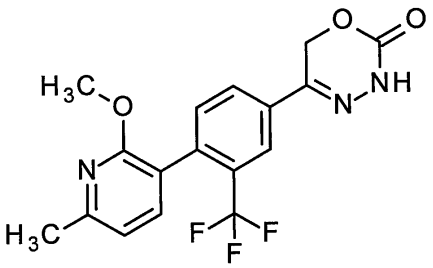
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．016（16．00），2．518（0．93），2．522（0．63），3．331（14．15），5．451（11．97），7．476（1．92），7．497（2．06），7．657（3．25），7．951（1．30），7．955（1．34），7．971（1．16），7．975（1．25），8．070（2．59），8．074（2．44），11．213（3．27）。

【0632】

実施例53

5－［4－（2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化163】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、538μmol、中間体64）、（2－メトキシ－6－メチルピリジン－3－イル）ボロン酸（135mg、808μmol）、炭酸カリウム（149mg、1．08mmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（15．4mg、32．3μmol）を1，4－ジオキサン2．4mLおよび水810μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（12．7mg、16．2μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物87．0mg（純度95％、収率42％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．24分；MS（ESIpos）：m／z＝366［M＋H］$^+$

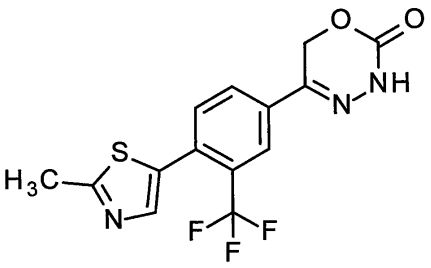
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．073（2．23），2．456（14．29），2．522（0．48），3．335（16．00），5．464（12．60），6．926（2．62），6．944（2．85），7．446（2．39），7．453（2．89），7．466（2．72），7．471（2．82），7．970（1．51），7．974（1．61），7．990（1．37），7．994（1．51），8．069（3．06），8．072（2．92），11．230（4．14）。

【0633】

実施例54

5－［4－（2－メチル－1，3－チアゾール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）

フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１６４】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115mg、413μmol、中間体64）、2－メチル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1，3－チアゾール（139mg、619μmol）、炭酸カリウム（114mg、825μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（11．8mg、24．8μmol）を1，4－ジオキサン1．9mLおよび水620μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．74mg、12．4μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物31．0mg（純度95％、収率21％）が得られた。

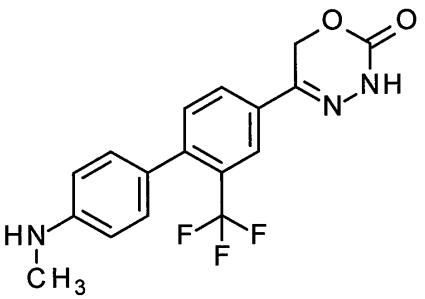
LC－MS（方法2）：R_t＝1．02分；MS（ESIpos）：m／z＝342［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．55），2．518（1．43），2．522（0．95），2．715（16．00），5．462（12．09），7．675（5．53），7．694（2．05），8．007（1．29），8．012（1．33），8．028（1．10），8．032（1．17），8．125（2．43），8．130（2．27），11．280（1．79）。

【０６３４】

実施例55

5－［4’－（メチルアミノ）－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１６５】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（167mg、599μmol、中間体64）、N－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）アニリン（210mg、899μmol）、炭酸カリウム（166mg、1．20mmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（17．1mg、

36．0μmol）を1，4－ジオキサン2．7mLおよび水900μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（14．1mg、18．0μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物41．0mg（純度95％、収率19％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．08分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$

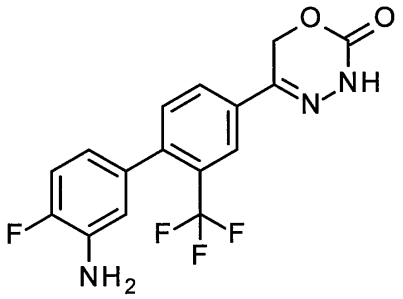
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．18），2．518（1．55），2．522（1．04），2．701（10．67），2．714（10．49），5．447（16．00），5．897（0．58），5．909（1．81），5．922（1．81），5．934（0．57），6．578（5．57），6．599（6．07），7．068（4．60），7．089（4．12），7．436（2．75），7．456（2．97），7．935（1．84），7．939（1．91），7．955（1．71），7．959（1．79），8．045（3．75），8．049（3．51），11．196（6．11）。

【0635】

実施例56

5－［3’－アミノ－4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化166】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90．0mg、323μmol、中間体64）、（3－アミノ－4－フルオロフェニル）ボロン酸（75．1mg、485μmol）、炭酸カリウム（89．3mg、646μmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（9．24mg、19．4μmol）を1，4－ジオキサン830μLおよび水250μLに懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．62mg、9．69μmol）を添加した。窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物41．0mg（純度95％、収率34％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．075（1．25），2．518（1．63），2．523（1．10），5．295（5．00），5．458（16．00），6．412（0．70），6．417（0．82），6．422（0．84），6．432（0．92），6．438（0．92），6．442（0．85），6．448（0．80），6．694（1．51），6．699（1．50），6．715（1．54），6．720（1．48），7．017（1．89），7．038（1．92），7．046（2．02），7．067（1．81），7．452（2．49），7．473（2．66），7．960

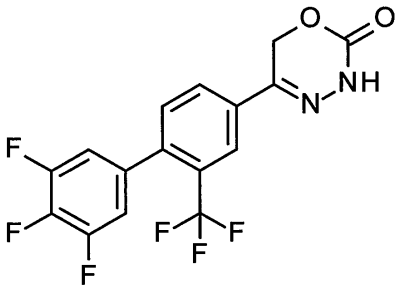
（1．65），7．964（1．75），7．981（1．48），7．984（1．64），8．062（3．35），8．066（3．21），11．226（1．14）。

【０６３６】

実施例58

５－［3’，4’，5’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１６７】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115mg、413μmol、中間体64）、（3，4，5－トリフルオロフェニル）ボロン酸（109mg、619μmol）、炭酸カリウム（114mg、825μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（11．8mg、24．8μmol）を1，4－ジオキサン（1．9mL）および水（620μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．74mg、12．4μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカカラム、勾配ヘキサン／酢酸エチル12～100％を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物画分を濃縮し、残渣をヘキサン10mLとtert－ブチルメチルエーテル1mLの混合物に懸濁した。沈殿した生成物を濾過した。濾過ケークをヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物96．0mg（純度95％、収率59％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．32分；MS（ESIneg）：m／z＝373［M－H］$^-$

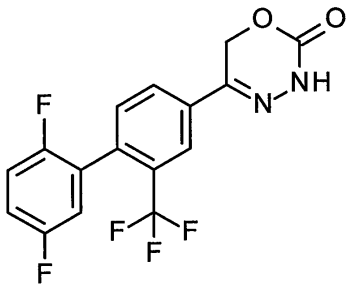
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．154（0．48），1．172（0．93），1．189（0．47），1．986（1．46），2．518（1．55），2．523（1．01），5．475（16．00），5．488（0．51），7．388（1．93），7．405（2．31），7．409（2．33），7．426（2．00），7．557（2．42），7．578（2．58），8．028（1．60），8．032（1．69），8．049（1．42），8．052（1．62），8．116（3．22），8．120（2．98），11．275（4．90）。

【０６３７】

実施例59

５－［2’，5’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１６８】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１１５ｍｇ、４１３μｍｏｌ、中間体６４）、（２，５－ジフルオロフェニル）ボロン酸（９７．８ｍｇ、６１９μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１４ｍｇ、８２５μｍｏｌ）およびジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（１１．８ｍｇ、２４．８μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．９ｍＬ）および水（６２０μＬ）に懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。その後、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（９．７４ｍｇ、１２．４μｍｏｌ）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカカラム、勾配ヘキサン／酢酸エチル１２～１００％を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物画分を濃縮し、残渣をヘキサン１０ｍＬとｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル１ｍＬの混合物に懸濁した。沈殿した生成物を濾過した。濾過ケークをヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物９５．０ｍｇ（純度９５％、収率６１％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．２３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

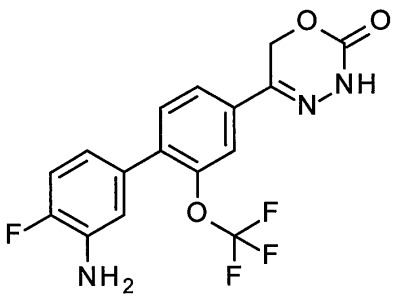
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．５１８（１．９１），２．５２３（１．２４），５．４８２（１６．００），７．２８４（０．７１），７．２９３（０．７１），７．２９９（１．２１），７．３１３（０．６４），７．３２０（０．６６），７．３７０（１．０６），７．３７６（２．１９），７．３８１（１．３０），７．３８８（２．６１），７．３９３（２．３６），７．３９７（１．７０），７．４０８（１．６６），７．５８８（２．３９），７．６０８（２．５５），８．０４２（１．６６），８．０４５（１．７４），８．０６２（１．４７），８．０６６（１．６１），８．１３４（３．３１），８．１３８（３．０６），１１．２７５（４．９１）。

【０６３８】

実施例６０

５－［３’－アミノ－４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１６９】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３，６－ジ

ヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（105mg、356μmol、中間体73）、（3－アミノ－4－フルオロフェニル）ボロン酸（82．8mg、535μmol）、炭酸カリウム（98．5mg、713μmol）、およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（10．2mg、21．4μmol）を1，4－ジオキサン（910μL）および水（270μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（8．41mg、10．7μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカカラム、勾配ヘキサン／酢酸エチル12～100％を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物画分を濃縮し、残渣をヘキサン10mLとtert－ブチルメチルエーテル1mLの混合物に懸濁した。沈殿した生成物を濾過した。濾過ケークをヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物51．0mg（純度90％、収率35％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝370［M＋H］$^+$

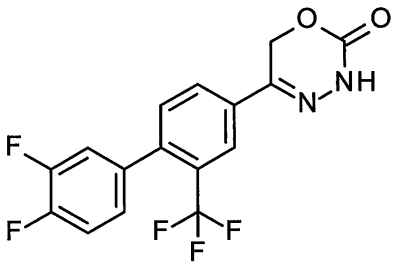
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．172（0．48），1．987（0．76），2．518（1．80），2．523（1．13），5．306（5．02），5．419（16．00），6．591（1．05），6．596（1．16），6．601（1．20），6．607（1．22），6．611（1．28），6．617（1．36），6．622（1．21），6．628（1．21），6．870（2．07），6．875（2．02），6．891（2．11），6．897（2．03），7．063（2．07），7．084（1．98），7．091（2．14），7．112（1．90），7．545（4．04），7．555（0．51），7．566（4．74），7．745（1．91），7．750（3．58），7．756（2．74），7．760（3．47），7．764（2．97），7．766（4．07），7．771（1．30），11．205（5．80）。

【０６３９】

実施例61

5－［3’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７０】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（120mg、431μmol、中間体64）、（3，4－ジフルオロフェニル）ボロン酸（136mg、861μmol）、炭酸カリウム（119mg、861μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（12．3mg、25．8μmol）を1，4－ジオキサン（1．9mL）および水（650μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．2mg、12．9μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィ

ルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカカラム、勾配ヘキサン／酢酸エチル12～100％を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物画分を濃縮し、残渣をヘキサン10mLとtert－ブチルメチルエーテル1mLの混合物に懸濁した。沈殿した生成物を濾別した。濾過ケークをヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物103mg（純度95％、収率64％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．27分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$

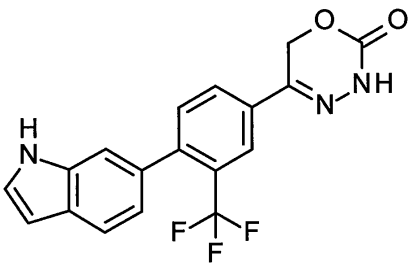
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．54），2．522（0．94），5．474（16．00），5．758（0．65），7．188（0．95），7．204（0．99），7．466（0．85），7．471（0．86），7．485（0．95），7．493（1．14），7．499（0．95），7．514（1．84），7．535（2．22），7．541（3．81），7．562（4．67），7．583（0．86），8．015（1．87），8．018（1．97），8．035（1．65），8．038（1．80），8．110（3．71），8．114（3．49），11．262（5．28）。

【０６４０】

実施例62

5－［4－（1H－インドール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７１】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（109mg、391μmol、中間体64）、1H－インドール－6－イルボロン酸（94．5mg、587μmol）、炭酸カリウム（108mg、782μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（11．2mg、23．5μmol）を1，4－ジオキサン（1．8mL）および水（500μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．23mg、11．7μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物69．0mg（純度95％、収率47％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．17分；MS（ESIneg）：m／z＝358［M－H］$^-$

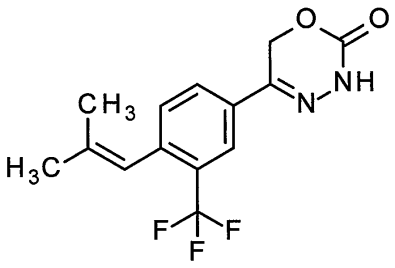
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．77），2．518（1．22），2．522（0．80），5．480（16．00），6．478（1．51），6．480（1．82），6．483（1．90），6．485（2．79），6．488（2．05），6．490（1．81），6．493（1．60），6．944（1．76），6．946（1．75），6．964（1．86），6．966（1．84），7．351（3．49），7．421（2．64），7．428（3．33），7．435（2．70），7．539（2．53），7．559（2．71），7．587（3．29），7．608（3．02），7．986（1．66），7．989（1．76），8．006（1．46），8．010（1．62），8．102（3．35），8．107（3．22），11．227（7．36）。

【０６４１】

実施例63

5－［4－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７２】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（112mg、402μmol、中間体64）、4，4，5，5－テトラメチル－2－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－1，3，2－ジオキサボロラン（110mg、603μmol）、炭酸カリウム（111mg、804μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（11．5mg、24．1μmol）を1，4－ジオキサン（1．8mL）および水（600μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（9．49mg、12．1μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物43．0mg（純度95％、収率34％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．27分；MS（ESIneg）：m／z＝297［M－H］$^-$

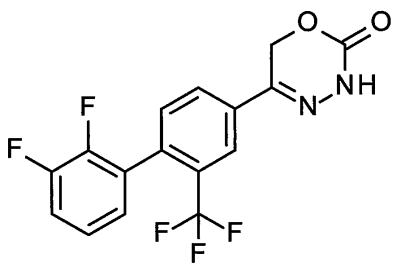
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．700（10．62），1．703（10．58），1．912（9．28），1．915（9．39），2．518（1．56），2．522（1．02），5．422（16．00），6．379（1．51），7．457（2．02），7．478（2．17），7．916（1．43），7．920（1．55），7．940（1．44），7．988（2．99），7．992（2．72），11．182（4．02）。

【０６４２】

実施例64

5－［2’，3’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７３】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（130mg、467μmol、中間体64）、

（2，3－ジフルオロフェニル）ボロン酸（111mg、700μmol）、炭酸カリウム（129mg、933μmol）、およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（13．3mg、28．0μmol）を1，4－ジオキサン（2．1mL）および水（700μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（11．0mg、14．0μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカカラム、勾配ヘキサン／酢酸エチル12～100％を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物画分を濃縮し、残渣をヘキサン10mLとtert－ブチルメチルエーテル1mLの混合物に懸濁した。沈殿した生成物を濾過した。濾過ケークをヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させると、標記化合物81．0mg（純度95％、収率46％）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．22分；MS（ESIneg）：m／z＝355［M－H］$^-$

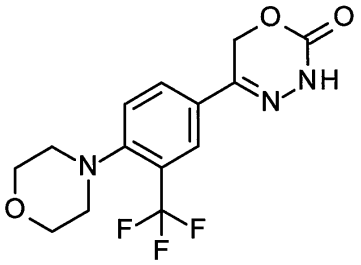
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．172（0．73），1．986（1．43），2．518（1．33），2．523（0．87），5．486（16．00），7．168（0．70），7．187（1．29），7．203（0．90），7．292（0．55），7．295（0．52），7．305（0．63），7．308（0．67），7．313（1．02），7．325（1．01），7．329（0．91），7．332（0．62），7．336（0．50），7．345（0．54），7．349（0．47），7．527（0．47），7．531（0．49），7．550（0．94），7．557（0．62），7．567（0．56），7．573（0．95），7．576（0．86），7．594（0．49），7．597（0．47），7．612（2．25），7．633（2．43），8．052（1．60），8．056（1．65），8．073（1．41），8．077（1．51），8．149（3．16），8．153（2．90），11．280（4．37）。

【０６４３】

実施例65

5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７４】

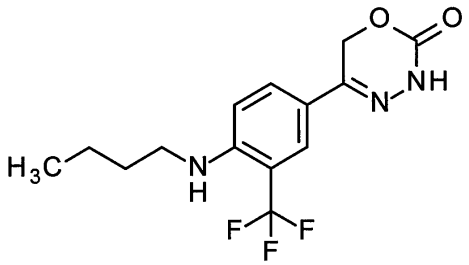


5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、モルホリン（170μL、1．9mmol）を添加した。混合物を80℃で一晩、次いで、150℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物20．0mg（純度95％、収率15％）が得られた。

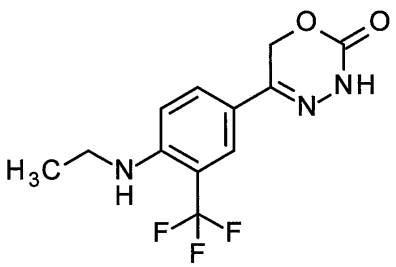
LC－MS（方法1）：R_t＝1．03分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．49），2．331（0．67），2．518（4．11），2．522（2．52），2．539（0．51），2．673（0．68），2．897（4．65），2．908（5．70），2．919（4．90），3．699（5．05），3．711（5．60），3．721（4．98），5．396（16．00），7．596（1．76），7．618（1．98），7．938（1．29），7．943（1．97），7．962（6．78），11．1

34（4．65）。
【０６４４】
実施例66
5－［4－（ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１７５】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（105mg、401μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、ブタン－1－アミン（44μL、440μmol）を添加した。混合物を100℃で2時間撹拌した。さらなるブタン－1－アミン（44μL、440μmol）を添加し、撹拌を100℃で一晩続けた。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物77．0mg（純度95％、収率58％）が得られた。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．27分；MS（ESIpos）：m／z＝316［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．879（5．19），0．897（13．15），0．915（6．10），1．297（1．33），1．315（2．20），1．334（2．25），1．353（1．52），1．372（0．43），1．487（0．71），1．506（1．67），1．518（1．27），1．524（2．25），1．542（1．41），1．560（0．50），2．518（1．62），2．522（1．02），3．216（1．04），3．233（2．23），3．249（2．24），3．265（1．01），5．289（16．00），5．903（0．75），5．917（1．49），5．931（0．73），6．861（2．11），6．882（2．20），7．719（4．74），7．742（1．52），7．747（1．15），10．869（4．91）。
【０６４５】
実施例67
5－［4－（エチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１７６】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（155mg、591μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、エタンアミン（330μL、テトラヒドロフラン中2．0M、650μmol）を添加した。混合物を60℃で一晩撹拌した。再びエタンアミン（180μL、テトラヒドロフ

ラン中2．0M、355μmol）を添加し、撹拌を60℃で一晩続けた。再度さらなるエタンアミン（180μL、テトラヒドロフラン中2．0 M、355μmol）を添加し、これを再び60°Cで一晩加熱した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物75．0mg（純度95%、収率42%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．08分；MS（ESIpos）：m／z＝288［M＋H］$^+$

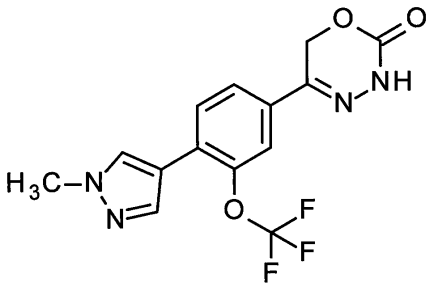
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．121（5．12），1．139（12．23），1．156（5．23），2．074（1．79），2．518（2．25），2．522（1．36），3．247（0．59），3．264（1．98），3．280（2．39），3．297（1．97），3．314（0．66），5．292（16．00），5．905（0．72），5．919（1．42），5．933（0．71），6．865（2．11），6．887（2．22），7．725（3．88），7．751（1．46），7．756（1．12），10．873（4．44）。

【０６４６】

実施例68

5－［4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１７７】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（135mg、458μmol、中間体73）、（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）ボロン酸（86．6mg、687μmol）、炭酸カリウム（127mg、916μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（13．1mg、27．5μmol）を1，4－ジオキサン（1．5mL）および水（500μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．8mg、13．7μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中60℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物21．0mg（純度95%、収率13%）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝0．95分；MS（ESIpos）m／z＝341［M＋H］＋

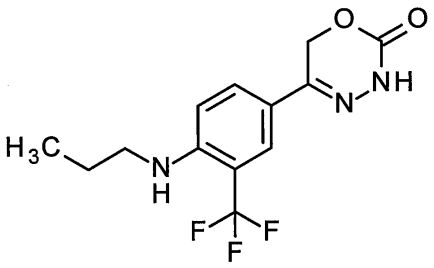
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．154（0．52），1．172（0．91），1．190（0．57），1．231（0．74），1．987（1．41），2．323（0．77），2．326（1．01），2．331（0．76），2．539（0．74），2．665（0．77），2．669（1．01），2．673（0．74），3．910（16．00），5．397（11．22），7．686（1．50），7．690（1．70），7．706（1．73），7．710（2．31），7．731（2．73），7．847（3．32），7．867（2．56），7．921（5．07），8．187（4．85），11．160（4．16）。

【０６４７】

実施例69

5－［4－（プロピルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒド

ロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１７８】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（125mg、477μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、プロパン－1－アミン（43μl、520μmol）を添加した。混合物を100℃で18時間撹拌した。再びプロパン－1－アミン（43μl、520μmol）を添加し、撹拌を100°Cで2時間続けた。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物62．0mg（純度95%、収率41%）が得られた。

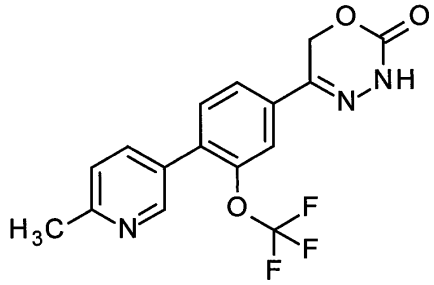
LC－MS（方法1）：Rt＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝302［M＋H］＋

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．866（4．91），0．885（12．24），0．903（5．74），1．525（1．47），1．543（2．53），1．561（2．53），1．579（1．44），2．518（2．77），2．522（2．03），3．183（1．10），3．198（2．27），3．217（2．34），3．233（1．14），5．289（16．00），5．935（0．76），5．950（1．51），5．964（0．79），6．865（2．02），6．887（2．14），7．717（5．83），7．740（1．63），7．745（1．23），10．871（4．72）。

【０６４８】

実施例70

5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１７９】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90．0mg、305μmol、中間体73）、（6－メチルピリジン－3－イル）ボロン酸（62．8mg、458μmol）、炭酸カリウム（84．4mg、611μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（8．74mg、18．3μmol）を1，4－ジオキサン（780μl）および水（240μl）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．8mg、13．7μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中60

℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物21．0mg（純度95％、収率19％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．04分；MS（ESIpos）m／z＝352［M＋H］＋

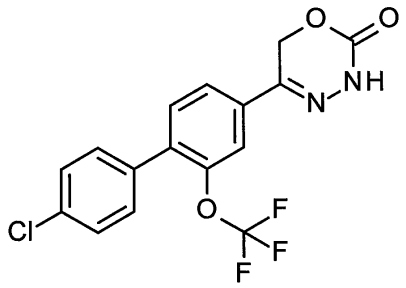
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．327（0．93），2．331（0．69），2．518（4．00），2．523（2．78），2．536（16．00），2．669（0．96），2．673（0．70），5．439（14．58），7．388（2．55），7．408（2．74），7．692（3．17），7．714（4．28），7．808（2．01），7．812（3．15），7．822（2．47），7．829（6．74），7．834（3．20），7．848（1．94），7．854（2．01），8．577（2．82），8．581（2．84），11．239（4．67）。

【０６４９】

実施例71

5－［4’－クロロ－2－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１８０】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（135mg、458μmol、中間体73）、（4－クロロフェニル）ボロン酸（107mg、687μmol）、炭酸カリウム（127mg、916μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（13．1mg、27．5μmol）を1，4－ジオキサン（1．5ml）および水（500μl）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．8mg、13．7μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中60℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物44．0mg（純度95％、収率25％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．37分；MS（ESIpos）m／z＝371［M＋H］＋

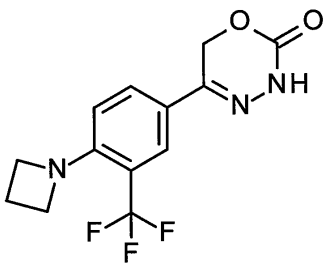
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．80），2．518（3．98），2．522（2．72），5．435（16．00），7．522（0．44），7．526（3．04），7．533（1．36），7．543（2．03），7．549（9．55），7．554（2．06），7．565（1．96），7．569（10．05），7．575（2．12），7．586（1．42），7．592（3．22），7．651（3．61），7．661（0．48），7．672（4．83），7．795（1．81），7．799（3．79），7．805（2．72），7．809（3．36），7．813（2．75），7．816（3．69），7．820（1．38），11．235（4．85）。

【０６５０】

実施例72

5－［4－（アゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１８１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、アゼチジン（57μl、840μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物37．0mg（純度95％、収率31％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．14分；MS（ESIpos）m／z＝300［M＋H］＋

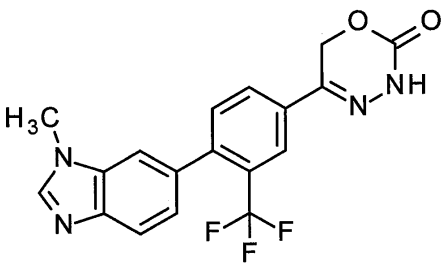
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．56），2．260（0．51），2．278（1．44），2．297（2．23），2．316（1．60），2．322（0．64），2．327（0．58），2．335（0．65），2．518（1．50），2．523（1．06），4．067（2．57），4．085（4．57），4．103（2．46），5．305（16．00），6．588（2．04），6．609（2．12），7．737（1．31），7．742（1．84），7．764（5．76），10．908（3．53）。

【０６５１】

実施例73

5－［4－（1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１８２】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（136mg、488μmol、中間体64）、（1－メチル－1H－ベンズイミダゾール－6－イル）ボロン酸（129mg、732μmol）、炭酸カリウム（135mg、976μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（14．0mg、29．3μmol）を1，4－ジオキサン（2．2ml）および水（730μl）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（11．5mg、14．6μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物90．4mg（収率50

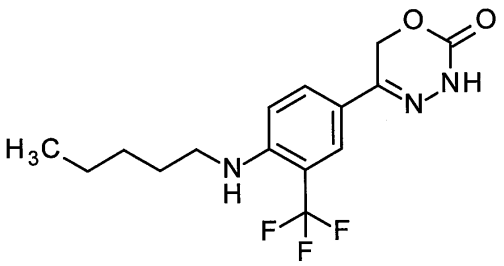
%）が得られた。
LC－MS（方法2）：Rt＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝375［M＋H］＋
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．154（0．66），1．171（1．28），1．189（0．61），1．987（2．41），2．518（1．12），2．522（0．72），3．885（1．32），4．017（0．54），4．034（0．56），4．061（16．00），5．494（9．20），7．074（1．10），7．095（1．15），7．587（1．46），7．607（1．58），7．630（2．17），7．808（1．88），7．810（1．85），7．829（1．81），7．830（1．78），8．033（0．99），8．036（1．03），8．053（0．85），8．057（0．93），8．119（3．84），8．122（3．57），8．137（1．94），8．142（1．83），11．258（3．14）。

【０６５２】

実施例74

5－［4－（ペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１８３】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（115mg、439μmol、中間体66）をDMSO（920μl）に溶解し、ペンタン－1－アミン（55μl、480μmol）を添加した。混合物を100℃で18時間撹拌した。再びペンタン－1－アミン（55μl、480μmol）を添加し、撹拌を100°Cで2時間続けた。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物71．0mg（純度95%、収率47%）が得られた。

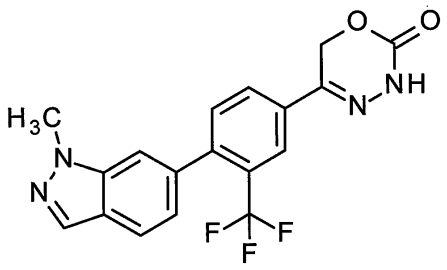
LC－MS（方法1）：Rt＝1．35分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］＋
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．847（2．92），0．864（9．07），0．881（3．05），1．282（2．81），1．291（4．88），1．300（3．93），1．309（2．93），1．331（0．52），1．504（0．45），1．522（1．41），1．539（2．00），1．557（1．36），2．518（1．91），2．522（1．17），3．206（1．06），3．223（2．26），3．240（2．27），3．256（1．03），5．289（16．00），5．914（0．82），5．928（1．62），5．943（0．80），6．855（2．16），6．877（2．28），7．718（5．77），7．742（1．64），10．870（5．21）。

【０６５３】

実施例75

5－［4－（1－メチル－1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化１８４】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１１４ｍｇ、４０９μｍｏｌ、中間体６４）、（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ボロン酸（１０８ｍｇ、６１４μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１３ｍｇ、８１８μｍｏｌ）およびジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（１１．７ｍｇ、２４．５μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．８ｍｌ）および水（６１０μｌ）に懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。その後、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（９．６６ｍｇ、１２．３μｍｏｌ）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物６３．０ｍｇ（純度９０％、収率３７％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３７５［Ｍ＋Ｈ］＋

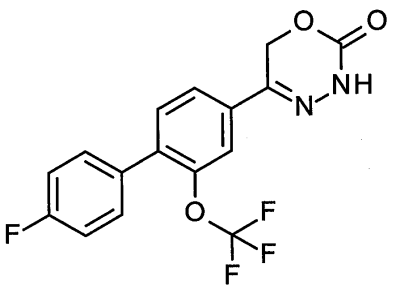
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．１５４（０．６６），１．１７１（１．２８），１．１８９（０．６１），１．９８７（２．４１），２．５１８（１．１２），２．５２２（０．７２），３．８８５（１．３２），４．０１７（０．５４），４．０３４（０．５６），４．０６１（１６．００），５．４９４（９．２０），７．０７４（１．１０），７．０９５（１．１５），７．５８７（１．４６），７．６０７（１．５８），７．６３０（２．１７），７．８０８（１．８８），７．８１０（１．８５），７．８２９（１．８１），７．８３０（１．７８），８．０３３（０．９９），８．０３６（１．０３），８．０５３（０．８５），８．０５７（０．９３），８．１１９（３．８４），８．１２２（３．５７），８．１３７（１．９４），８．１４２（１．８３），１１．２５８（３．１４）。

【０６５４】

実施例７６

５－［４’－フルオロ－２－（トリフルオロメトキシ）ビフェニル－４－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化１８５】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１８０ｍｇ、６１１μｍｏｌ、中間体７３）

、（4－フルオロフェニル）ボロン酸（128mg、916μmol）、炭酸カリウム（169mg、1．22mmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（17．5mg、36．7μmol）を1，4－ジオキサン（1．6ml）および水（470μl）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（14．4mg、18．3μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中60℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、真空中で乾燥させた。これをクロマトグラフィーによって精製すると、標記化合物121mg（純度95%、収率53%）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．28分；MS（ESIpos）m／z＝355［M＋H］$^+$

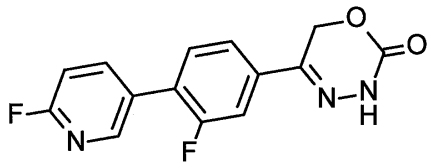
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．172（0．72），1．987（1．44），2．518（1．57），2．523（1．10），5．433（16．00），7．325（2．97），7．331（0．88），7．341（1．10），7．347（6．45），7．353（1．07），7．364（1．01），7．369（3．40），7．543（3．25），7．549（1．30），7．557（3．71），7．566（3．07），7．573（1．08），7．579（2．79），7．640（3．66），7．661（4．66），7．785（1．97），7．789（3．47），7．794（1．05），7．797（2．31），7．801（3．17），7．806（4．24），11．225（4．88）。

【0655】

実施例77

5－［3－フルオロ－4－（6－フルオロピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化186】



標記化合物を、5－（4－クロロ－3－フルオロフェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（中間体65）および4－フルオロピリジン－3－イルボロン酸から実施例3に記載される手順と同様に合成した。

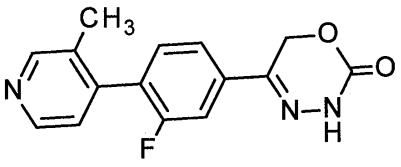
LC－MS（方法11）：R_t＝0．91分；MS（ESIpos）：m／z＝290［M＋H］$^+$

【0656】

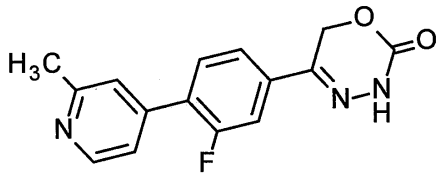
実施例78

5－［3－フルオロ－4－（3－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

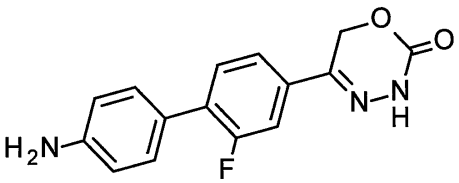
【化187】



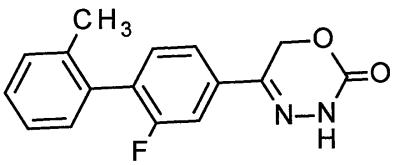
標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．53分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$
【０６５７】
実施例79
5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１８８】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．50分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$
【０６５８】
実施例80
5－（4’－アミノ－2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１８９】

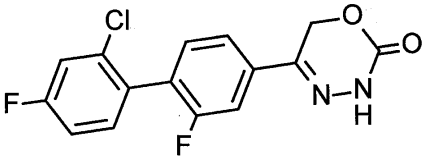


標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．72分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$
【０６５９】
実施例81
5－（2－フルオロ－2’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９０】

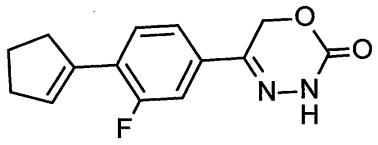


標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝285［M＋H］$^+$
【０６６０】
実施例82
5－（2’－クロロ－2，4’－ジフルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H

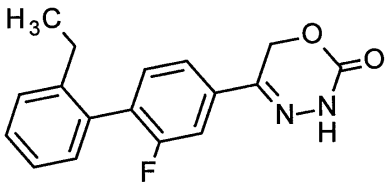
－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１９１】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝１．16分；MS（ESIpos）：m／z＝323［M＋H］$^+$
【０６６１】
実施例83
５－［4－（シクロペンター１－エン－１－イル）－3－フルオロフェニル］－３，６－ジヒドロ－2H－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１９２】

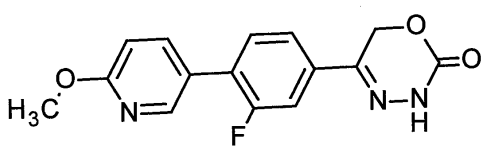


標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝１．19分；MS（ESIpos）：m／z＝261［M＋H］$^+$
【０６６２】
実施例84
５－（２’－エチル－２－フルオロビフェニル－４－イル）－３，６－ジヒドロ－2H－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化１９３】

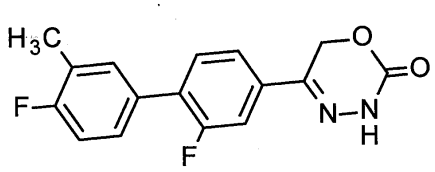


標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝１．21分；MS（ESIpos）：m／z＝299［M＋H］$^+$
【０６６３】
実施例85
５－［3－フルオロ－４－（6－メトキシピリジン－3－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－2H－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

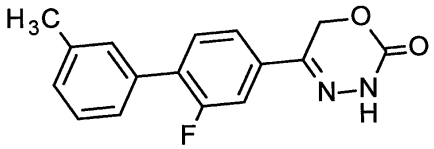
【化１９４】



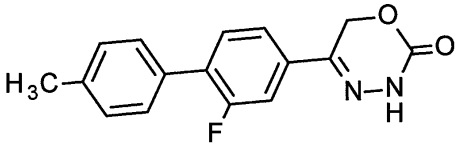
標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．97分；MS（ESIpos）：m／z＝302［M＋H］$^+$
【０６６４】
実施例86
5－（2，4’－ジフルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９５】



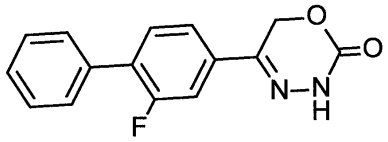
標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．20分；MS（ESIpos）：m／z＝303［M＋H］$^+$
【０６６５】
実施例87
5－（2－フルオロ－3’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９６】



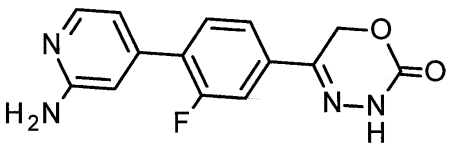
標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝285［M＋H］$^+$
【０６６６】
実施例88
5－（2－フルオロ－4’－メチルビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９７】



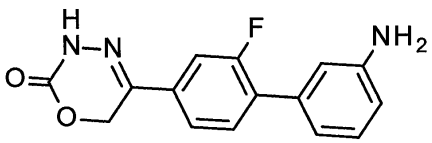
標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝285［M＋H］$^+$
【０６６７】
実施例89
5－（2－フルオロビフェニル－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９８】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝271［M＋H］$^+$
【０６６８】
以下の例の実施例90～実施例118は、特に明記しない限り、商業的供給源から購入したそれぞれ対応するボロン酸または対応する4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イルエステルと反応させることによって、中間体65から実施例89と同様に調製した。
【０６６９】
実施例90
5－［4－（2－アミノピリジン－4－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化１９９】



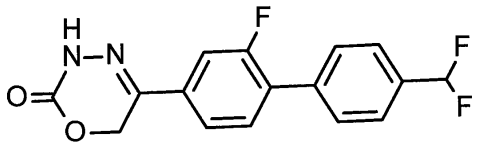
LC－MS（方法1）：R_t＝0．47分；MS（ESIpos）：m／z＝287［M＋H］$^+$
【０６７０】
実施例91
5－［4－（3－アミノフェニル）－3－フルオロ－フェニル］－3，6－ジヒドロ－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２００】



LC－MS（方法1）：R_t＝0．47分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$
【０６７１】
実施例92
5－［4’－（ジフルオロメチル）－2－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3

，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２０１】



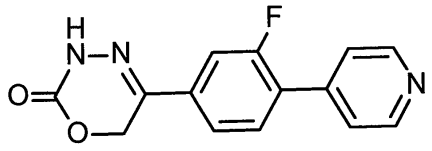
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．１０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７２】

実施例９３

５－［３－フルオロ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２０２】



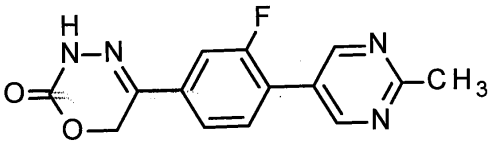
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．５０分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７３】

実施例９４

５－［３－フルオロ－４－（２－メチルピリミジン－５－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２０３】



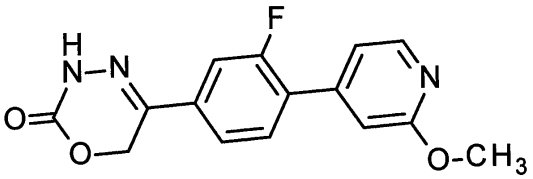
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．７２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝２８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７４】

実施例９５

５－［３－フルオロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２０４】



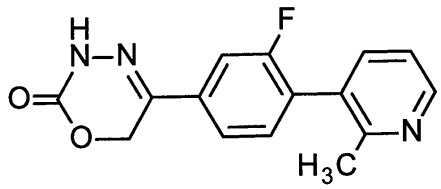
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．９５分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６７５】

実施例96

5－［3－フルオロ－4－（2－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２０５】



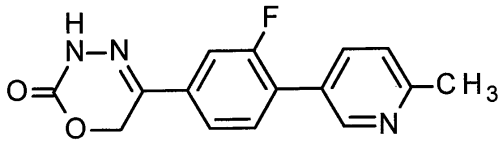
LC－MS（方法1）：R_t＝0．51分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$

【０６７６】

実施例97

5－［3－フルオロ－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２０６】



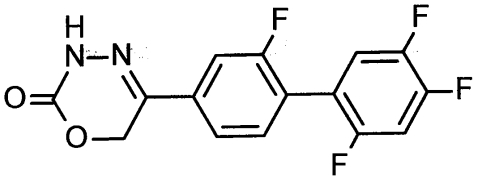
LC－MS（方法1）：R_t＝0．56分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$

【０６７７】

実施例98

5－（2，2’，4’，5’－テトラフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２０７】



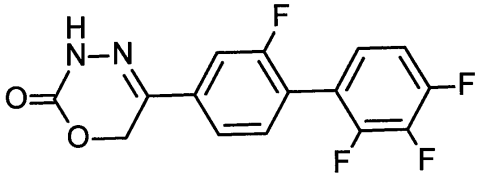
LC－MS（方法1）：R_t＝1．14分；MS（ESIpos）：m／z＝325［M＋H］$^+$

【０６７８】

実施例99

5－（2，2’，3’，4’－テトラフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２０８】



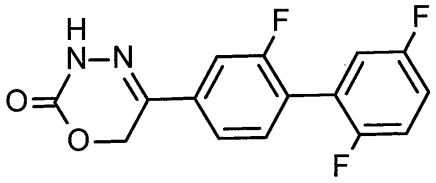
LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝325［M＋H］$^+$

【０６７９】

実施例100

5－（2，2’，5’－トリフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２０９】



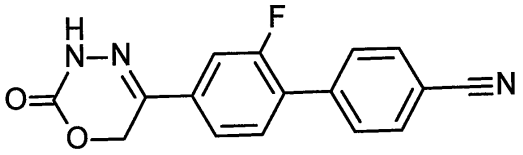
LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝307［M＋H］$^+$

【０６８０】

実施例101

2’－フルオロ－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）［1，1’－ビフェニル］－4－カルボニトリル

【化２１０】



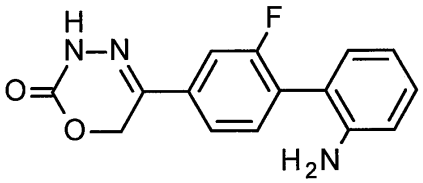
LC－MS（方法1）：R_t＝0．98分；MS（ESIpos）：m／z＝296［M＋H］$^+$

【０６８１】

実施例102

5－（2’－アミノ－2－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１１】



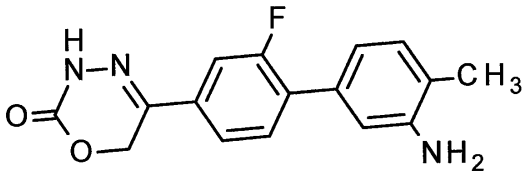
LC－MS（方法1）：R_t＝0．89分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$

【０６８２】

実施例103

5－（3’－アミノ－2－フルオロ－4’－メチル［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１２】



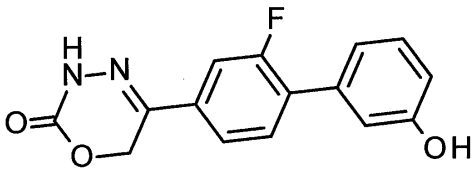
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝３００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６８３】

実施例１０４

５－（２－フルオロ－３’－ヒドロキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２１３】



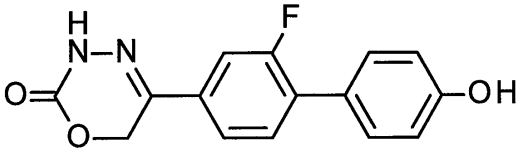
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．８６分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝２８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６８４】

実施例１０５

５－（２－フルオロ－４’－ヒドロキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２１４】



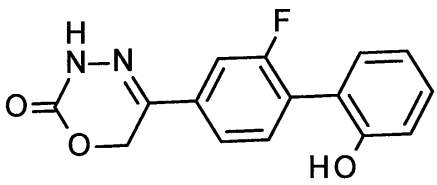
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．８２分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝２８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６８５】

実施例１０６

５－（２－フルオロ－２’－ヒドロキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２１５】



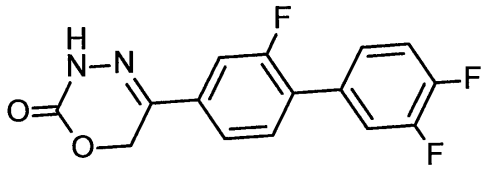
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．９０分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝２８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０６８６】

実施例１０７

5－（2，3’，4’－トリフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１６】



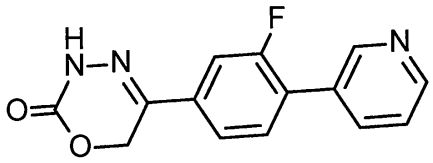
LC－MS（方法1）：R_t＝1．14分；MS（ESIpos）：m／z＝307［M＋H］$^+$

【０６８７】

実施例108

5－［3－フルオロ－4－（ピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１７】



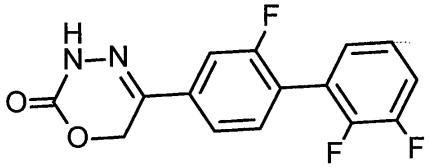
LC－MS（方法1）：R_t＝0．59分；MS（ESIpos）：m／z＝272［M＋H］$^+$

【０６８８】

実施例109

5－（2，2’，3’－トリフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１８】



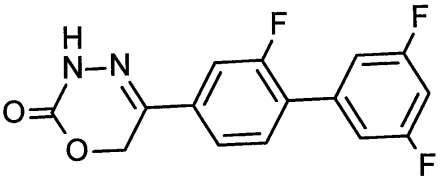
LC－MS（方法1）：R_t＝1．10分；MS（ESIpos）：m／z＝307［M＋H］$^+$

【０６８９】

実施例110

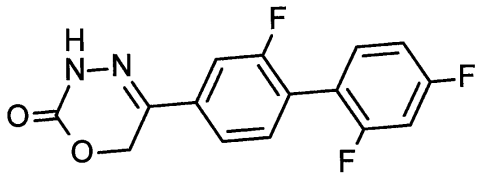
5－（2，3’，5’－トリフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２１９】

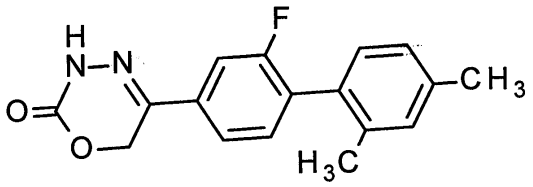


LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝307［M＋H］$^+$

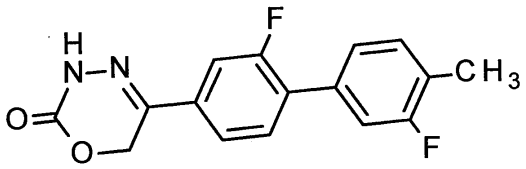
【０６９０】
実施例111
５－（２，２’，４’－トリフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２２０】



ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．11分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝307［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０６９１】
実施例112
５－（２－フルオロ－２’，４’－ジメチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２２１】

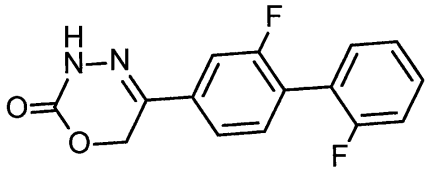


ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．23分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝299［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０６９２】
実施例113
５－（２，３’－ジフルオロ－４’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２２２】



ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．20分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝303［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０６９３】
実施例114
５－（２，２’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２２３】



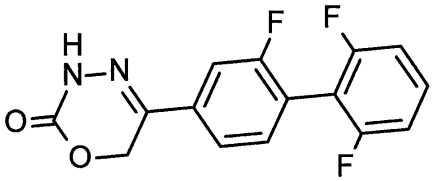
LC－MS（方法1）：R_t＝1．07分；MS（ESIpos）：m／z＝289［M＋H］$^+$

【０６９４】

実施例115

5－（2，2’，6’－トリフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２２４】



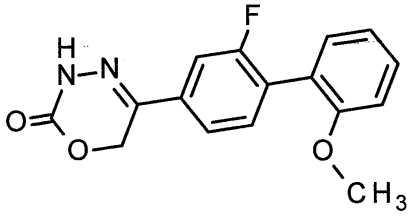
LC－MS（方法1）：R_t＝1．07分；MS（ESIpos）：m／z＝307［M＋H］$^+$

【０６９５】

実施例116

5－（2－フルオロ－2’－メトキシ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２２５】



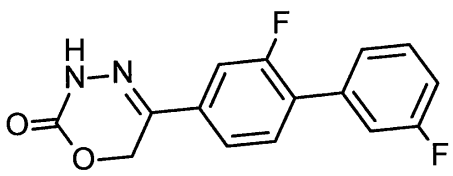
LC－MS（方法1）：R_t＝1．07分；MS（ESIpos）：m／z＝301［M＋H］$^+$

【０６９６】

実施例117

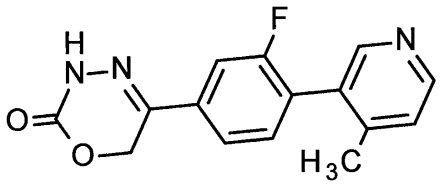
5－（2，3’－ジフルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２２６】

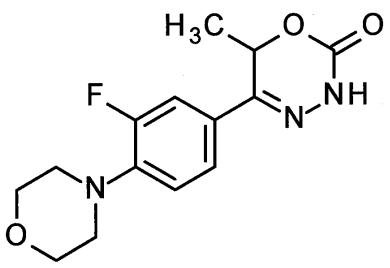


LC－MS（方法1）：R_t＝1．11分；MS（ESIpos）：m／z＝289［M＋H］$^+$

【０６９７】
実施例118
5－［3－フルオロ－4－（4－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２２７】

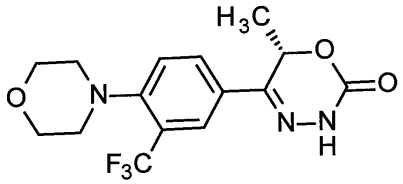


LC－MS（方法1）：R_t＝0．55分；MS（ESIpos）：m／z＝286［M＋H］$^+$
【０６９８】
実施例119
（rac）－5－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２２８】



文献手順（J．Med．Chem．1990、35、163）に従って、EtOH 4mLおよび0．1N HCl 5～6滴中（rac）－1－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－2－ヒドロキシプロパン－1－オン370mg（1．46mmol、中間体33）に、メチルヒドラジンカルボキシレート131mg（1．46mmol）を添加し、反応物を1時間加熱還流した。冷却後、混合物を濃縮し、さらにEtOHに続いて濃縮を2回行い、残留水および酸を除去した。粗混合物にNaOEt溶液（EtOH5mLでナトリウム350mgが消費された）を添加し、混合物を一晩撹拌した。翌日、固体を濾別し、わずかに酸性の（HCl）水とEtOAcの混合物に添加した。EtOAc層を分離し、乾燥させ、濃縮すると、生成物107mg（25%）が灰白色固体として得られた。
1H NMR（400 MHz，CDCl3）δ8．19（s，1H），7．44（d，J＝14．1 Hz，1H），7．30（d，J＝12．1 Hz，1H），6．94（t，J＝8．4 Hz，1H），5．50（q，J＝6．9 Hz，1H），3．90（s，4H），3．19（s，4H），1．62（d，J＝6．9 Hz，3H）．19F NMR（376 MHz，CDCl3）δ－120．66．LC－MS（方法5）：294［M＋H］$^+$
【０６９９】
実施例120
（6S）－6－メチル－5－［4－（モルホリン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２２９】



MeOH 10mL中（S）－2－ヒドロキシ－1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン3．30g（10．8mmol、中間体41）およびメチルヒドラジンカルボキシレート972mg（10．8mmol）に、0．1N HCl（水溶液）6滴を添加し、反応物を還流温度で1時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、MeOHを添加し、濃縮して、水およびHClを除去した（2回）。粗反応混合物をEtOH約20mLに溶解し、NaOEtの溶液（EtOH 30mLでナトリウム12．4g（54mmol）が消費された）に添加した。90分後、酢酸3mLを添加すると、多量の沈殿が生じた。固体を濾過し、EtOHですすぎ、EtOAcに溶解し、水で洗浄した。EtOAcを乾燥させ、濃縮すると、標記化合物980mgが白色固体として得られ（26%）、これをEtOHから再結晶した。

^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．34（s，1H），7．96（s，1H），7．80（d，J＝8．4 Hz，1H），7．38（d，J＝8．5 Hz，1H），5．56（q，J＝6．9 Hz，1H），3．87（s，4H），3．01（s，4H），1．65（d，J＝6．9 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－60．29．^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）δ153．72，148．98，146．92，129．73，127．71，127．11（q，J＝29．4 Hz），125．04（q，J＝5．0，4．4 Hz），123．83，119．53，71．87，67．12，53．45，17．36．MS：344（M＋1）＋。

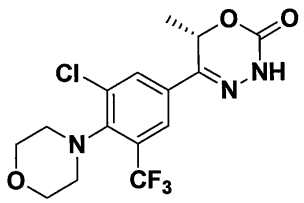
キラルSCFクロマトグラフィーによってエナンチオマーを分離した：カラム：ChiralPak AD－H、250x4．6mm、5um、移動相調整剤：100%メタノール、勾配：8分間にわたって3～50%メタノール、流量：4 mL／分、背圧：100 bar、カラム温度：40°C。UV検出は200～400nmであった。6．36分と7．15分のエナンチオマーに対応するピークの比は99．61：0．39であった。

【０７００】

実施例121

（6S）－5－（－［（3－クロロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニル）－］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３０】



（S）－6－メチル－5－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（実施例120）104mg（0．304mmol）の溶液をHOAc 2mLに溶解し、溶液を氷浴で15～20℃に冷却した。これにNaOCl溶液0．295mL（10～15%の利用可能な塩素、Aldrich）を添加した。約30分後、NaOCl溶液さらに100μLを添加した。さらに30分後、反応内容物を水およびCH_2Cl_2と共に分液漏斗に移した。CH_2Cl_2層を分離し、Na_2SO_3溶液、次いで食塩水ですすいだ後、

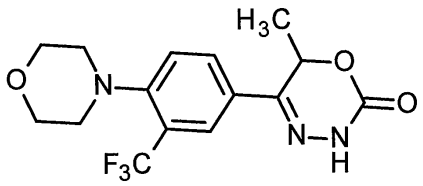
乾燥および濃縮した。20～40%EtOAc（2回）を用いるクロマトグラフィーによって、きれいな生成物19mg（17%）が得られた。
^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ8．25（s，1H），7．86（d，J＝1．7 Hz，1H），7．83（d，J＝1．9 Hz，1H），5．53（q，J＝7．0 Hz，1H），3．88（d，J＝9．5 Hz，2H），3．84－3．63（m，4H），2．74（d，J＝10．4 Hz，2H），1．65（d，J＝7．0 Hz，3H）．^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－61．14．LC－MS（方法5）：質量378（M＋1）＋。

【０７０１】

実施例126

（rac）－6－メチル－5－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３１】



（rac）－2－ヒドロキシ－1－（4－モルホリノ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン－1－オン100mg（0．33mmol、中間体40）、メチルヒドラジンカルボキシレート33mg（0．36mmol）および0．1N HCl 2滴のMeOH 1mL中溶液を60℃で1時間加熱した。冷却後、反応物を濃縮し、MeOHを2回添加し、引き続いて、濃縮して残留水およびHClを除去した。粗生成物をMeOH 1mLに溶解し、これにNaOMe溶液（MeOH 1mLでNa 75mgが消費された）を添加し、溶液を2時間撹拌した後、HOAc 200μLを添加した。沈殿は撹拌によって溶解し、水およびEtOAcと共に分液漏斗に移した。EtOAc層を分離し、乾燥させ、濃縮し、20～50%EtOAcを用いるクロマトグラフィーにかけると、生成物39mgが白色固体として得られた（35%）。
^{1}H NMR（400 MHz，Chloroform－d）δ8．22（s，1H），7．96（d，J＝2．1 Hz，1H），7．80（dd，J＝8．5，2．1 Hz，1H），7．39（d，J＝8．5 Hz，1H），5．56（q，J＝7．0 Hz，1H），3．92－3．81（m，4H），3．05－2．96（m，4H），1．65（d，J＝7．0 Hz，3H）。
^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）δ－60．29．LC－MS（方法5）：344（M＋1）＋
キラルSCFクロマトグラフィーによって実施例126のエナンチオマーを分離した：カラム：ChiralPak AD－H、250x4．6mm、5um、移動相調整剤：100%メタノール、勾配：8分間にわたって3～50%メタノール、流量：4 mL／分、背圧：100 bar、カラム温度：40°C。UV検出は200～400nmであった。エナンチオマーの保持時間：6．30分および7．10分。

【０７０２】

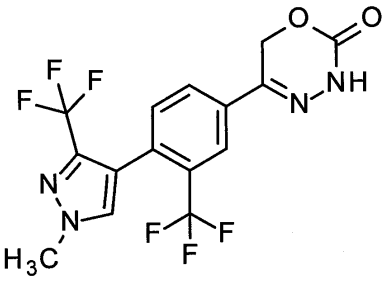
以下の例の実施例127～実施例130は、特に明記しない限り、商業的供給源から購入したそれぞれ対応するボロン酸または対応する4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イルエステルと反応させることによって、中間体64から実施例3と同様に調製した。

【０７０３】

実施例127

5－｛4－［1－メチル－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３２】



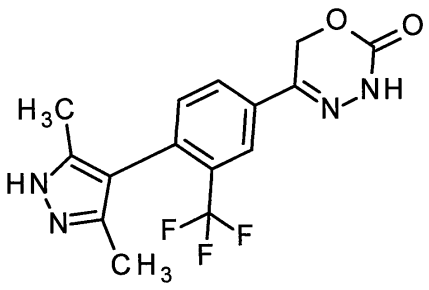
LC－MS（方法2）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝393［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（2．02），2．522（1．30），3．987（14．22），5．464（16．00），7．511（2．16），7．531（2．32），7．986（1．57），7．990（1．64），8．007（1．39），8．010（1．52），8．063（3．50），8．094（3．14），8．098（2．96），11．253（4．82）。

【０７０４】

実施例128

5－［4－（3，5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３３】



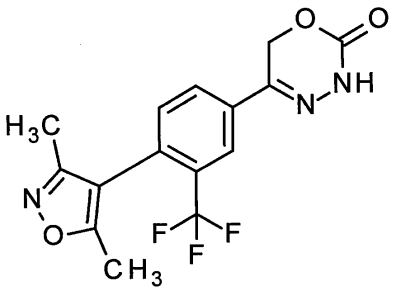
LC－MS（方法2）：R_t＝0．85分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．875（1．00），1．947（0．99），2．518（1．20），2．523（0．87），2．539（16．00），5．462（6．32），7．370（0．92），7．390（0．95），7．962（0．61），7．966（0．62），7．983（0．54），7．986（0．58），8．085（1．23），8．089（1．15），11．215（1．68），12．345（0．47）。

【０７０５】

実施例129

5－［4－（3，5－ジメチル－1，2－オキサゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３４】



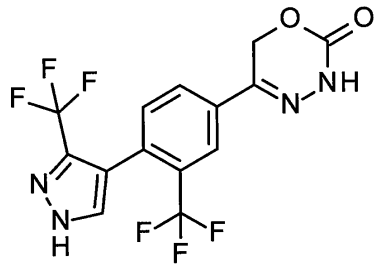
LC－MS（方法2）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝340［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．966（16．00），2．074（7．48），2．169（12．93），2．518（0．86），2．523（0．59），5．476（12．53），7．542（1．69），7．562（1．79），8．045（1．11），8．048（1．16），8．065（0．99），8．068（1．09），8．143（2．21），8．148（2．04）。

【０７０６】

実施例130

5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３５】



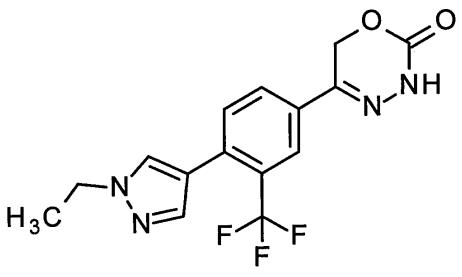
LC－MS（方法2）：R_t＝0．95分；MS（ESIneg）：m／z＝377［M－H］$^-$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．45），2．518（1．64），2．523（1．09），5．466（16．00），7．513（2．08），7．533（2．23），7．984（1．53），7．988（1．58），8．004（1．34），8．008（1．47），8．081（3．12），8．094（3．11），8．098（2．90），11．248（1．64）。

【０７０７】

実施例131

5－［4－（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２３６】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（120mg、431μmol、中間体64）、（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）ボロン酸（90．4mg、646μmol）、炭酸カリウム（119mg、861μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（12．3mg、25．8μmol）を1，4－ジオキサン（1．9mL）および水（650μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（10．2mg、12．9μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物45．0mg（純度95％、収率29％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$

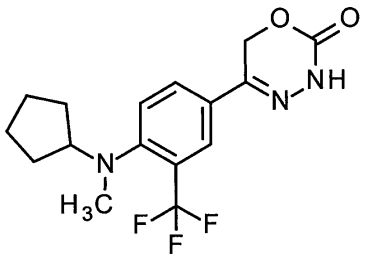
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．388（6．84），1．406（14．43），1．424（6．92），2．075（1．76），2．518（3．48），2．523（2．49），4．168（1．84），4．187（5．81），4．205（5．52），4．223（1．78），5．443（16．00），7．639（2．44），7．648（4．66），7．660（2．64），7．949（1．60），7．953（1．67），7．969（1．37），7．974（1．48），8．017（4．66），8．061（3．08），8．066（2．91），11．201（3．48）。

【0708】

実施例132

5－｛4－［シクロペンチル（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化237】

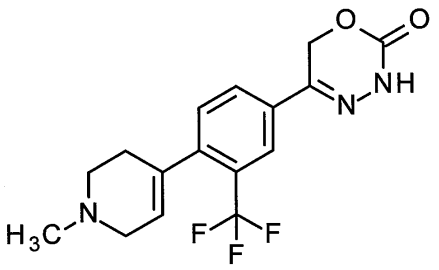


5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、N－メチルシクロペンタンアミン（99μl、840μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物2．40mg（純度95％、収率2％）が得られた。

LC－MS（方法2）：Rt＝1．41分；MS（ESIpos）：m／z＝342［M＋H］$^+$

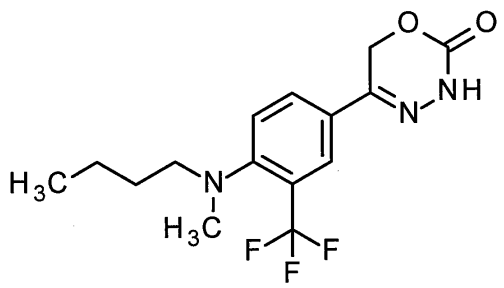
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．326（0．78），1．345（1．03），1．354（1．09），1．374（1．03），1．393（0．48），1．457（0．54），1．466（0．74），1．473（1．26），1．485（1．36），1．492（1．20），1．503（1．05），1．572（0．50），1．586（0．99），1．603（1．42），1．613（1．14），1．624（0．76），1．647（0．76），1．665（0．99），1．677（1．14），1．694（1．05），1．705（0．76），2．332（0．80），2．518（4．29），2．523（3．01），2．539（0．78），2．565（16．00），3．496（0．68），3．513（0．97），3．532（0．62），5．396（14．95），7．641（1．63），7．663（1．88），7．927（4．79），7．932（2．46），7．943（1．61）

，７．９４８（０．８５），１１．１２４（３．９４）。
【０７０９】
実施例133
５－［４－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２３８】



反応容器内で、５－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１０９ｍｇ、３９１μｍｏｌ、中間体６４）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（１３１ｍｇ、５８７μｍｏｌ）、炭酸カリウム（１０８ｍｇ、７８２μｍｏｌ）およびジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（１１．２ｍｇ、２３．５μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）および水（５００μＬ）に懸濁した。混合物を窒素で５分間脱気した。その後、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（９．２３ｍｇ、１１．７μｍｏｌ）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中８０℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物６１．０ｍｇ（純度９５％、収率４４％）が得られた。
ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒｔ＝０．５６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：２．０７５（０．６４），２．２７６（１５．５５），２．３１１（２．１８），２．３１６（２．２５），２．３２２（１．９６），２．５１８（１．４５），２．５２３（１．１２），２．５３６（２．６６），２．５４９（４．６４），２．５６３（１．９４），２．９５１（３．６３），２．９５８（３．５７），５．４１８（１６．００），５．５６３（１．８９），７．４３１（２．３７），７．４５１（２．５５），７．９１０（１．６７），７．９１４（１．７６），７．９３１（１．４３），７．９３４（１．６４），７．９８１（３．４０），７．９８５（３．０７）。
【０７１０】
実施例134
５－｛４－［ブチル（メチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２３９】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、N－メチルブタン－1－アミン（99μl、840μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物32．0mg（純度95％、収率24％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．37分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^{+}$

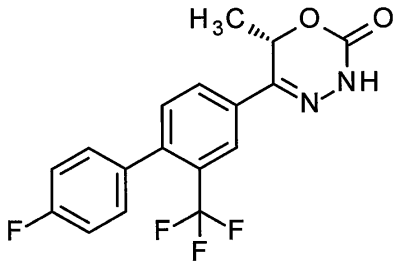
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．814（4．69），0．833（11．78），0．850（5．68），1．223（1．11），1．240（1．92），1．260（2．01），1．279（1．38），1．297（0．42），1．361（0．68），1．375（0．99），1．380（1．33），1．399（1．84），1．413（0．85），1．418（1．11），1．435（0．42），2．323（0．49），2．327（0．72），2．332（0．52），2．518（2．56），2．523（1．91），2．673（16．00），2．943（2．08），2．962（2．58），2．980（1．98），5．382（15．03），7．517（1．94），7．538（2．11），7．890（1．22），7．895（1．63），7．920（3．73），7．925（1．96），11．095（4．03）。

【０７１１】

実施例135

（6S）－5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４０】



反応容器内で、（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（96．0mg、328μmol、中間体74）、（4－フルオロフェニル）ボロン酸（68．9mg、492μmol）、炭酸カリウム（90．7mg、656μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（9．38mg、19．7μmol）を1，4－ジオキサン（1．5mL）および水（500μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（7．74mg、9．84μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加

熱ブロック中80℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物65．0mg（純度95％、収率53％）が得られた。

回転角：－303．9°（DMSO、1．0000g／100ml、20°C、589nm）

LC－MS（方法2）：Rt＝1．28分；MS（ESIneg）：m／z＝351［M－H］$^-$

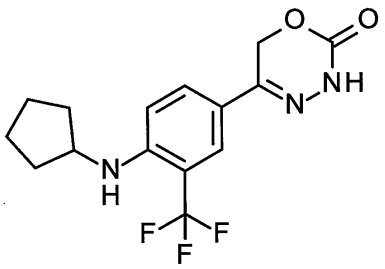
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．32（s，1H），8．15（d，1H），8．05（dd，1H），7．52（d，1H），7．42－7．35（m，2H），7．35－7．28（m，2H），5．98－5．92（m，1H），1．47（d，3H）

【0712】

実施例136

5－［4－（シクロペンチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化241】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、シクロペンタンアミン（83μl、840μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物59．0mg（純度95％、収率45％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．30分；MS（ESIpos）：m／z＝328［M＋H］$^+$

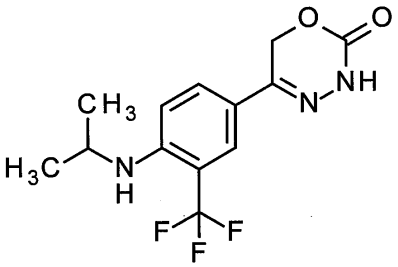
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．498（0．84），1．515（1．31），1．531（1．56），1．546（2．28），1．556（2．19），1．574（1．62），1．581（1．20），1．589（1．27），1．593（1．23），1．605（0．51），1．609（0．52），1．614（0．67），1．629（0．56），1．633（0．49），1．637（0．49），1．659（1．46），1．674（1．72），1．688（1．12），1．959（0．59），1．976（1．28），1．988（1．45），2．005（1．58），2．018（0．99），2．074（0．98），2．518（4．95），2．523（3．46），3．916（0．51），3．932（0．97），3．948（1．00），3．963（0．57），5．108（1．49），5．125（1．44），5．301（16．00），6．942（2．14），6．964（2．28），7．738（3．92），7．744（2．52），7．766（1．60），7．771（1．31），10．898（4．59）。

【0713】

実施例137

5－［4－（プロパン－2－イルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４２】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、381μmol、中間体66）をDMSO（1．0mL）に溶解し、プロパン－2－アミン（46μl、550μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物35．0mg（純度95％、収率22％）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．18分；MS（ESIpos）：m／z＝302［M＋H］$^{+}$

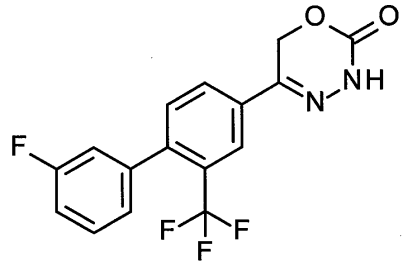
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．195（15．78），1．211（16．00），1．232（0．44），2．518（2．46），2．522（1．54），3．806（0．43），3．822（0．66），3．841（0．67），3．857（0．44），5．018（1．03），5．038（1．00），5．297（12．01），6．936（1．55），6．957（1．64），7．737（3．71），7．761（1．17），10．890（3．44）。

【０７１４】

実施例138

5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）ビフェニル－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４３】



反応容器内で、5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（136mg、487μmol、中間体64）、2－（3－フルオロフェニル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（162mg、731μmol）、炭酸カリウム（135mg、974μmol）およびジシクロヘキシル［2’，4’，6’－トリ（プロパン－2－イル）ビフェニル－2－イル］ホスファン（13．9mg、29．2μmol）を1，4－ジオキサン（2．2mL）および水（370μL）に懸濁した。混合物を窒素で5分間脱気した。その後、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（11．5mg、14．6μmol）を添加した。再び窒素を反応混合物に通過させた。これを加熱ブロック中80℃で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物93．0mg（純度95％、収率54％）が得られた。

LC－MS（方法2）：Rt＝1．23分；MS（ESIneg）：m／z＝337［M－H］－
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．153（0．76），1．171（1．52），1．189（0．73），1．986（2．93），2．518（1．50），2．522（0．92），4．016（0．63），4．034（0．63），5．475（16．00），7．171（1．74），7．192（2．71），7．199（1．44），7．223（1．29），7．284（0．68），7．288（0．65），7．290（0．67），7．305（1．39），7．311（1．34），7．325（0．83），7．327（0．83），7．331（0．80），7．334（0．73），7．490（1．02），7．505（1．32），7．509（1．45），7．524（1．55），7．530（1．08），7．538（2．61），7．545（1．03），7．558（2．72），8．014（1．67），8．019（1．78），8．035（1．49），8．038（1．66），8．113（3．37），8．118（3．19），11．259（4．93）。

【０７１５】

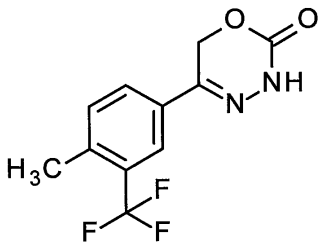
以下の実施例139～実施例156の化合物は、特に明記しない限り、商業的供給源から購入したそれぞれ対応するボロン酸または対応する4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イルエステルと反応させることによって、中間体64から実施例3に記載される手順と同様に調製した。

【０７１６】

実施例139

5－［4－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４４】



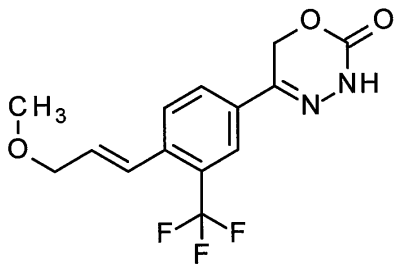
LC－MS（方法2）：Rt＝1．08分；MS（ESIneg）：m／z＝257［M－H］－
1H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．96），2．474（6．67），2．478（6．66），2．518（0．94），2．522（0．57），5．403（16．00），7．538（1．74），7．558（1．96），7．859（1．42），7．863（1．50），7．883（1．33），7．953（2．78），11．155（3．34）。

【０７１７】

実施例140

5－｛4－［3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４５】



LC－MS（方法2）：Rt＝1．08分；MS（ESIneg）：m／z＝313［M－H］－

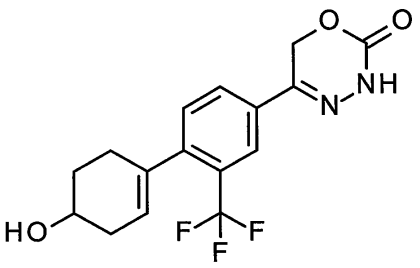
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．27），2．522（0．83），3．319（16．00），3．331（13．80），4．105（1．72），4．109（1．86），4．117（1．86），4．122（1．83），5．424（7．79），6．556（0．61），6．595（0．81），6．835（0．54），6．841（0．55），6．874（0．42），6．880（0．42），7．938（4．05），7．976（1．82），11．203（2．37）。

【０７１８】

実施例141

（rac）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）－2’，3’，4’，5’－テトラヒドロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４６】



LC－MS（方法2）：R_t＝0．93分；MS（ESIneg）：m／z＝339［M－H］$^-$

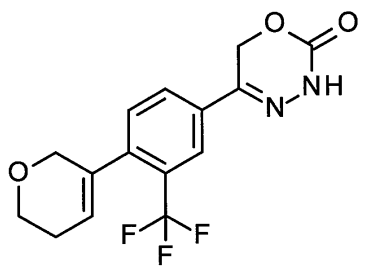
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．064（1．48），1．177（0．71），1．563（0．63），1．575（0．49），1．582（0．52），1．588（0．73），1．594（0．86），1．606（0．49），1．618（0．79），1．836（0．79），1．845（0．83），1．855（0．66），1．865（0．64），1．876（0．64），1．949（0．50），1．956（0．57），1．968（0．55），1．975（0．55），1．993（0．63），2．000（0．66），2．012（0．68），2．019（0．62），2．278（2．23），2．327（0．73），2．331（0．71），2．340（0．87），2．384（0．68），2．518（0．85），2．522（0．55），2．539（0．51），3．771（0．43），3．782（0．68），3．790（0．85），3．796（0．78），3．801（0．82），4．724（4．22），4．735（3．92），5．411（16．00），5．440（1．74），7．407（2．63），7．427（2．78），7．892（1．82），7．896（1．93），7．912（1．60），7．916（1．79），7．964（3．75），7．968（3．41），11．178（5．86）。

【０７１９】

実施例142

5－［4－（5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２４７】



LC－MS（方法2）：R_t＝1．06分；MS（ESIneg）：m／z＝325［M－H］$^-$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．94），2．204（2．1

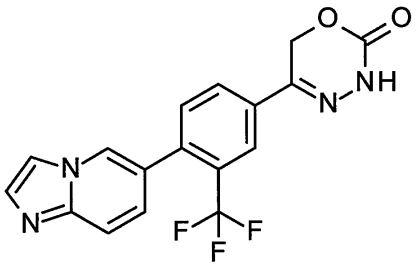
4），2．214（2．16），2．518（1．14），2．523（0．73），3．753（2．48），3．767（5．24），3．780（2．38），4．151（4．13），4．156（4．10），5．421（16．00），5．763（1．71），7．497（2．48），7．518（2．69），7．922（1．72），7．925（1．81），7．942（1．52），7．946（1．67），8．009（3．48），8．013（3．21），11．206（4．88）。

【０７２０】

実施例143

５－［４－（イミダゾ［1，2－a］ピリジン－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２４８】



LC－MS（方法2）：R_t＝0．89分；MS（ESIpos）：m／z＝361［M＋H］$^+$

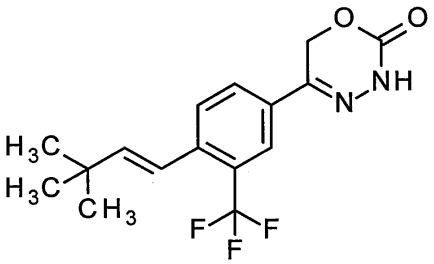
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（2．21），2．522（1．42），5．491（16．00），7．180（1．78），7．204（1．95），7．630（3．35），7．649（6．76），7．652（9．28），7．675（2．96），8．005（5．24），8．048（1．88），8．052（1．96），8．068（1．65），8．071（1．79），8．147（3．72），8．150（3．50），8．630（3．88），11．276（5．50）。

【０７２１】

実施例144

５－｛４－［３，３－ジメチルブタ－１－エン－１－イル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２４９】



LC－MS（方法1）：R_t＝1．43分；MS（ESIpos）：m／z＝327［M＋H］$^+$

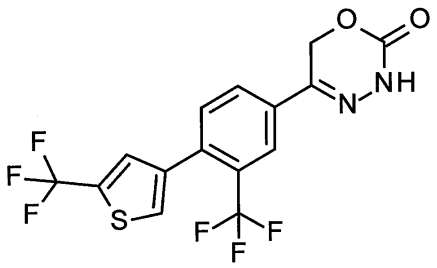
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．112（16．00），2．074（0．56），5．420（3．54），6．553（1．48），7．877（0．71），7．922（0．56），7．943（0．48），7．950（0．91），11．187（1．16）。

【０７２２】

実施例145

５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［５－（トリフルオロメチル）チオフェン－３－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２５０】



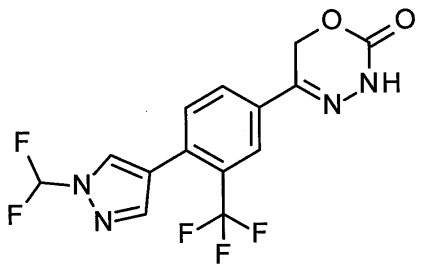
LC－MS（方法2）：R_t＝1．34分；MS（ESIneg）：m／z＝393［M－H］$^-$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．07），2．518（1．51），2．523（0．90），5．472（16．00），7．640（2．38），7．660（2．58），7．801（2．85），8．016（1．70），8．020（1．81），8．029（4．25），8．033（4．41），8．040（1．69），8．118（3．18），8．122（2．97），11．268（5．08）。

【０７２３】

実施例146

5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２５１】



1，4－ジオキサン（15mL）および水（5mL）（窒素雰囲気）中5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（900．0mg、3．2mmol、中間体64）、1－（ジフルオロメチル）－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（946mg、3．88mmol、CAS1206640－82－5）、炭酸カリウム（892mg、6．5mmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（92mg、194μmol）に、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）（76mg、97μmol）を添加し、混合物を80°Cで15時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLC（酸性条件）によって精製すると、所望の標記化合物766mg（純度99%、収率65%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝361［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．25（s，1H），8．49（s，1H），8．11（d，1H），8．02（dd，1H），7．99（s，1H），7．90（t，1H），7．69（d，1H），5．46（s，2H）

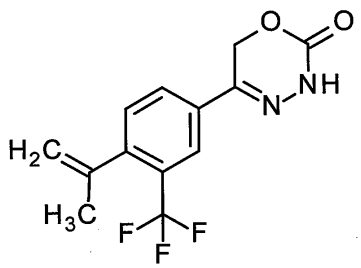
【０７２４】

実施例147

5－［4－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3

，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２５２】



ＬＣ－ＭＳ（方法2）：R_t＝1．20分；ＭＳ（ＥＳＩneg）：ｍ／ｚ＝283［Ｍ－Ｈ］$^-$

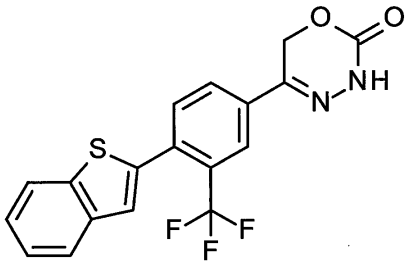
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：2．050（11．86），2．074（0．50），2．518（1．27），2．522（0．78），4．863（3．04），5．295（2．22），5．299（3．26），5．303（2．18），5．424（16．00），7．474（2．45），7．494（2．62），7．928（1．66），7．932（1．81），7．948（1．47），7．952（1．69），7．992（3．47），7．995（3．05），11．198（4．16）。

【０７２５】

実施例148

５－［４－（１－ベンゾチオフェン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２５３】



ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝1．36分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝377［Ｍ＋Ｈ］$^+$

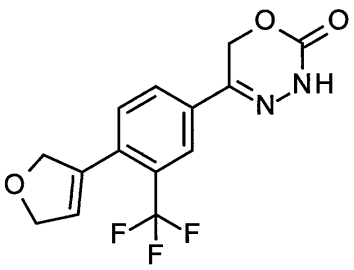
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：2．074（0．57），2．327（0．51），2．522（1．96），2．669（0．51），5．486（16．00），7．410（0．44），7．414（0．74），7．428（2．23），7．434（2．91），7．443（4．69），7．451（3．14），7．457（2．43），7．471（0．80），7．475（0．47），7．525（5．46），7．774（2．77），7．794（3．15），7．925（2．05），7．934（1．26），7．942（1．75），7．948（1．82），8．025（1．93），8．031（1．79），8．040（1．11），8．048（3．61），8．070（1．77），8．074（1．90），8．162（3．87），8．166（3．76），11．297（5．22）。

【０７２６】

実施例149

５－［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２５４】



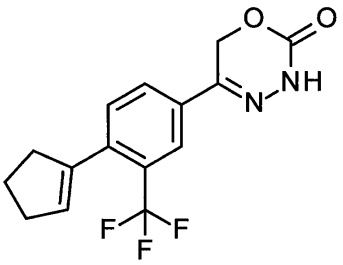
LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝313［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．327（0．45），2．518（1．74），2．523（1．11），2．669（0．46），4．746（1．09），4．757（2．48），4．760（2．45），4．764（2．22），4．770（3．35），4．792（2．88），4．805（2．24），4．815（0．92），5．433（16．00），5．437（2．82），6．102（2．35），7．597（2．34），7．617（2．56），7．949（1．69），7．953（1．74），7．969（1．46），7．973（1．56），8．054（3．27），8．057（3．02），11．230（4．55）。

【０７２７】

実施例150

５－［4－（シクロペンター1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２５５】



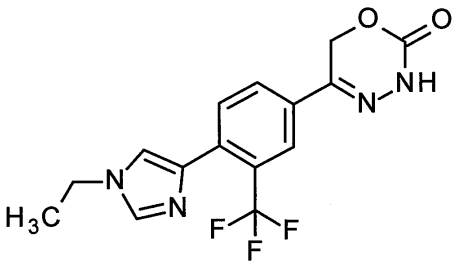
LC－MS（方法1）：R_t＝1．33分；MS（ESIpos）：m／z＝311［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．940（0．63），1．959（2．02），1．978（2．99），1．996（2．24），2．015（0．77），2．074（4．02），2．470（1．87），2．477（2．41），2．518（2．20），2．522（1．26），2．615（1．28），2．620（1．39），2．634（2．18），2．639（2．08），2．652（1．26），2．658（1．13），2．664（0．69），2．668（0．50），5．420（16．00），5．781（2．28），7．497（2．46），7．517（2．66），7．906（1．75），7．909（1．81），7．926（1．54），7．930（1．66），7．997（3．48），8．000（3．21），11．191（4．59）。

【０７２８】

実施例151

５－［4－（1－エチル－1H－イミダゾール－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２５６】



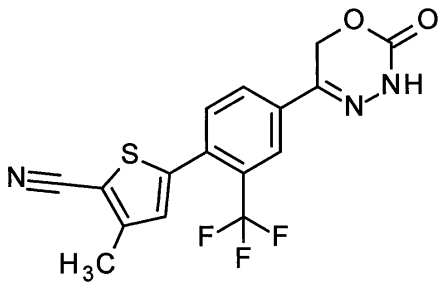
LC－MS（方法2）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，CHLOROFORM－d）δ［ppm］：0．000（6．19），1．438（6．42），1．456（13．18），1．475（6．58），1．555（2．58），1．942（0．65），3．969（1．94），3．987（5．59），4．005（5．47），4．024（1．78），5．213（16．00），7．520（4．84），7．711（1．85），7．715（1．93），7．732（2．06），7．736（2．12），7．922（3．82），8．055（3．05），8．076（2．69），8．284（1．68）。

【０７２９】

実施例152

3－メチル－5－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］チオフェン－2－カルボニトリル

【化２５７】



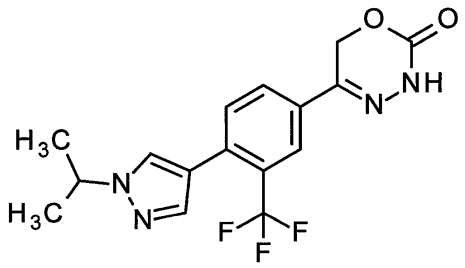
LC－MS（方法1）：R_t＝1．21分；MS（ESIpos）：m／z＝366［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．81），2．442（16．00），2．518（1．66），2．523（1．09），5．470（11．67），7．264（3．83），7．713（1．86），7．734（2．07），8．040（1．30），8．044（1．35），8．060（1．11），8．064（1．21），8．149（2．53），8．152（2．40），11．311（3．61）。

【０７３０】

実施例153

5－｛4－［1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２５８】



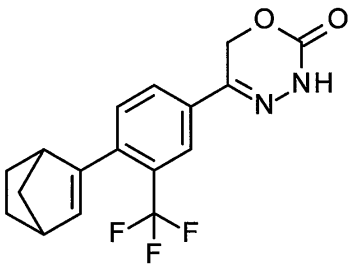
LC－MS（方法1）：R_t＝1．08分；MS（ESIpos）：m／z＝353［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．442（15．58），1．459（16．00），2．074（0．44），2．326（0．54），2．331（0．41），2．522（1．75），2．668（0．54），2．673（0．41），4．551（1．01），4．568（1．37），4．584（0．99），5．444（9．60），7．644（2．97），7．653（1．70），7．674（1．71），7．947（1．06），7．951（1．19），7．968（0．90），7．972（1．06），8．033（3．24），8．059（2．07），8．063（2．11），11．200（3．20）。

【０７３１】

実施例154

（rac）－5－［4－（ビシクロ［2．2．1］ヘプター2－エン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２５９】



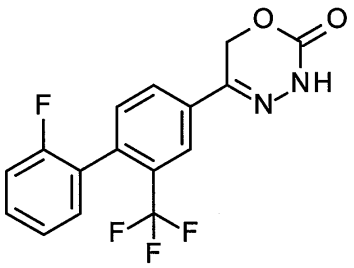
LC－MS（方法2）：R_t＝1．39分；MS（ESIneg）：m／z＝335［M－H］$^-$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．103（1．01），1．122（0．42），1．127（0．42），1．143（1．33），1．165（1．23），1．181（1．16），1．204（1．33），1．226（0．57），1．239（1．91），1．259（2．01），1．552（1．41），1．568（1．00），1．573（1．23），1．728（0．77），1．736（1．30），1．743（0．97），1．755（1．97），1．762（1．94），1．772（0．88），1．779（1．17），1．787（0．72），2．327（0．40），2．518（1．66），2．523（0．99），2．669（0．42），3．014（1．99），3．017（1．99），3．115（2．26），5．416（16．00），6．148（2．52），6．155（2．43），7．420（2．58），7．440（2．74），7．899（1．83），7．902（1．88），7．919（1．62），7．923（1．72），7．999（3．61），8．003（3．32），11．193（4．98）。

【０７３２】

実施例155

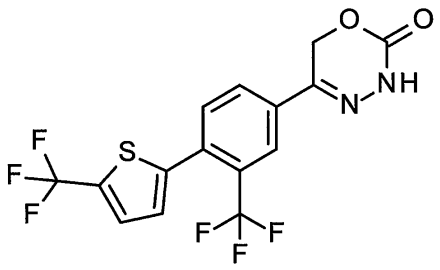
5－［2’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］

－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２６０】



ＬＣ－ＭＳ（方法2）：R_t＝1．20分；ＭＳ（ＥＳＩneg）：ｍ／ｚ＝337［Ｍ－Ｈ］$^-$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：2．074（2．38），2．518（1．38），2．523（0．93），5．482（16．00），7．279（0．79），7．282（0．85），7．298（1．94），7．301（2．29），7．306（1．21），7．318（2．17），7．326（2．53），7．329（2．48），7．344（1．32），7．350（2．10），7．362（0．54），7．367（0．44），7．490（0．61），7．495（0．54），7．504（0．72），7．508（1．04），7．511（0．90），7．516（0．66），7．521（0．73），7．527（0．82），7．528（1．00），7．534（0．55），7．546（2．33），7．566（2．26），8．026（1．43），8．030（1．52），8．047（1．29），8．050（1．41），8．128（2．88），8．132（2．71），11．261（0．84）。

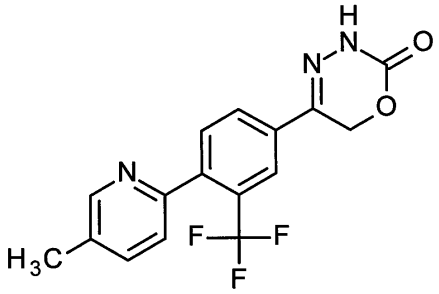
【０７３３】
実施例156
５－｛３－（トリフルオロメチル）－４－［５－（トリフルオロメチル）チオフェン－２－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化２６１】



ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝1．36分；ＭＳ（ＥＳＩneg）：ｍ／ｚ＝393［Ｍ－Ｈ］$^-$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：2．518（2．71），2．523（1．80），5．476（16．00），5．758（0．90），7．308（1．89），7．316（1．94），7．757（2．58），7．777（3．04），7．785（2．32），7．788（2．37），7．792（1．65），7．795（2．22），7．797（2．14），8．041（1．87），8．045（1．91），8．062（1．57），8．066（1．68），8．159（3．53），8．162（3．35），11．307（4．85）。

【０７３４】
実施例157
５－［４－（５－メチルピリジン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化２６２】



5－（4－ブロモ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3H－1，3，4－オキサジアジン－2（6H）－オン（100mg、0．3mmol、中間体78）のN，N－ジメチルホルムアミド3mL中溶液に、5－メチルピリジン－2－イルボロン酸（85mg、0．6mmol）、炭酸セシウム（303mg、0．9mmol）、酢酸パラジウム（II）（7mg、0．03mmol）、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（34mg、0．03mmol）および塩化銅（I）（31mg、0．3mmol）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、引き続いて水で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC（カラム：Xbridge prep C 18 5μm 19＊150mm；移動相A：水（0．1%TFA）、移動相B：ACN；流量：20ml／分；勾配：8分で25%B～52%B；254nmおよび220nm； Rt：7．23分）によって精製した。溶媒を凍結乾燥によって除去すると、標記化合物11mg（11%）が白色固体として得られた。MS（ESIpos）：m／z＝336（M＋H）＋。

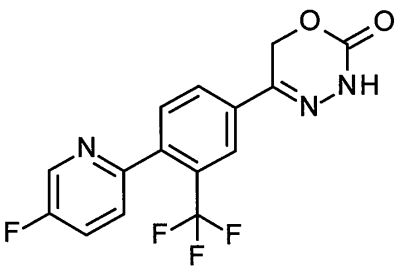
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．26（s，1H），8．51（s，1H），8．12（s，1H），8．05（d，1H），7．74（dd，1H），7．63（d，1H），7．43（d，1H），5．49（s，2H），2．38（s，3H）

【０７３５】

実施例158

5－［4－（5－フルオロピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６３】



標記化合物を、中間体78から実施例157と同様に調製した。

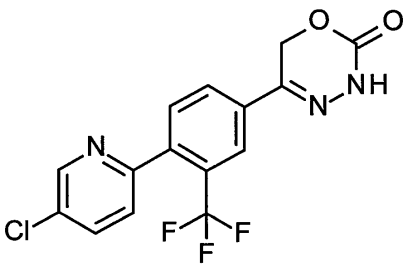
MS（ESIpos）：m／z＝340（M＋H）$^+$。

【０７３６】

実施例159

5－［4－（5－クロロピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６４】



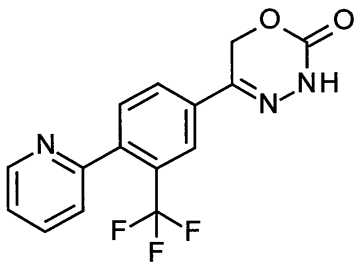
標記化合物を、中間体78から実施例157と同様に調製した。
MS（ESIpos）：m／z＝356（M＋H）$^{+}$。

【０７３７】

実施例160

5－［4－（ピリジン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６５】



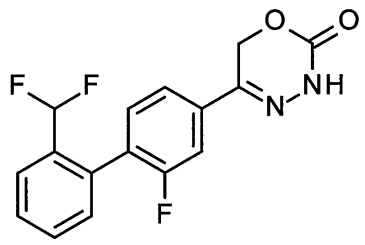
標記化合物を、中間体78から実施例157と同様に調製した。
MS（ESIpos）：m／z＝322（M＋H）$^{+}$。

【０７３８】

実施例161

5－［2’－（ジフルオロメチル）－2－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６６】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝321［M＋H］$^{+}$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．327（0．56），2．332（0．41），2．518（3．66），2．522（2．23），2．539（0．72），2．673（0．42），5．420（16．00），6．640（1．33），6．776（2．59），6．913（1．22），

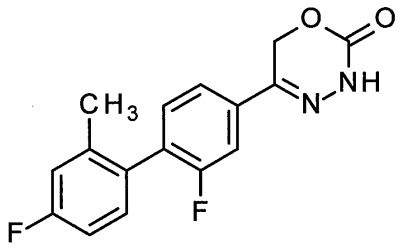
7．395（1．43），7．411（1．68），7．435（1．39），7．456（2．95），7．475（1．80），7．613（0．51），7．628（1．57），7．631（1．66），7．644（3．75），7．647（4．44），7．651（7．09），7．656（3．06），7．668（2．39），7．672（2．33），7．680（2．78），7．684（1．97），7．749（1．67），7．754（1．82），7．770（1．35），11．225（4．66）。

【０７３９】

実施例162

5－（2，4’－ジフルオロ－2’－メチル［1，1’－ビフェニル］－4－イル）－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６７】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．21分；MS（ESIpos）：m／z＝303［M＋H］$^+$

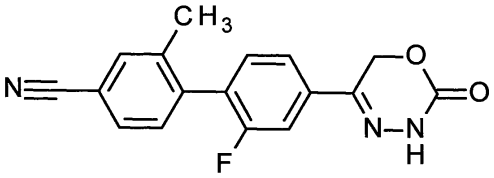
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．145（11．95），2．327（0．69），2．331（0．49），2．518（2．83），2．523（1．78），2．669（0．70），2．673（0．51），5．409（16．00），7．103（0．60），7．110（0．70），7．125（1．41），7．131（1．66），7．146（1．37），7．153（0．94），7．164（0．43），7．167（0．41），7．207（1．43），7．214（1．29），7．232（1．48），7．239（1．33），7．247（1．80），7．262（1．88），7．269（1．46），7．284（1．30），7．372（0．66），7．376（0．51），7．390（0．52），7．393（0．64），7．397（1．36），7．417（2．96），7．436（1．60），7．464（0．83），7．484（0．55），7．627（4．67），7．630（2．19），7．650（4．12），8．095（0．52），8．115（0．49），11．198（4．49）。

【０７４０】

実施例163

2’－フルオロ－2－メチル－4’－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）［1，1’－ビフェニル］－4－カルボニトリル

【化２６８】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝310［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．186（14．22），2．326（0．41），2．522（1．38），2．669（0．42），5．416（16．00），7．440（3．40），7．447（1．50），7．460（3．99），7．467（3．36），7．487（1．93），7．665（6．13），7．684（2．12），7．687（2．88），7．691（2．86），7

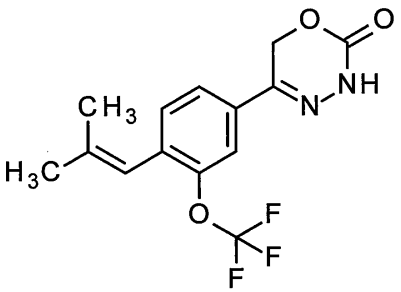
．759（2．10），7．762（2．17），7．779（1．83），7．782（1．94），7．866（3．86），11．224（5．70）。

【０７４１】

実施例164

5－［4－（2－メチルプロパ－1－エン－1－イル）－3－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２６９】



標記化合物を、中間体73から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．31分；MS（ESIpos）：m／z＝315［M＋H］$^+$

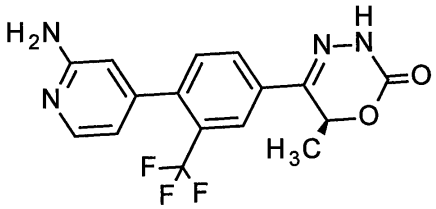
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．765（12．45），1．767（12．30），1．922（10．62），1．925（10．53），2．075（0．51），2．518（1．75），2．523（1．16），5．385（16．00），6．238（2．53），7．463（2．46），7．484（3．00），7．669（5．19），7．674（3．38），7．677（2．32），7．686（2．32），7．690（1．32），11．160（4．38）。

【０７４２】

実施例165

（6S）－5－［4－（2－アミノピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７０】



（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（97％、200mg、0．66mmol、中間体74）、2－アミノピリジン－4－ボロン酸ピナコールエステル（219mg、0．66mmol）、2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル［XPhos］（19mg、39．78μmol）およびK_2CO_3（0．88mL、1．33mmol）を1，4－ジオキサン（2．65mL）中で撹拌した。混合物を窒素で5分間完全に脱気した。次いで、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピル－1，1’－ビフェニル）［2－（2’－アミノ－1，1’－ビフェニル）］パラジウム（II）、X－Phosアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒［XPhos－Pd－G2］（31mg、19．89μmol）を添加し、得られた混合物を密封チューブ内80℃で1時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、次いで、EtOAc（10mL）で希釈し、食塩水（10mL）で洗浄した。水層をE

tOAc（10mL）で洗浄し、有機層を合わせ、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（10g KP－Sil、ヘプタン－EtOAc、1：0～0：1で溶出）によって精製すると、標記化合物（146．3mg、61％、純度97％）がベージュ色固体として得られた。

LCMS（方法4、7分）Rt＝1．33分、MS（ESIpos）：m／z＝351．1（M＋H）＋

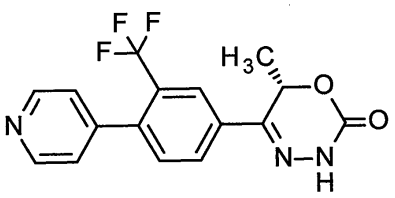
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）：δ［ppm］＝11．32（s，1H），8．14（d，1H），8．04（dd，1H），7．95（d，1H），7．49（d，1H），6．43（d，1H），6．36（s，1H），6．10（s，2H），6．00－5．86（m，1H），1．46（d，3H）

【０７４３】

実施例166

（6S）－6－メチル－5－［4－（ピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７１】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。

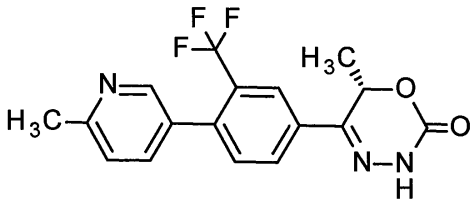
LC－MS（方法1）：R_t＝0．74分；MS（ESIpos）：m／z＝336［M＋H］$^+$

【０７４４】

実施例167

（6S）－6－メチル－5－［4－（6－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７２】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。

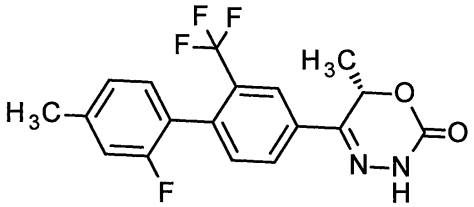
LC－MS（方法1）：R_t＝0．78分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$

【０７４５】

実施例168

（6S）－5－［2’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1 3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７３】



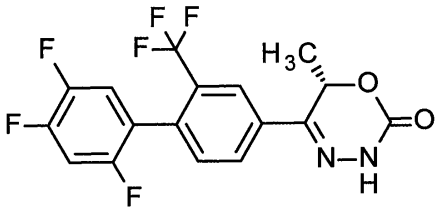
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．27分；MS（ESIpos）：m／z＝367［M＋H］$^+$

【０７４６】

実施例169

（6S）－6－メチル－5－［2’，4’，5’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７４】



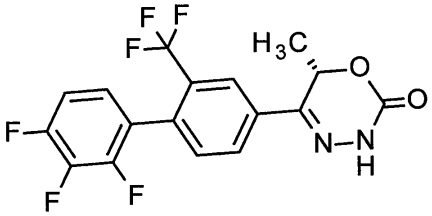
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．25分；MS（ESIpos）：m／z＝389［M＋H］$^+$

【０７４７】

実施例170

（6S）－6－メチル－5－［2’，3’，4’－トリフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２７５】



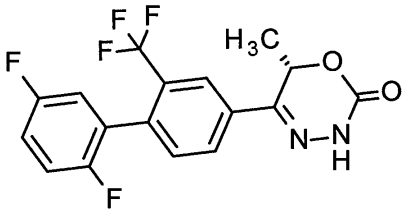
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．26分；MS（ESIpos）：m／z＝389［M＋H］$^+$

【０７４８】

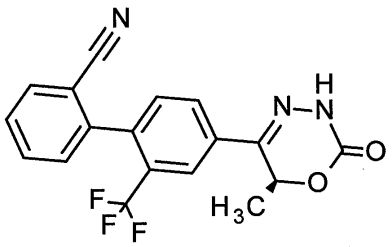
実施例171

（6S）－5－［2’，5’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

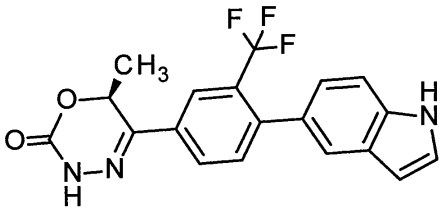
【化２７６】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．21分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０７４９】
実施例172
4’－［（6S）－6－メチル－2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル］－2’－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－2－カルボニトリル
【化２７７】

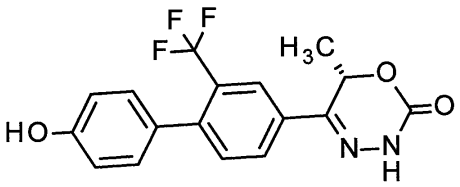


標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝360［M＋H］$^+$
【０７５０】
実施例173
（6S）－5－［4－（1H－インドール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２７８】

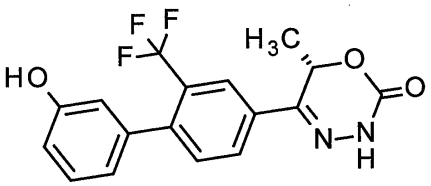


標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝374［M＋H］$^+$
【０７５１】
実施例174
（6S）－5－［4’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

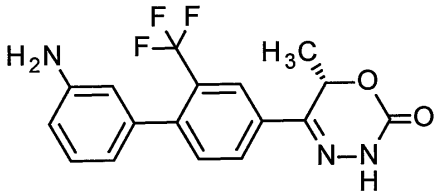
【化２７９】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．96分；MS（ESIpos）：m／z＝351［M＋H］$^+$
【０７５２】
実施例175
（6S）－5－［3’－ヒドロキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２８０】

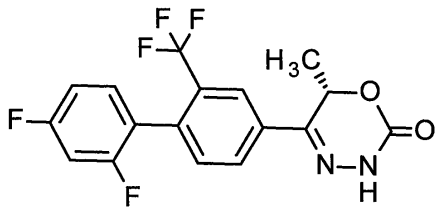


標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝351［M＋H］$^+$
【０７５３】
実施例176
（6S）－5－［3’－アミノ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２８１】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．94分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$
【０７５４】
実施例177
（6S）－5－［2’，4’－ジフルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２８２】



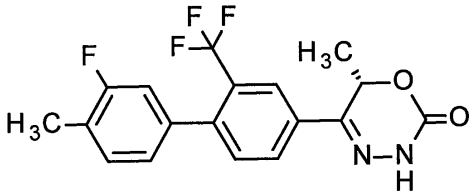
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．23分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$

【０７５５】

実施例178

（6S）－5－［3’－フルオロ－4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２８３】



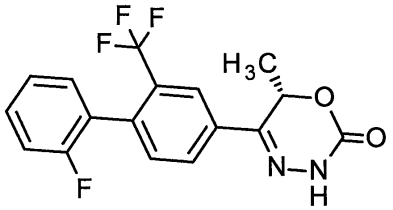
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．31分；MS（ESIpos）：m／z＝367［M＋H］$^+$

【０７５６】

実施例179

（6S）－5－［2’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２８４】



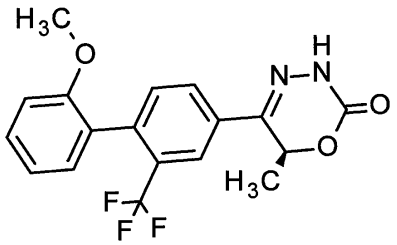
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝353［M＋H］$^+$

【０７５７】

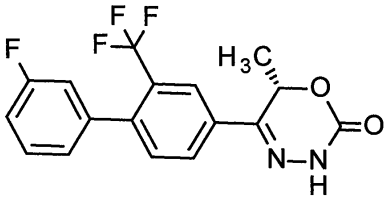
実施例180

（6S）－5－［2’－メトキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

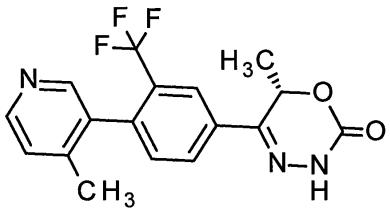
【化２８５】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝365［M＋H］$^+$
【０７５８】
実施例181
（6S）－5－［3’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２８６】

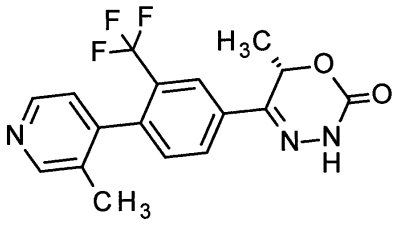


標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．23分；MS（ESIpos）：m／z＝353［M＋H］$^+$
【０７５９】
実施例182
（6S）－6－メチル－5－［4－（4－メチルピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２８７】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．73分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$
【０７６０】
実施例183
（6S）－6－メチル－5－［4－（3－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２８８】



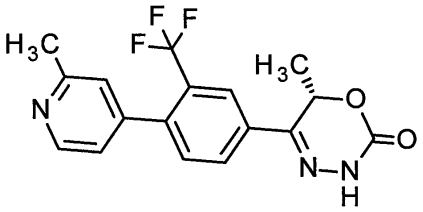
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．72分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$

【０７６１】

実施例184

（6S）－6－メチル－5－［4－（2－メチルピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２８９】



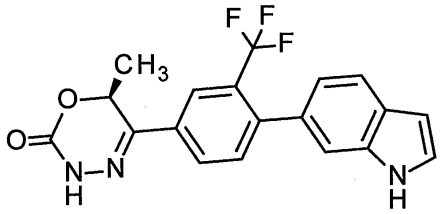
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．68分；MS（ESIpos）：m／z＝350［M＋H］$^+$

【０７６２】

実施例185

（6S）－5－［4－（1H－インドール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２９０】



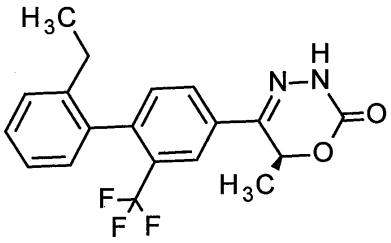
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．15分；MS（ESIpos）：m／z＝374［M＋H］$^+$

【０７６３】

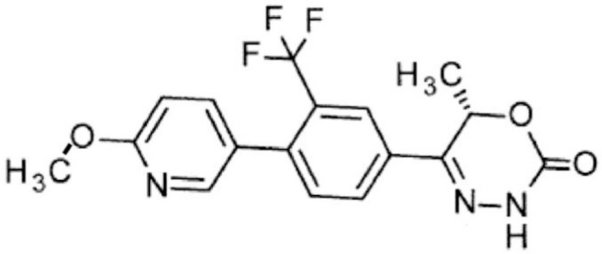
実施例186

（6S）－5－［2’－エチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

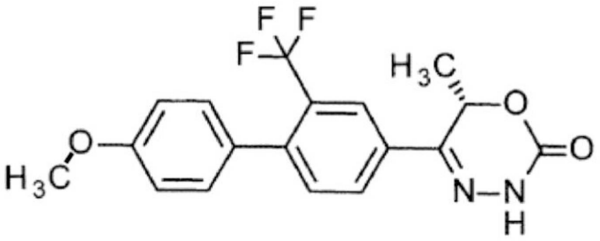
【化２９１】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．32分；MS（ESIpos）：m／z＝363［M＋H］$^+$
【０７６４】
実施例187
（6S）－5－［4－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２９２】

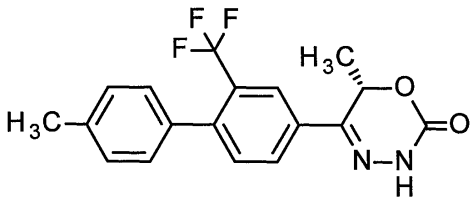


標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝366［M＋H］$^+$
【０７６５】
実施例188
（6S）－5－［4’－メトキシ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２９３】



標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．20分；MS（ESIpos）：m／z＝365［M＋H］$^+$
【０７６６】
実施例189
（6S）－6－メチル－5－［4’－メチル－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２９４】



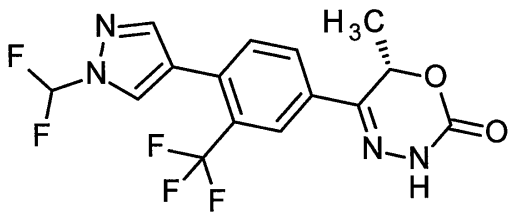
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．30分；MS（ESIpos）：m／z＝349［M＋H］$^+$

【０７６７】

実施例190

（6S）－5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２９５】



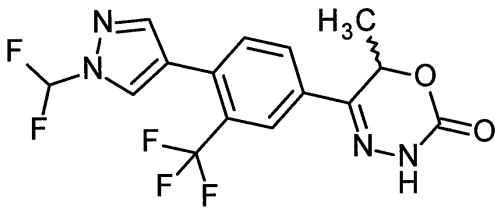
標記化合物を、中間体74から実施例3と同様に合成した。
LCMS（方法3、2分）Rt＝1．10分で100％、MS（ESIpos）：m／z＝374．90（M＋H）$^+$
LCMS（方法3、7分）Rt＝3．83分で100％、MS（ESIpos）：m／z＝374．85（M＋H）$^+$
^{1}H NMR（250 MHz，Chloroform－d）δ＝1．68（d，J＝7．0 Hz，3H），5．62（q，J＝7．0 Hz，1H），7．02－7．52（m，1H），7．54（d，J＝8．2 Hz，1H），7．76－7．90（m，1H），7．99（s，1H），8．10（s，1H），8．35（s，1H）。

【０７６８】

実施例191

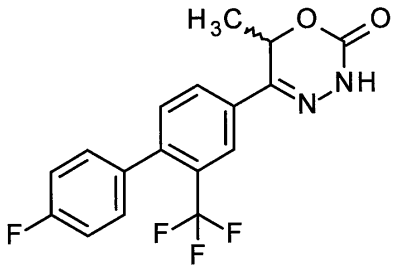
（rac）－5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化２９６】

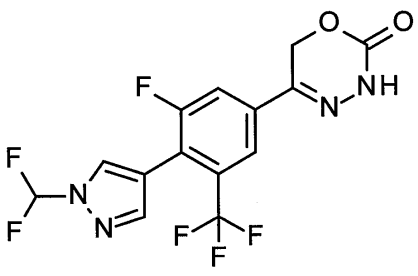


標記化合物を、中間体68から実施例3と同様に合成した。
LCMS（方法3、7分）Rt＝2．97分で100％、MS（ESIpos）：m／z＝375．1（M＋

H）+
^{1}H NMR（500 MHz，DMSO－d6）δ1．45（d，J＝6．9 Hz，3H），5．93（q，J＝6．9 Hz，1H），7．69（d，J＝8．2 Hz，1H），7．76－8．01（m，2H），8．04（dd，J＝1．7，8．2 Hz，1H），8．16（d，J＝1．5 Hz，1H），8．48（s，1H），11．30（br．s，1H）。
【０７６９】
実施例192
（rac）－5－［4’－フルオロ－2－（トリフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２９７】

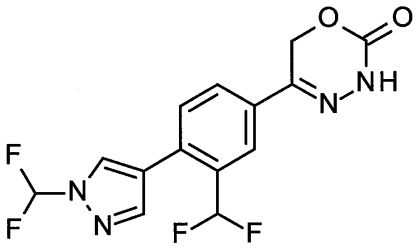


標記化合物を、中間体68から実施例3と同様に合成した。
LCMS（方法4、7分）Rt＝3．62分、MS（ESIpos）：m／z＝353．1（M＋H）+
^{1}H NMR（500 MHz，DMSO－d6）δ1．44－1．50（m，3H），5．94（q，J＝6．9 Hz，1H），7．28－7．33（m，2H），7．37－7．41（m，2H），7．52（d，J＝8．1 Hz，1H），8．04（dd，J＝1．4，8．1 Hz，1H），8．15（d，J＝1．4 Hz，1H），11．30（s，1H）。
キラル分析条件：カラム：セルロース－3 25cm、移動相：25％エタノール：75％CO_2、流量：4 mL／分、UV280 nm、実行時間：5分、陰イオンMS
【０７７０】
実施例193
5－｛4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］－3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２９８】

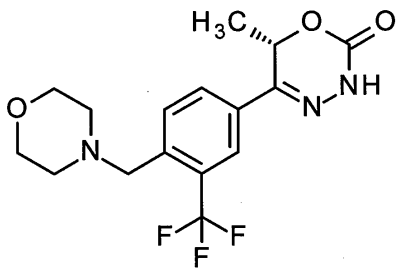


標記化合物を、中間体69から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．06分；MS（ESIpos）：m／z＝379［M＋H］+
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（2．77），2．523（2．01），5．458（16．00），7．764（1．60），7．911（3．39），7．950（4．30），7．965（1．44），7．969（1．74），7．991（7．30），8．059（1．39），8．506（5．10），11．345（4．91）。

【０７７１】
実施例195
5－｛3－（ジフルオロメチル）－4－［1－（ジフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化２９９】



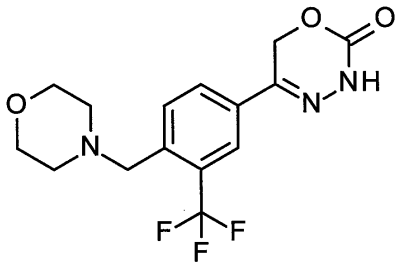
標記化合物を、中間体77から実施例3と同様に合成した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．98分；MS（ESIpos）：m／z＝343［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．323（0．47），2．327（0．66），2．522（5．80），2．665（0．49），2．669（0．67），5．442（16．00），7．007（1．44），7．143（3．09），7．279（1．29），7．677（2．23），7．697（2．73），7．755（1．76），7．897（2．13），7．901（4．21），7．916（1．69），8．049（4．88），8．085（6．78），8．505（6．67），11．194（4．98）。
【０７７２】
実施例196
（6S）－6－メチル－5－｛4－［（モルホリン－4－イル）メチル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３００】



（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（200mg、0．68mmol、中間体74）、カリウム（モルホリン－4－イル）メチルトリフルオロボレート（212mg、1．03mmol）、酢酸カリウム（201mg、2．05mmol）、酢酸パラジウム（II）（20．2mg、0．03mmol）および2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，6’－ジ－i－プロポキシ－1，1’－ビフェニル／／RuPhos（31．9mg、0．07mmol）のトルエン／水（12：1 v：v；3．4 mL）中二相性混合物を窒素充填バルーンを介して5分間脱気した。得られた混合物を100℃で16時間加熱した。この後、反応混合物をEtOAcおよび水で希釈し、Celiteパッドを通して濾過した。有機層を単離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。残留物質をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン－EtOAc、1：0～0：1で溶出）によって精製し、所望の画分を合わせ、真空中で濃縮した。得られたガムをジエチルエーテルに溶解し、真空中

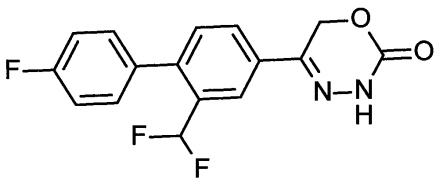
で濃縮すると、所望の化合物（135mg、53%）が黄色固体として得られた。
LCMS（方法3、2分）Rt＝0．79分で100%、MS（ESIpos）：m／z＝358．05（M＋H）$^{+}$。
LCMS（方法3、7分）Rt＝2．41分で96%、MS（ESIpos）：m／z＝358．05（M＋H）$^{+}$。
^{1}H NMR（500 MHz，Chloroform－d）δ＝1．66（d，J＝7．0 Hz，3H），2．49－2．54（m，4H），3．71（s，2H），3．73－3．79（m，4H），5．58（q，J＝7．0 Hz，1H），7．78（dd，J＝8．2，1．7 Hz，1H），7．87－7．99（m，2H），8．18（s，1H）；このようにして得られた物質は、2．5%Et_2Oを含有していた（NMRシグナル積分による）

【0773】
実施例197
5－｛4－［（モルホリン－4－イル）メチル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化301】



標記化合物を、中間体64から実施例196と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．62分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^{+}$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．388（4．77），2．399（3．58），2．518（1．63），2．523（1．06），3．581（4．43），3．592（6．01），3．604（4．27），3．640（5．70），5．416（16．00），7．858（1．56），7．879（2．28），7．959（2．28），7．977（6．36），11．182（4．83）。

【0774】
実施例198
5－［2－（ジフルオロメチル）－4’－フルオロ［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化302】



5－（4－ブロモ－3－（ジフルオロメチル）フェニル）－3H－1，3，4－オキサジアジン－2（6H）－オン（100mg、0．3mmol、中間体77）のジオキサン／水（5mL、v：v＝5：1）中溶液に、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（26mg（0．03 mmol）、炭酸ナトリウム固体（100mg、1．0mmol）および4－フルオロフェニルボロン酸（91mg、0．6mmol）を添加し、混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応が完了したら、溶媒を真空中で除去し、残渣を水で希釈した

。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）で精製すると、まだ不純な標記化合物40mgが得られたので、次いで、これを分取HPLC［カラム：XBridge C18 19＊150；移動相A：水／10mmol／L NH_4HCO_3、移動相B：ACN、流量：20 mL／分；勾配：8分で35％B～60％B］によって再精製すると、標記化合物10．8mg（収率10％）が白色固体として得られた。

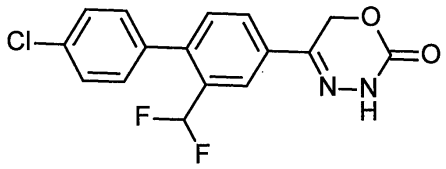
MS（ESIpos）：m／z＝319（M－H）$^+$。

【０７７５】

実施例199

5－［4’－クロロ－2－（ジフルオロメチル）［1，1’－ビフェニル］－4－イル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３０３】



標記化合物を、中間体77から実施例198と同様に調製した。

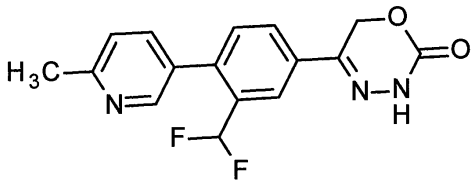
MS（ESIpos）：m／z＝335（M－H）$^+$。

【０７７６】

実施例200

5－［3－（ジフルオロメチル）－4－（6－メチルピリジン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３０４】



標記化合物を、中間体77から実施例198と同様に調製した。

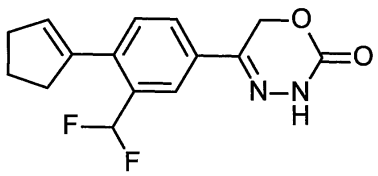
MS（ESIpos）：m／z＝318（M＋H）$^+$。

【０７７７】

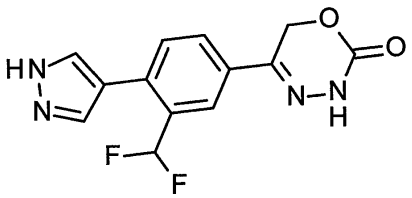
実施例201

5－［4－（シクロペンタ－1－エン－1－イル）－3－（ジフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

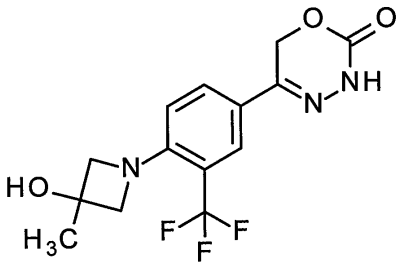
【化３０５】



標記化合物を、中間体77から実施例198と同様に調製した。
MS（ESIpos）：m／z＝291（M－H）$^{+}$。
【０７７８】
実施例202
5－［3－（ジフルオロメチル）－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３０６】

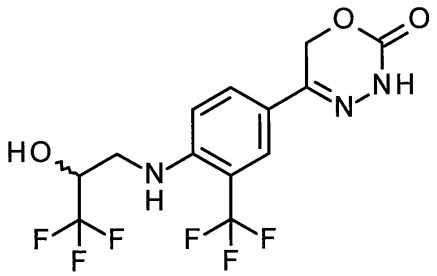


標記化合物を、中間体77から実施例198と同様に調製した。
MS（ESIpos）：m／z＝293（M＋H）$^{+}$。
【０７７９】
実施例203
5－［4－（3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３０７】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（160mg、610μmol、中間体66）をDMSO（2．0ml）に溶解し、3－メチルアゼチジン－3－オール塩化水素（113mg、915μmol）および炭酸カリウム（253mg、1．83mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物69．0mg（純度95％、収率33％）が得られた。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^{+}$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．439（16．00），2．074（0．54），2．323（0．62），2．326（0．83），2．331（0．62），2．665（0．62），2．669（0．81），2．673（0．62），3．892（2．29），3．912（4．58），3．946（5．07），3．967（2．44），5．311（14．85），5．639（4．09），6．619（2．76），6．642（2．83），7．736（1．79），7．742（2．15），7．764（2．33），7．778（4．22），7．782（3．22），10．918（5．44）。
【０７８０】
実施例204
（rac）－5－［4－｛［3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３０８】



標記化合物を、中間体66から実施例203と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$

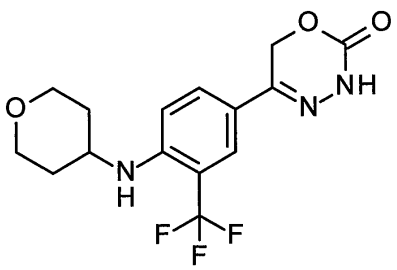
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（1．23），2．522（0．95），3．366（0．46），3．380（0．59），3．385（0．60），3．400（1．07），3．419（0．85），3．434（0．64），3．547（0．67），3．559（0．99），3．572（0．78），3．581（0．58），3．593（0．68），3．607（0．47），4．233（0．69），4．244（0．79），4．251（0．77），4．261（0．70），5．309（16．00），5．838（0．83），5．852（1．62），5．867（0．82），6．615（3．02），6．632（3．00），6．975（2．08），6．997（2．16），7．759（7．02），7．780（1．72），10．911（5．36）。

【０７８１】

実施例205

5－｛4－［（オキサン－4－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３０９】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（291mg、1．11mmol、中間体66）をDMSO（2．0ml）に溶解し、オキサン－4－アミン（225mg、2．22mmol）を添加した。混合物を100°Cで一晩撹拌した。さらなるオキサン－4－アミン（113mg、1．11mmol）を添加し、100°Cで一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物139mg（純度95%、収率35%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．01分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．535（0．43），1．546（0．50），1．567（1．09），1．575（1．16），1．594（1．29），1．606（1．17），1．624（0．65），1．634（0．56），1．818（1．67），1．824（1．69），1．850（1．33），1．855（1．31），2．518（1．10），2．522（0．69），3．401（1．24），3．406（1．50），3．430（2．82），3．434（2．82），3．459（1．61），3．463（1．33），3．731（0．61），3．741（0．56），3．750（0．60），3．845（1．68），3．865（1．26），3．871（1．50），5．162（1．41），5．183（1．37），5．302（16．00），7．039（1．85），7．064（1．98），7．736（4．97），7．741（2．83），7．752（1．74），10．898（5．13）

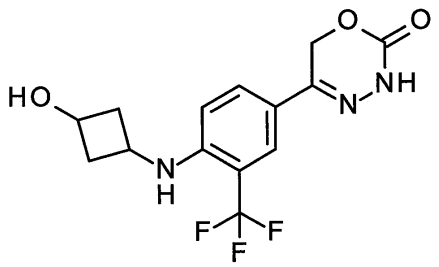
。

【０７８２】

実施例206

（シス／トランス）－5－［4－｛［3－ヒドロキシシクロブチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１０】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（130mg、496μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（260μl、1．5mmol）に溶解し、（シス／トランス）－3－アミノシクロブタン－1－オール塩化水素（135 mg、1．09 mmol）を添加した。混合物を100°Cで一晩、次いで100°Cでさらに2日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物70．0mg（純度95%、収率41%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．84分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$

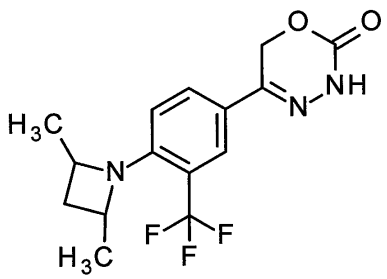
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．805（0．77），1．812（0．59），1．825（1．72），1．833（1．60），1．846（1．64），1．853（1．84），1．867（0．64），1．874（0．83），2．254（0．49），2．518（3．34），2．523（2．22），2．539（0．94），2．696（0．74），2．703（0．76），2．713（1．64），2．720（1．60），2．725（1．29），2．730（1．35），2．735（1．63），2．742（1．61），2．752（0．76），2．759（0．77），3．449（0．46），3．468（0．85），3．484（0．83），3．501（0．44），3．855（0．59），3．873（1．13），3．890（1．13），3．907（0．56），5．095（2．90），5．103（0．87），5．111（2．78），5．271（0．50），5．296（16．00），5．621（1．65），5．636（1．87），6．759（1．96），6．782（2．04），7．726（1．87），7．742（5．61），10．897（4．98）。

【０７８３】

実施例207

（rac）－5－｛4－［2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、572μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、（rac）－2，4－ジメチルアゼチジン塩化水素（153 mg、1．26 mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物34．0mg（純度95％、収率17％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．28分；MS（ESIpos）：m／z＝328［M＋H］$^+$

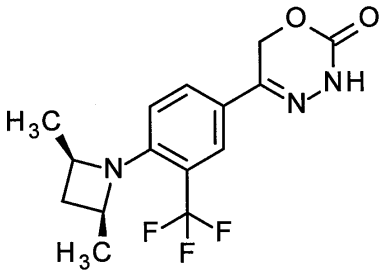
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．180（15．90），1．196（16．00），1．331（8．34），1．346（8．44），1．371（0．78），1．452（0．51），1．467（0．99），1．478（0．71），1．482（0．68），1．493（0．99），1．508（0．54），1．905（0．71），2．037（1．87），2．327（1．97），2．331（1．43），2．518（8．14），2．523（5．45），2．665（1．57），2．669（2．14），2．674（2．21），2．696（0．68），2．701（0．95），2．722（0．48），4．106（0．58），4．122（0．99），4．140（0．99），4．156（0．61），4．457（2．35），4．471（2．31），5．289（1．19），5．326（14．33），5．332（13．92），5．339（9．02），5．370（1．06），6．897（4．09），6．919（4．26），7．196（1．19），7．220（1．23），7．768（2．76），7．773（3．06），7．790（2．45），7．795（3．00），7．822（3．03），7．828（7．76），7．834（5．79），8．026（0．68），8．031（0．61），10．970（8．10），10．997（2．55）。

【0784】

実施例208

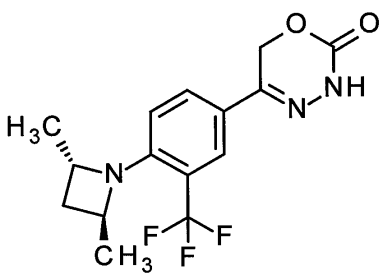
（シスまたはトランス）－5－｛4－［2，4－ジメチルアゼチジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化312】



または

【化313】



実施例207の副産物、単一立体異性体：32．0mg（純度95％、収率16％）。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．30分；MS（ESIpos）：m／z＝328［M＋H］$^+$

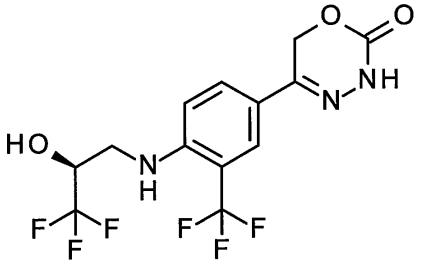
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．180（0．55），1．196（0．50），1．330（16．00），1．346（15．95），1．452（0．85），1．467（1．64），1．478（1．09），1．482（1．09），1．493（1．66），1．508（0．84），2．323（0．53），2．326（0．68），2．331（0．50），2．522（2．13），2．653（0．82），2．674（2．18），2．679（1．27），2．696（1．18），2．700（1．66），2．721（0．76），4．105（1．18），4．122（2．02），4．140（1．94），4．156（1．10），5．339（15．37），7．196（2．28），7．219（2．38），7．821（4．79），7．827（3．48），7．836（2．35），10．997（4．38）。

【０７８５】

実施例209

5－［4－｛［3，3，3－トリフルオロ－（2S）－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１４】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（530mg、1．86mmol、中間体66）をDMSO（9mL）に溶解し、（2S）－3－アミノ－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－オール塩酸塩（1：1）（1．4g、7．8mmol）、引き続いて炭酸カルシウム（0．8g、7．7mmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLC（塩基性、勾配：0．00～0．50分17%B（40→70mL／分）、0．51～5．50分33～34%B（70mL／分））によって精製すると、標記化合物237mg（純度99%、収率16%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$

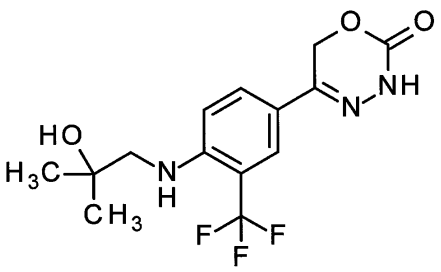
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝10．91（s，1H），7．76（s，1H），7．77（d，1H），6．99（d，1H），6．64（d，1H），5．85（br t，1H），5．31（s，2H），4．25（br d，1H），3．58（dt，1H），3．44－3．36（m，1H）

【０７８６】

実施例210

5－｛4－［（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１５】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（3．2g、12．3mmol、中間体66）をDMSO（22mL）に溶解し、1－アミノ－2－メチルプロパン－2－オール（2．2g、24．6mmol）、引き続いて炭酸カルシウム（1．23g、12．3mmol）を添加した。混合物を100℃で5日間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLC（酸性条件）によって精製すると、標記化合物3．1g（純度99%、収率76%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．95分；MS（ESIpos）：m／z＝332［M＋H］$^+$

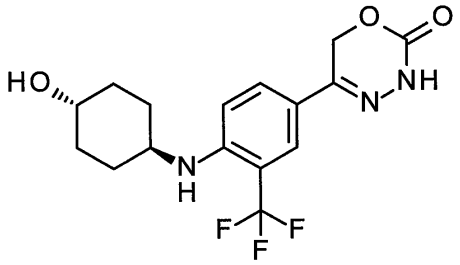
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝10．89（s，1H），7．74（s，1H），7．75（d，1H），6．94（d，1H），5．40－5．34（m，1H），5．30（s，2H），4．82（s，1H），3．12（d，2H），1．23－1．14（m，6H）

【０７８７】

実施例211

（トランス）－5－［4－｛［4－ヒドロキシシクロヘキシル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１６】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（320mg、純度97%、1．18mmol、中間体66）をDMSO（3．0ml）に溶解し、（トランス）－4－アミノシクロヘキサン－1－オール（273mg、2．37mmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物234mg（純度97%、収率54%）が得られた。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．93分；MS（ESIneg）：m／z＝356［M－H］$^-$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．290（1．19），1．297（1．06），1．322（2．77），1．352（2．73），1．378（1．12），1．384（1．27），1．416（0．42），1．802（1．57），1．828（1．98），1．880（2．09），1．906（1．44），2．073（0．98），2．518（1．45），2．522（0．91），3．409（0．73），3．420（1．09），3．431（1．29），3．442（1．17），3．456（1．01），3．465（0．85），4．590（3．68），4．601（3．59），4．946（1．58），4．966（1．54），5．294（16．00），6．968（2．28），6．991（2．

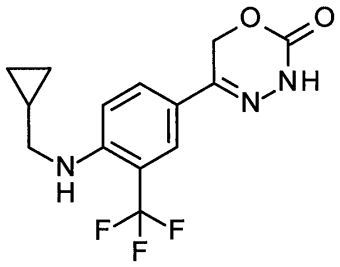
43），7．717（4．14），7．726（2．26），7．749（1．67），10．889（6．00）。

【０７８８】

実施例212

5－｛4－［（シクロプロピルメチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１７】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、572μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、1－シクロプロピルメタンアミン（110μl、1．3mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物102mg（純度95％、収率54％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝314［M＋H］$^+$

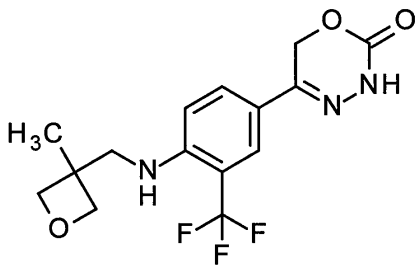
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．233（0．90），0．245（3．25），0．248（2．94），0．257（3．23），0．260（3．07），0．271（1．18），0．422（1．20），0．432（2．85），0．436（3．03），0．442（1．50），0．447（1．41），0．452（3．06），0．457（2．84），0．467（0．95），1．084（0．61），1．088（0．61），1．092（0．62），1．096（0．52），1．104（1．00），1．112（0．51），1．116（0．58），1．121（0．58），1．124（0．54），2．518（2．09），2．523（1．38），3．118（2．18），3．133（3．59），3．149（2．08），5．295（16．00），5．888（0．75），5．902（1．47），5．916（0．72），6．936（2．04），6．958（2．15），7．729（5．36），7．752（1．52），7．757（1．12），10．879（4．64）。

【０７８９】

実施例213

5－［4－｛［（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３１８】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（120mg、458μmol、中間体66）をDMSO（800

μl）に溶解し、1－（3－メチルオキセタン－3－イル）メタンアミン（92．6mg、915μmol）を添加した。混合物を100℃で3日間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物93．0mg（純度95％、収率56％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

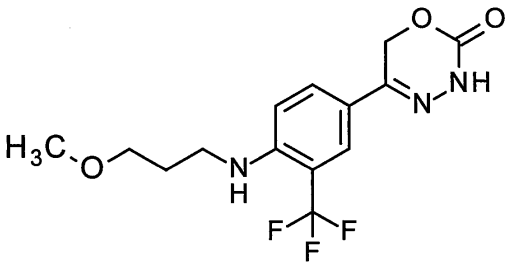
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．275（16．00），2．518（1．01），2．523（0．62），3．417（3．57），3．432（3．59），4．196（6．36），4．211（6．95），4．449（5．85），4．464（5．27），5．302（13．69），5．943（0．63），5．957（1．27），5．972（0．63），6．991（1．48），7．013（1．59），7．725（1．51），7．744（5．58），10．890（4．43）。

【0790】

実施例214

5－｛4－［（3－メトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化319】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（260mg、992μmol、中間体66）をDMSO（2．0ml）に溶解し、3－メトキシプロパン－1－アミン（200μl、2．0mmol）を添加した。混合物を100℃で64時間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物267mg（純度99％、収率80％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．05分；MS（ESIpos）：m／z＝332［M＋H］$^+$

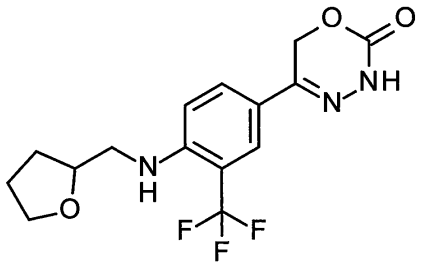
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．786（0．98），1．801（1．53），1．817（1．01），2．073（0．41），2．518（0．61），3．243（16．00），3．270（0．53），3．286（1．28），3．301（1．29），3．316（0．64），3．410（1．50），3．425（2．89），3．439（1．42），5．293（7．70），6．066（0．75），6．852（1．05），6．874（1．09），7．730（2．05），7．756（0．75），10．878（2．38）。

【0791】

実施例215

（rac）－5－［4－（｛［オキソラン－2－イル］メチル｝アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３２０】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、572μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、（rac）－1－［オキソラン－2－イル］メタンアミン（130μl、1．3mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物108mg（純度95%、収率52%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

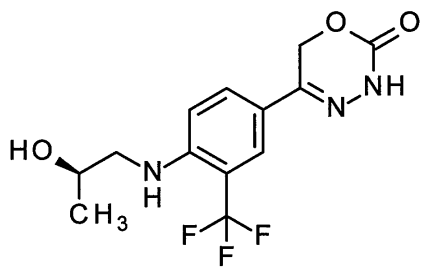
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．591（0．79），1．603（0．56），1．611（0．99），1．619（0．88），1．628（0．67），1．636（0．62），1．641（1．02），1．657（0．57），1．783（0．50），1．798（1．22），1．815（1．68），1．819（1．63），1．829（1．49），1．836（1．72），1．846（0．93），1．850（1．20），1．866（0．59），1．885（0．69），1．902（0．89），1．906（0．56），1．914（0．99），1．923（0．64），1．931（0．72），1．934（0．68），1．945（0．55），2．327（0．41），2．518（1．66），2．523（1．12），2．669（0．40），3．212（0．48），3．226（0．65），3．245（0．96），3．261（1．15），3．275（0．85），3．352（1．06），3．359（0．66），3．372（0．72），3．386（0．49），3．610（0．75），3．630（1．56），3．647（2．03），3．664（1．09），3．732（1．03），3．748（1．82），3．765（1．50），3．768（1．38），3．785（0．81），4．026（1．18），4．038（1．37），4．042（1．23），4．054（1．15），5．298（16．00），5．690（0．81），5．703（1．49），5．717（0．78），6．965（1．95），6．987（2．02），7．731（6．98），7．752（1．70），10．890（5．24）。

【０７９２】

実施例216

5－［4－｛［（2R）－2－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３２１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1

，３，４－オキサジアジン－２－オン（２６０ｍｇ、９９２μｍｏｌ、中間体６６）をＤＭＳＯ（２．５ｍｌ）に溶解し、（２Ｒ）－１－アミノプロパン－２－オール（１６０μｌ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物２１８ｍｇ（純度９５％、収率６６％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝０．８７分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

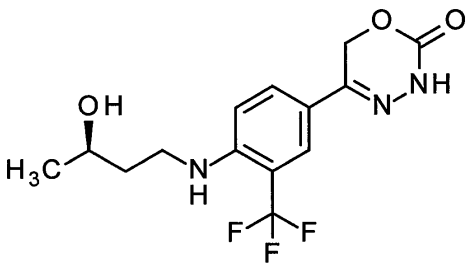
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．１０３（１０．１８），１．１１８（１０．２９），２．５１８（１．０３），２．５２２（０．６４），３．０２９（０．５２），３．０４１（０．６１），３．０４７（０．６２），３．０６０（１．０３），３．０７２（０．８４），３．０７９（０．８７），３．０９０（０．７４），３．１９７（０．７２），３．２１０（１．１３），３．２２４（０．９３），３．２４２（０．７９），３．２５６（０．５２），３．８２１（０．４１），３．８３４（０．８５），３．８５０（１．１１），３．８６６（０．７８），４．９５０（３．７８），４．９６２（３．７３），５．３００（１６．００），５．６４４（０．８６），５．６５７（１．４４），５．６７０（０．８４），６．９１０（１．９３），６．９３２（１．９９），７．７３７（７．２１），７．７５７（１．７７），１０．８８８（５．４０）。

【０７９３】

実施例２１７

５－［４－｛［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２２】



５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５０ｍｇ、５７２μｍｏｌ、中間体６６）をＤＭＳＯ（１０００μｌ）に溶解し、（２Ｒ）－４－アミノブタン－２－オール（１０２ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物８６．０ｍｇ（純度９５％、収率４３％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝０．９２分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

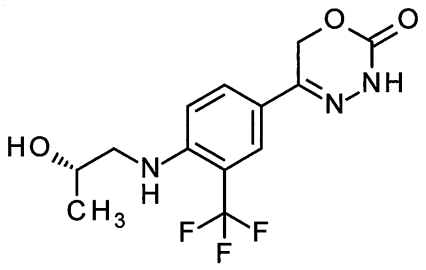
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：１．０８７（１０．４２），１．１０２（１０．６９），１．５３２（０．６２），１．５５１（０．９１），１．５６６（１．１６），１．５８６（１．０４），１．６０３（０．４１），１．６４３（０．４０），１．６５８（０．９６），１．６６８（１．０２），１．６７６（０．７７），１．６８５（０．７３），１．６９３（０．６３），１．７０２（０．５７），２．３２７（０．４５），２．５２２（１．０３），２．６６９（０．４５），３．２６８（０．７３），３．２８４（１．６９），３．２９９（２．３８），３．３１４（１．９９），３．７４２（０．９１），３．７４７（０．９１），３．７５８（０．９１），４．７７３（３．５３），４．７８４（３．４２），５．２９２（１６．００），６．２１８（０．９４），６．２３１（１．７９），６．２４３（０．９２），６．８５１（２．４６），６．８７３（２．５５），７．７２６（４．８４），７．７５２（１．７７），１０．８７１（５．３９）。

【０７９４】

実施例２１８

５－［４－｛［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２３】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、純度97%、555μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、（2S）－1－アミノプロパン－2－オール（99μl、純度98%、1．2mmol）を添加した。混合物を100℃で18時間撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物152mg（純度98%、収率85%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝318［M＋H］$^+$

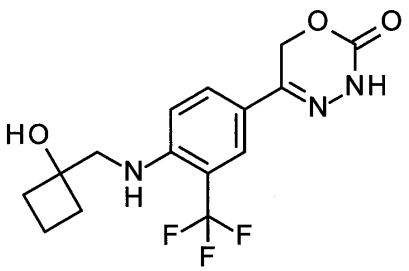
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．102（10．45），1．118（10．65），2．522（0．80），3．029（0．54），3．040（0．63），3．046（0．65），3．060（1．08），3．072（0．87），3．079（0．90），3．090（0．77），3．196（0．73），3．210（1．18），3．224（0．95），3．241（0．81），3．256（0．54），3．821（0．44），3．833（0．89），3．850（1．17），3．866（0．83），3．878（0．41），4．950（4．60），4．962（4．59），5．300（16．00），5．645（0．89），5．657（1．48），5．669（0．87），6．910（2．00），6．932（2．06），7．737（7．43），7．756（1．82），10．888（5．53）。

【０７９５】

実施例219

5－［4－｛［（1－ヒドロキシシクロブチル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３２４】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（320mg、1．22mmol、中間体66）をDMSO（2．0ml）に溶解し、1－（アミノメチル）シクロブタン－1－オール（247mg、2．44mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物231mg（純度95%、収率52%）が得られた。

LC－MS（方法1）：Rt＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．546（0．74），1．569（1．05），1．591（0．73），1．637（0．72），1．644（0．54），1．654（0．80）

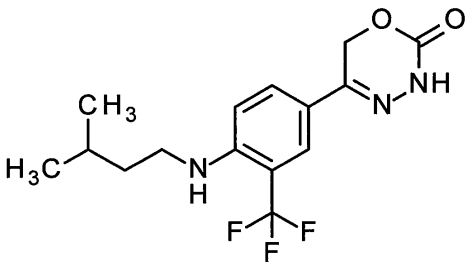
，1．665（0．53），1．976（4．50），1．993（4．03），1．998（5．17），2．015（2．05），2．074（14．34），2．518（1．22），2．522（0．84），3．279（4．02），3．291（4．05），5．278（1．45），5．308（16．00），5．527（3．57），7．000（2．21），7．022（2．34），7．746（3．95），7．752（2．30），7．774（1．55），7．779（1．23），10．898（5．51）。

【０７９６】

実施例220

５－｛４－［（３－メチルブチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２５】



５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５０ｍｇ、５７２μｍｏｌ、中間体６６）をＤＭＳＯ（１．０ｍｌ）に溶解し、３－メチルブタン－１－アミン（１５０μｌ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物１０６ｍｇ（純度９５％、収率５３％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．３４分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

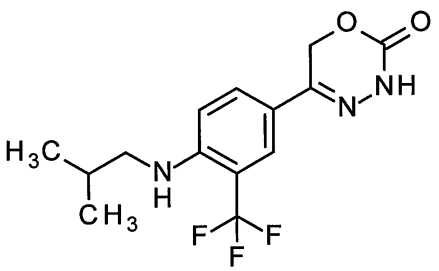
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：０．８９８（１５．３５），０．９１４（１６．００），１．４１３（０．６０），１．４３０（１．３７），１．４４９（１．３９），１．４６７（０．７７），１．６０６（０．６７），１．６２３（０．７７），１．６４０（０．５８），２．５１８（１．２４），２．５２３（０．８７），３．２２７（０．５６），３．２４２（１．０４），３．２６３（１．０５），３．２７８（０．５５），５．２８９（９．２４），５．８６６（０．４１），５．８８０（０．８２），５．８９４（０．４１），６．８４９（１．２０），６．８７１（１．２５），７．７１５（１．２２），７．７２０（２．０９），７．７２７（１．１９），７．７４９（０．８２），７．７５４（０．６５），１０．８７１（２．７０）。

【０７９７】

実施例221

５－｛４－［（２－メチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２６】



５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１

，３，４－オキサジアジン－２－オン（１５０ｍｇ、５７２μｍｏｌ、中間体６６）をＤＭＳＯ（１．０ｍｌ）に溶解し、２－メチルプロパン－１－アミン（１３０μｌ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製すると、標記化合物１１５ｍｇ（純度９５％、収率６１％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．２６分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

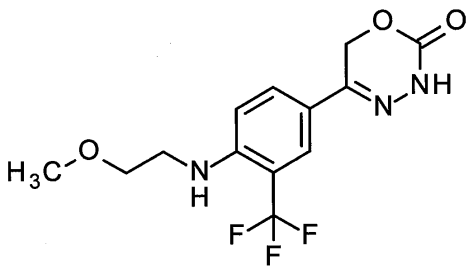
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ［ｐｐｍ］：０．８７５（１５．５９），０．８９２（１６．００），１．８９５（０．７７），１．９１２（０．９５），１．９２８（０．７３），２．５１８（２．２８），２．５２２（１．４６），２．６６９（０．５０），３．０４６（１．７２），３．０６２（２．６３），３．０７８（１．６５），５．２８７（１２．６０），５．９５８（０．６３），５．９７２（１．２３），５．９８７（０．６１），６．８６５（１．４９），６．８８９（１．５５），７．７１２（５．２５），７．７３０（１．３８），１０．８７０（３．９２）。

【０７９８】

実施例２２２

５－｛４－［（２－メトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２７】



５－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン（１．０５ｇ、純度９２％、３．６８ｍｍｏｌ、中間体６６）をＤＭＳＯ（７．０ｍｌ）に溶解し、２－メトキシエタン－１－アミン（７１０μｌ、純度９９％、８．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（酸性条件）によって精製すると、標記化合物７８６ｍｇ（純度１００％、収率６７％）が得られた。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：R_t＝１．０１分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝３１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

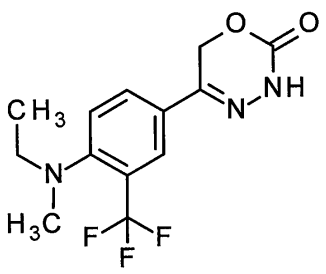
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ［ｐｐｍ］＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），５．７６（ｂｒ ｔ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｑ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ）

【０７９９】

実施例２２３

５－｛４－［エチル（メチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

【化３２８】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、572μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、N－メチルエタンアミン（110μl、1．3mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物73．0mg（純度95％、収率40％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．20分；MS（ESIpos）：m／z＝302［M＋H］$^+$

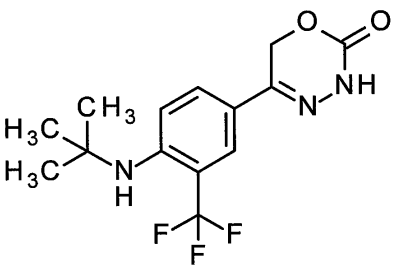
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．964（4．46），0．981（10．06），0．999（4．62），2．074（0．54），2．518（1．54），2．523（0．99），2．666（16．00），2．967（1．15），2．985（3．62），3．002（3．54），3．020（1．08），5．387（14．58），7．533（1．84），7．554（2．02），7．904（1．16），7．910（1．65），7．931（5．31），11．105（3．70）。

【0800】

実施例224

5－［4－（tert－ブチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化329】



標記化合物を、中間体66から実施例205と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．26分；MS（ESIpos）：m／z＝316［M＋H］$^+$

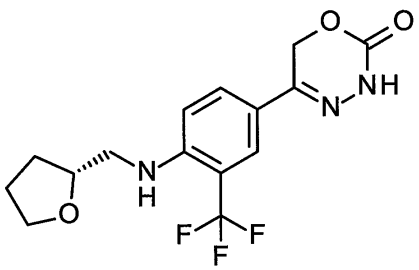
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．400（16．00），1．412（1．99），1．428（2．69），2．522（1．01），4．320（0．50），4．628（0．62），5．302（4．05），7．153（0．66），7．176（0．70），7．740（0．77），7．745（1．05），7．750（0．95），7．757（0．61），10．918（1．26）。

【0801】

実施例225

5－［4－（｛［（2R）－オキソラン－2－イル］メチル｝アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化330】



標記化合物を、中間体66から実施例205と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．591（0．72），1．594（0．5

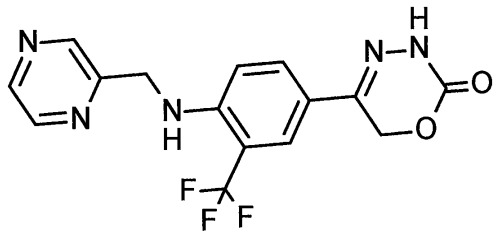
4），1．603（0．49），1．607（0．56），1．611（0．92），1．619（0．83），1．628（0．62），1．635（0．55），1．641（0．98），1．657（0．54），1．782（0．47），1．797（1．10），1．802（0．80），1．815（1．49），1．818（1．44），1．829（1．32），1．836（1．57），1．845（0．82），1．850（1．09），1．866（0．56），1．885（0．62），1．901（0．83），1．906（0．50），1．914（0．93），1．919（0．43），1．923（0．58），1．928（0．64），1．930（0．65），1．934（0．62），1．945（0．50），1．950（0．46），2．518（1．37），2．522（0．83），3．212（0．44），3．225（0．57），3．245（0．88），3．261（1．03），3．275（0．76），3．352（0．87），3．359（0．54），3．371（0．62），3．386（0．43），3．609（0．72），3．630（1．47），3．647（1．89），3．664（1．05），3．732（1．00），3．749（1．69），3．752（1．06），3．765（1．42），3．768（1．25），3．785（0．82），4．026（1．09），4．038（1．26），4．042（1．15），4．054（1．08），5．298（16．00），5．422（1．05），5．690（0．73），5．704（1．37），5．718（0．70），6．965（1．80），6．987（1．88），7．731（6．58），7．752（1．56），10．890（5．06）。

【０８０２】

実施例226

5－［4－｛［（ピラジン－2－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３３１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（39．3mg、150μmol、中間体66）をDMSO（2．0ml）に溶解し、1－（ピラジン－2－イル）メタンアミン（32．7mg、300μmol）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（77．5mg、600μmol）を添加した。混合物を120℃で一晩撹拌した。反応混合物をCeliteパッドを通して濾過し、分取HPLCによって精製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．88分；MS（ESIneg）：m／z＝350［M－H］$^-$

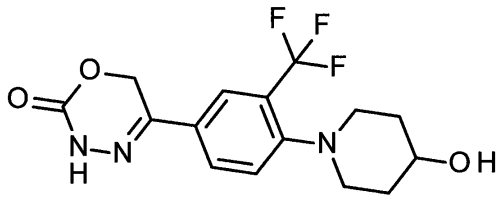
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．21），2．083（2．28），2．458（0．58），2．518（2．41），2．522（1．52），2．539（0．67），4．667（3．73），4．681（3．71），5．276（16．00），6．788（2．49），6．810（3．40），6．825（1．81），6．839（0．85），7．666（1．52），7．670（1．62），7．687（1．41），7．693（1．52），7．782（3．37），7．787（3．09），8．541（3．63），8．547（4．20），8．589（3．98），8．593（4．86），8．616（3．59），8．620（3．29），8．623（3．38），8．626（2．54），10．896（5．03）。

【０８０３】

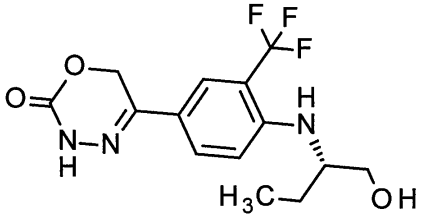
実施例227

5－［4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

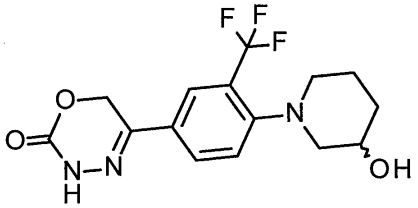
【化３３２】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．90分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$
【０８０４】
実施例228
5－［4－｛［（2S）－1－ヒドロキシブタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３３３】

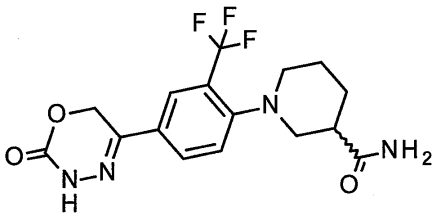


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．95分；MS（ESIpos）：m／z＝332［M＋H］$^+$
【０８０５】
実施例229
（rac）－5－［4－（3－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３３４】

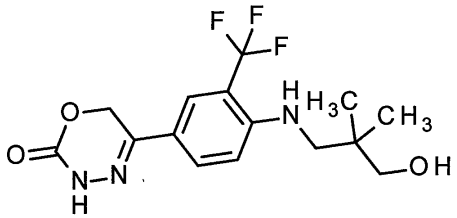


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．96分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$
【０８０６】
実施例230
（rac）－1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－3－カルボキサミド

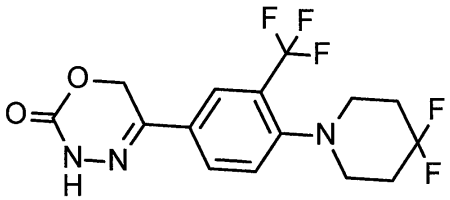
【化３３５】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．87分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝371［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８０７】
実施例231
５－｛４－［（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化３３６】

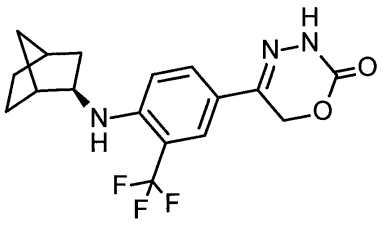


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．02分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝346［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８０８】
実施例232
５－［４－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化３３７】

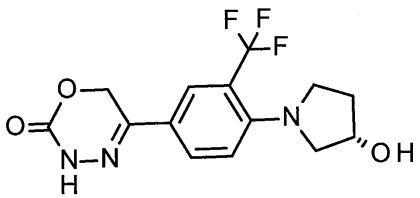


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．21分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝364［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８０９】
実施例233
５－［４－｛［（1Ｒ，2Ｒ，4Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン

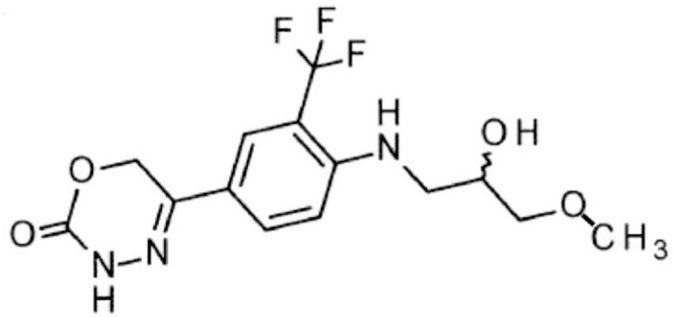
【化３３８】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．38分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８１０】
実施例234
5－｛4－［（3S）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３３９】

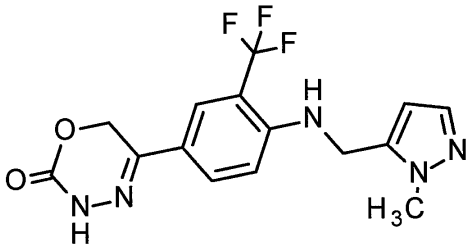


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$
【０８１１】
実施例235
（rac）－5－｛4－［（2－ヒドロキシ－3－メトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４０】

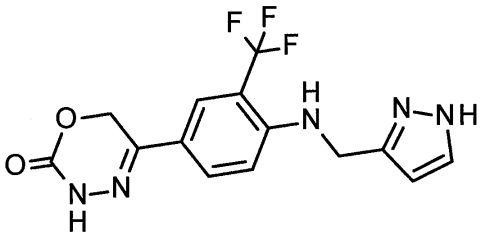


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．84分；MS（ESIpos）：m／z＝348［M＋H］$^+$
【０８１２】
実施例236
5－［4－｛［（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

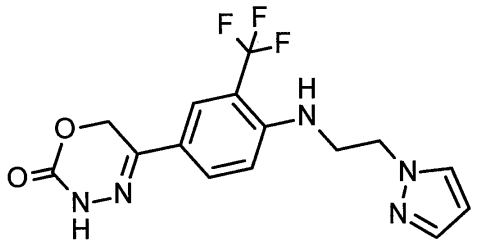
【化３４１】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．88分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８１３】
実施例237
5－［4－｛［（1H－ピラゾール－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４２】

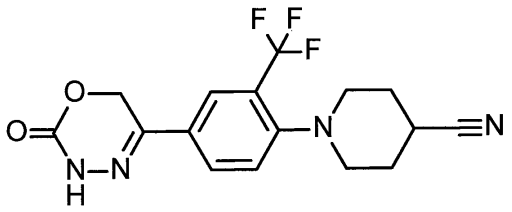


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．84分；MS（ESIpos）：m／z＝340［M＋H］$^+$
【０８１４】
実施例238
5－［4－｛［2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４３】

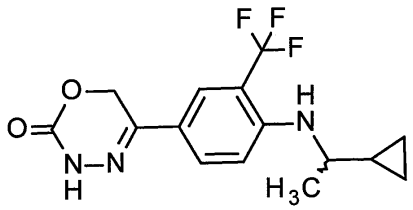


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８１５】
実施例239
1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－4－カルボニトリル

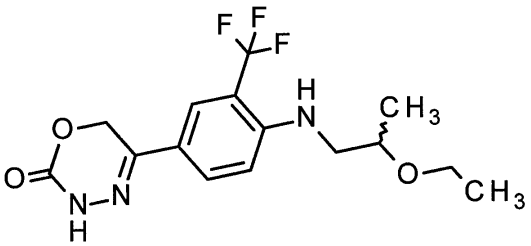
【化３４４】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．07分；MS（ESIpos）：m／z＝353［M＋H］$^+$
【０８１６】
実施例240
（rac）－5－｛4－［（1－シクロプロピルエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４５】

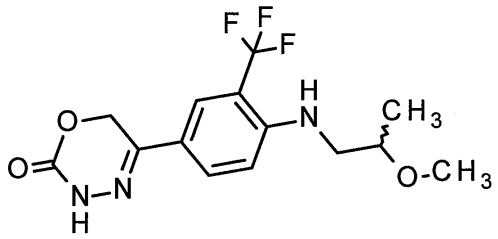


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．24分；MS（ESIpos）：m／z＝328［M＋H］$^+$
【０８１７】
実施例241
（rac）－5－｛4－［（2－エトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４６】

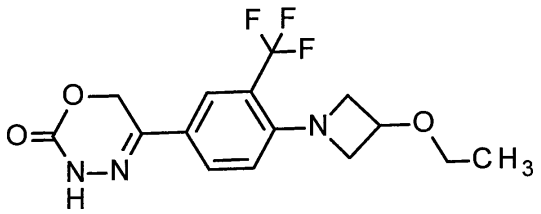


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．16分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^+$
【０８１８】
実施例242
（rac）－5－｛4－［（2－メトキシプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

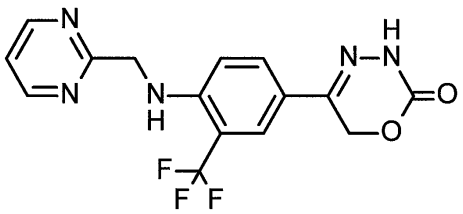
【化３４７】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．07分；MS（ESIpos）：m／z＝332［M＋H］$^+$
【０８１９】
実施例243
5－［4－（3－エトキシアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４８】

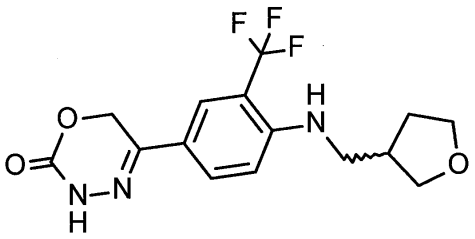


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．13分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$
【０８２０】
実施例244
5－［4－｛［（ピリミジン－2－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３４９】

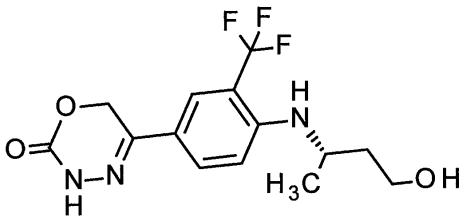


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝352［M＋H］$^+$
【０８２１】
実施例245
（rac）－5－［4－｛［（オキソラン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

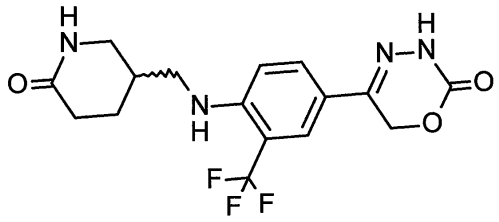
【化３５０】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．97分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$
【０８２２】
実施例246
5－［4－｛［（2S）－4－ヒドロキシブタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５１】

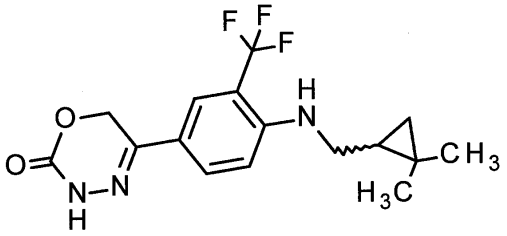


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝332［M＋H］$^+$
【０８２３】
実施例247
（rac）－5－［4－｛［（6－オキソピペリジン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５２】

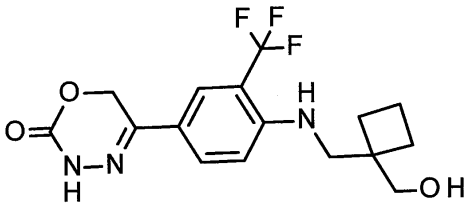


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．78分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０８２４】
実施例248
（rac）－5－［4－｛［（2，2－ジメチルシクロプロピル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

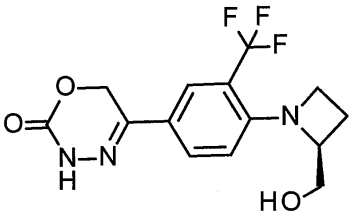
【化３５３】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．33分；MS（ESIpos）：m／z＝342［M＋H］$^+$
【０８２５】
実施例249
5－［4－（｛［1－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］メチル｝アミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５４】

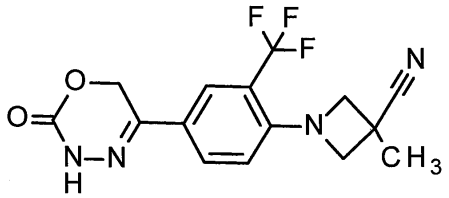


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．06分；MS（ESIpos）：m／z＝358［M＋H］$^+$
【０８２６】
実施例250
5－｛4－［（2S）－2－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５５】

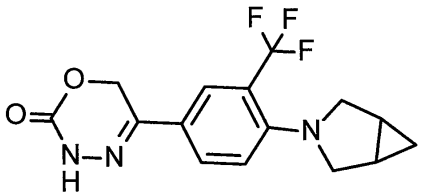


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．91分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$
【０８２７】
実施例251
3－メチル－1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］アゼチジン－3－カルボニトリル

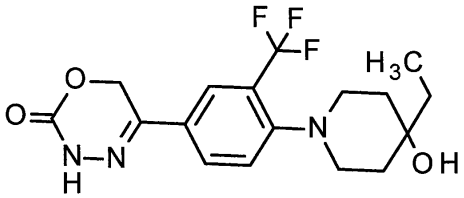
【化３５６】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．03分；MS（ESIpos）：m／z＝339［M＋H］$^+$
【０８２８】
実施例252
5－［4－（3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５７】

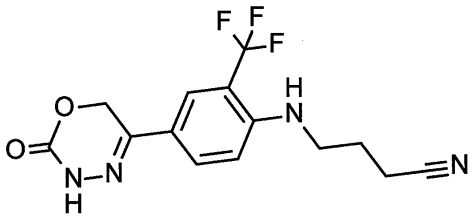


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．24分；MS（ESIpos）：m／z＝326［M＋H］$^+$
【０８２９】
実施例253
5－［4－（4－エチル－4－ヒドロキシピペリジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３５８】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．12分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$
【０８３０】
実施例254
4－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）アニリノ］ブタンニトリル

【化３５９】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

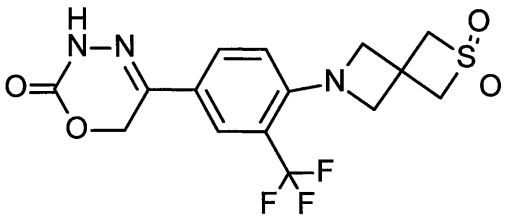
LC－MS（方法1）：R_t＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝327［M＋H］$^+$

【０８３１】

実施例255

6－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－2λ^6－チア－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2，2－ジオン

【化３６０】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

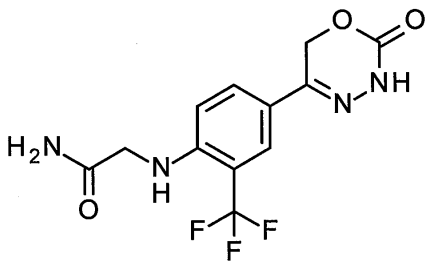
LC－MS（方法1）：R_t＝0．88分；MS（ESIpos）：m／z＝390［M＋H］$^+$

【０８３２】

実施例256

N^2－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］グリシンアミド

【化３６１】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．71分；MS（ESIpos）：m／z＝317［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．54），2．323（0．49），2．327（0．64），2．331（0．47），2．522（1．98），2．665（0．49），2．669（0．64），2．673（0．46），3．809（4．91），3．822（4．81），5．304（16．00），5．411（1．30），6．085（1．06），6．097（2．01），6．109（1．01），6．637（2．32），6．661（2．34），7．301（2．21），7．52

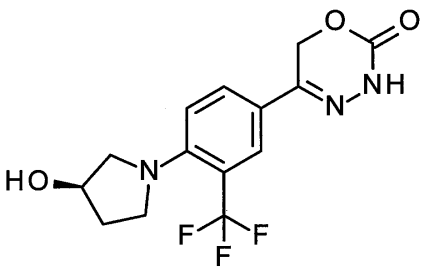
8（2．20），7．763（7．67），7．781（2．11），7．992（0．67），10．907（6．07）。

【０８３３】

実施例257

5－｛4－［（3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３６２】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．88分；MS（ESIpos）：m／z＝330［M＋H］$^+$

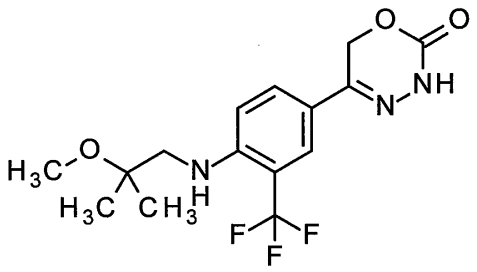
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．845（0．62），1．855（0．68），1．877（1．00），1．884（1．00），1．892（0．93），1．939（0．52），1．950（0．57），1．959（0．84），1．969（1．12），1．981（0．93），1．993（1．03），2．003（0．62），2．012（0．43），2．074（0．82），2．331（0．77），2．518（3．97），2．523（2．39），2．673（0．75），3．153（1．35），3．179（1．51），3．367（1．55），3．551（0．68），3．575（1．43），3．593（2．16），3．611（1．30），4．368（1．59），5．021（1．07），5．320（16．00），7．009（2．74），7．032（2．89），7．727（1．94），7．733（2．05），7．749（1．73），7．755（1．89），7．855（4．15），7．861（3．85），8．335（0．53），10．925（5．42）。

【０８３４】

実施例258

5－｛4－［（2－メトキシ－2－メチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３６３】

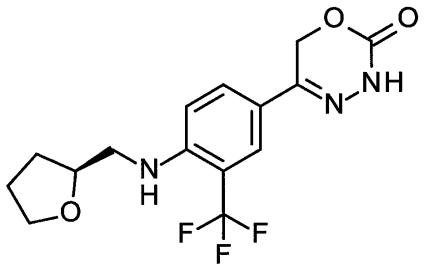


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^+$

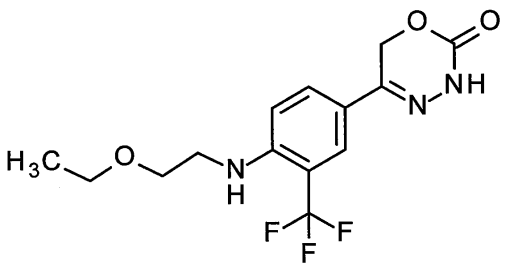
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．173（16．00），3．122（11．15），3．229（2．00），3．241（1．94），5．125（0．66），5．307（6．19），6．949（0．91），6．971（0．95），7．754（2．50），7．778（0．71），10．904（2．14）。

【０８３５】
実施例259
５－［４－（｛［（２Ｓ）－オキソラン－２－イル］メチル｝アミノ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化３６４】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝1．09分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝344［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：1．591（0．74），1．603（0．50），1．611（0．95），1．619（0．85），1．628（0．64），1．636（0．58），1．641（1．00），1．657（0．55），1．782（0．47），1．797（1．12），1．815（1．55），1．819（1．50），1．829（1．39），1．836（1．64），1．850（1．13），1．866（0．57），1．885（0．65），1．901（0．85），1．906（0．52），1．914（0．96），1．923（0．60），1．931（0．68），1．934（0．65），1．945（0．52），2．518（1．86），2．523（1．15），3．212（0．45），3．225（0．61），3．245（0．91），3．261（1．08），3．275（0．78），3．352（0．91），3．359（0．58），3．372（0．65），3．386（0．46），3．609（0．73），3．630（1．51），3．647（1．96），3．664（1．07），3．732（1．01），3．748（1．75），3．752（1．11），3．765（1．44），3．768（1．32），3．785（0．83），4．026（1．13），4．038（1．31），4．042（1．21），4．054（1．12），5．298（16．00），5．422（0．75），5．691（0．77），5．705（1．44），5．718（0．74），6．965（1．88），6．987（1．97），7．731（6．79），7．752（1．62），10．890（5．13）。

【０８３６】
実施例260
５－｛４－［（２－エトキシエチル）アミノ］－３－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化３６５】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝1．11分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝332［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400 ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ［ｐｐｍ］：1．082（6．73），1．099（13．

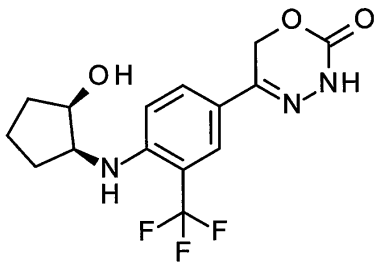
49），1．116（6．96），3．377（1．78），3．391（4．78），3．405（5．37），3．418（2．53），3．431（2．74），3．449（6．91），3．466（6．79），3．483（2．36），3．534（4．56），3．548（7．56），3．563（3．32），5．300（16．00），5．739（2．79），6．936（3．28），6．958（3．43），7．739（8．49），7．764（2．77），10．894（6．48）。

【０８３７】

実施例261

5－［4－｛［（1S，2R）－2－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３６６】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．01分；MS（ESIpos）：m／z＝344［M＋H］$^+$

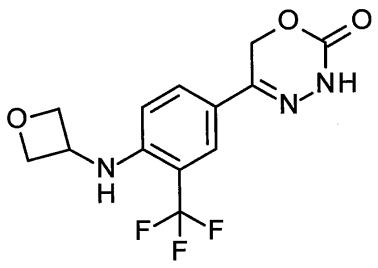
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．336（0．59），1．347（0．44），1．358（0．85），1．367（0．79），1．378（0．57），1．389（0．83），1．409（0．48），1．489（0．46），1．497（0．57），1．510（0．74），1．518（0．81），1．530（0．83），1．539（0．83），1．549（0．63），1．560（0．79），1．578（0．90），1．592（0．79），1．599（0．81），1．604（0．96），1．612（0．94），1．624（0．79），1．631（0．72），1．637（0．66），1．644（0．63），1．715（0．55），1．722（0．68），1．730（0．85），1．740（0．88），1．747（0．85），1．758（0．88），1．770（0．83），1．776（0．66），1．787（0．55），1．796（0．81），1．810（0．85），1．818（0．77），1．827（0．88），1．831（0．81），1．841（0．66），1．848（0．68），1．858（0．48），1．863（0．46），2．075（0．44），2．089（0．59），2．100（0．85），2．107（0．55），2．119（0．88），2．130（0．53），2．332（0．88），2．518（4．25），2．523（3．11），2．540（0．70），2．673（0．88），3．727（0．70），3．742（0．94），3．758（0．74），4．124（1．05），5．302（16．00），5．355（0．77），5．677（1．23），5．693（1．18），6．911（1．88），6．933（1．95），7．740（5．98），7．762（1．47），8．354（1．27），10．889（3．26）。

【０８３８】

実施例262

5－｛4－［（オキセタン－3－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３６７】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝316［M＋H］$^+$

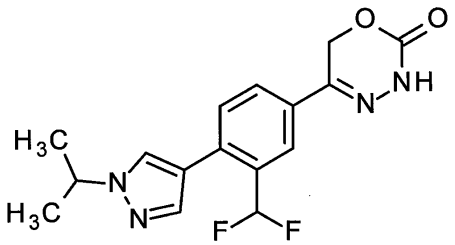
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（2．13），2．523（1．57），2．539（3．28），4．554（2．34），4．570（5．65），4．585（3．91），4．660（0．55），4．674（0．90），4．688（0．90），4．703（0．56），4．820（3．06），4．837（5．21），4．853（2．56），5．305（16．00），6．321（1．57），6．332（1．54），6．539（2．11），6．561（2．18），7．713（1．22），7．719（1．39），7．736（1．14），7．741（1．37），7．782（2．88），7．787（2．47），10．925（4．42）。

【０８３９】

実施例263

5－｛3－（ジフルオロメチル）－4－［1－（プロパン－2－イル）－1H－ピラゾール－4－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３６８】



5－（3－（ジフルオロメチル）－4－（1H－ピラゾール－4－イル）フェニル）－3H－1，3，4－オキサジアジン－2（6H）－オン（100mg、0．32mmol、実施例202）のジオキサン／水（5ml、v：v＝5：1）中溶液に、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（26mg、0．03mmol）、炭酸ナトリウム（101mg、1．0mmol）、2－ヨードプロパン（90mg、0．7mmol）を添加し、混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応が完了したら、溶媒を真空中で除去し、残渣を水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC［カラム：XBridge C18 19＊150；移動相A：水／10mmol／L NH_4HCO_3、移動相B：MeCN；流量：20mL／分；勾配：8分で20％B～60％B］によって再精製すると、標記化合物9．9mg（収率8％）が白色固体として得られた。

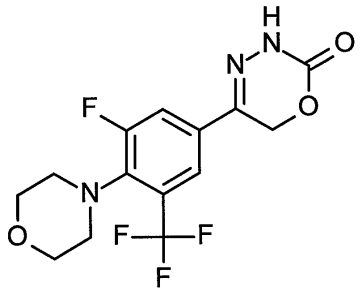
MS（ESIpos）：m／z＝335（M＋H）$^+$。

【０８４０】

実施例264

5－［3－フルオロ－4－（モルホリン－4－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェニ

ル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３６９】



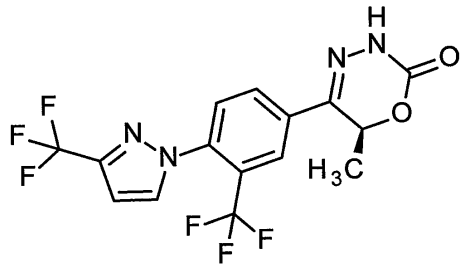
メチル2－（2－アセトキシ－1－（3－フルオロ－4－モルホリノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチリデン）ヒドラジンカルボキシレート（300mg、0．7mmol、中間体60）のエタノール20mL中溶液に、水素化ナトリウム（28mg、0．7mmol、純度60％）を添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応後、溶媒を真空中で除去し、水を添加し、次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水、水で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC（カラム：Xbridge prep C18 5μm 19＊150mm；移動相A：水（0．1％TFA）、移動相B：ACN；流量：20mL／分；勾配：8分で25％B～64％B；254nmおよび220nm；t：7．18分）によって精製すると、標記化合物61．4mg（25％）が白色固体として得られた。

MS（ESIpos）：m／z＝348（M＋H）$^{+}$。

【０８４１】

実施例265

（6S）－6－メチル－5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３７０】



DMF 20mLに溶解した（6S）－5－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（3．0g、11mmol、中間体75）および3－トリフルオロメチルピラゾール7．3g（54mmol）に、粉末Cs_2CO_3 7．0g（22mmol）を添加し、混合物を60℃で5時間加熱し、次いで、室温で一晩撹拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで数回洗浄し、合わせたEtOAc層を水および食塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、ヘキサン中10～40％EtOAcを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにかけて、生成物3．7gを灰白色固体として単離した（87％）。この物質を熱CH_2Cl_2／ヘキサンから再結晶して、白色結晶を得た。キラルSFC分析（Chiral Pak AD－Hカラム、8分間にわたって3～50％MeOH、流量4mL／分）は、保持時間4．18分と4．74分の0．06：99．94エナンチオマー比を示した。

^{1}H NMR（400 MHz，CDCl3）δ8．81（s，1H），8．17（d，J＝1．6 Hz，1H），7．95（dd，J＝8．4，1．9 Hz，1H），7．79（s，1H），7．70（d，J＝8．4 Hz

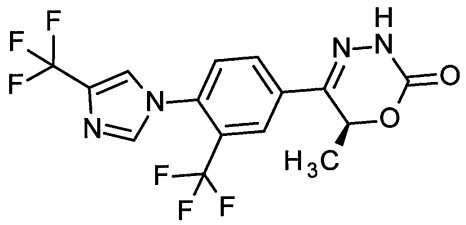
，1H），6．77（d，J＝2．5 Hz，1H），5．63（q，J＝7．0 Hz，1H），1．68（d，J＝7．0 Hz，3H）。
^{19}F NMR（376 MHz，CDCl3）δ－59．33，－62．28．13C NMR（101 MHz，CDCl3）δ148．37，145．71，144．81（q，J＝38．7 Hz），138．73，133．45－133．21（m），133．13，129．84，129．53，126．81（q，J＝32．2 Hz），124．56（q，J＝5．2 Hz），123．78－120．91（m），119．68－116．75（m），105．80，71．84，17．38。
LC－MS（方法5）：質量277（M＋1）。

【０８４２】

実施例266

（6S）－6－メチル－5－｛3－（トリフルオロメチル）－4－［4－（トリフルオロメチル）－1H－イミダゾール－1－イル］フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７１】



DMF 2mLに溶解した（S）－5－（4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（中間体75）100mg（0．36mmol）および4－トリフルオロメチルイミダゾール73mg（0．54mmol）に、粉末Cs2CO3 235mg（0．72mmol）を添加し、混合物を80°Cで5時間加熱した後、室温に冷却した。水を添加し、混合物をEtOAcで数回すすぎ、合わせたEtOAcを水および食塩水ですすぎ、乾燥させ（MgSO4）、濃縮した。ジクロロメタンを添加したところ、出発4－トリフルオロメチルイミダゾールは不溶性であったので、濾別した。0～70％EtOAcを用いるクロマトグラフィーによって不純な生成物を単離し、これをEtOAcに溶解し、1N HClで抽出した後、乾燥させ、濃縮すると、標記生成物53mgが白色固体として得られた（38％）。

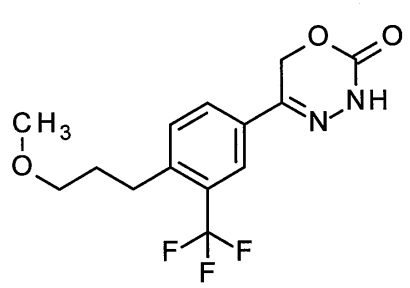
1H NMR（400 MHz，CDCl3）δ8．66（s，1H），8．21（s，1H），7．97（d，J＝8．3 Hz，1H），7．70（s，1H），7．54（d，J＝8．3 Hz，1H），7．48（s，1H），5．63（q，J＝6．9 Hz，1H），1．70（d，J＝7．0 Hz，3H）．19F NMR（376 MHz，CDCl3）δ－59．59，－63．01．質量393（M＋1）

【０８４３】

実施例267

5－［4－（3－メトキシプロピル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７２】



5－｛4－［3－メトキシプロパ－1－エン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（45．0mg、143μmol、実施例140）をアルゴン雰囲気下でエタノール（2．0ml）に溶解し、次いで、Pd／C（8．59mg、14．3μmol）を添加し、混合物を水素雰囲気下で4時間撹拌した。触媒をceliteで除去し、ジクロロメタンで洗浄し、有機相を真空中で蒸発させると、標記化合物37．3mg（純度95%、収率78%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．11分；MS（ESIpos）：m／z＝317［M＋H］$^+$

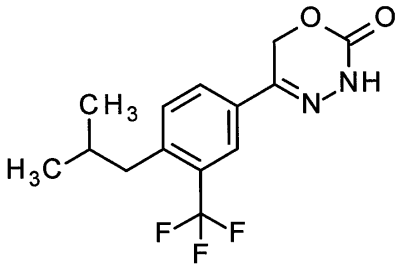
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．764（0．51），1．780（1．40），1．799（1．64），1．819（1．46），1．835（0．56），2．669（0．41），2．787（1．49），2．807（1．97），2．826（1．37），3．331（16．00），3．357（2．50），3．372（4．84），3．388（2．33），5．406（11．07），7．576（1．87），7．597（2．10），7．902（1．69），7．923（1．55），7．950（3．05），11．160（3．49）。

【０８４４】

実施例268

5－［4－（2－メチルプロピル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７３】



標記化合物を、実施例63から実施例267と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．33分；MS（ESIpos）：m／z＝301［M＋H］$^+$

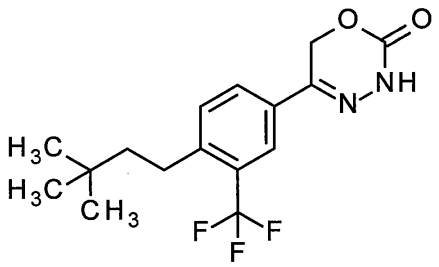
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．879（14．98），0．896（15．48），1．928（0．57），1．945（0．70），1．962（0．56），2．518（1．14），2．523（0．79），2．646（2．31），2．664（2．39），5．411（16．00），7．554（1．79），7．574（2．00），7．897（1．28），7．901（1．42），7．917（1．08），7．922（1．30），7．958（2．77），7．962（2．39），11．162（3．15）。

【０８４５】

実施例269

5－［4－（3，3－ジメチルブチル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７４】



標記化合物を、実施例144から実施例267と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．47分；MS（ESIpos）：m／z＝329［M＋H］$^+$

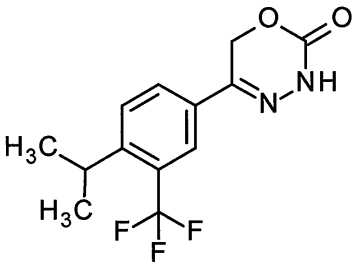
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：0．939（1．27），0．948（16．00），1．399（0．56），1．411（0．41），1．421（0．48），1．432（0．41），1．443（0．58），2．518（0．41），2．698（0．44），5．404（4．21），7．552（0．60），7．573（0．67），7．891（0．50），7．911（0．46），7．935（0．95），11．151（1．28）。

【０８４６】

実施例270

5－［4－（プロパン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７５】



5－［4－（プロパ－1－エン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（90．0mg、317μmol、実施例147）をアルゴン雰囲気下でエタノール（4．0ml）に溶解し、次いで、Pd／C（19．0mg、31．7μmol）を添加し、混合物を水素雰囲気下で2時間撹拌した。触媒をceliteで除去し、ジクロロメタンで洗浄し、有機相を真空中で蒸発させると、標記化合物72．0mg（純度95％、収率75％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．25分；MS（ESIpos）：m／z＝287［M＋H］$^+$

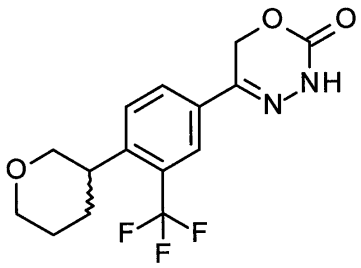
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．241（15．87），1．258（16．00），2．518（1．04），2．523（0．68），3．224（0．69），3．240（0．90），3．256（0．66），5．406（15．12），7．740（2．07），7．760（2．48），7．926（4．00），7．932（2．51），7．953（1．55），11．150（3．85）。

【０８４７】

実施例271

（rac）－5－｛4－［オキサン－3－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７６】



オートクレーブ容器内で、5－［4－（5，6－ジヒドロ－2H－ピラン－3－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（40．0mg、123μmol、実施例142）をアルゴン雰囲気下でエタノール（2．0ml）およびTHF（0．4mL）に溶解し、次いで、Pd／C（15．0mg、31．7μmol）を添加した。容器を水素（26．2bar）で加圧し、室温で21時間撹拌した。触媒を濾別し、有機相を真空中で蒸発させた。粗生成物を質量トリガー分取HPLC（mass－triggered prep－HPLC）を使用して精製すると、標記化合物16．0mg（純度95％、収率38％）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．09分；MS（ESIpos）：m／z＝329［M＋H］$^+$

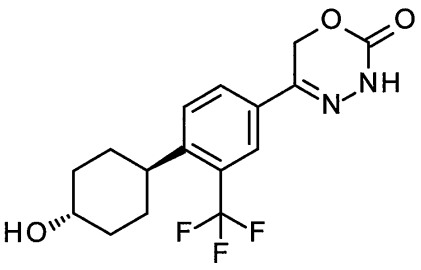
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．307（0．41），1．324（0．40），1．674（1．60），1．843（1．21），1．863（1．70），2．518（2．74），2．523（1．86），3．082（0．63），3．435（0．66），3．445（0．62），3．463（2．10），3．471（1．19），3．489（2．63），3．499（0．69），3．516（1．19），3．702（1．10），3．711（0．97），3．729（0．89），3．738（0．77），3．887（0．97），3．913（0．77），5．408（16．00），7．756（1．93），7．777（2．40），7．929（1．78），7．950（1．49），7．969（3．43），11．172（4．69）。

【０８４８】

実施例272

（トランス）－5－｛4－［4－ヒドロキシシクロヘキシル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７７】



標記化合物を、実施例141から実施例271と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝343［M＋H］$^+$

^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．206（0．45），1．225（1．07），1．236（1．26），1．253（1．14），1．265（1．22），1．284（0．52），1．295（0．48），1．615（1．03），1．652（1．96），1．670（2．65），1

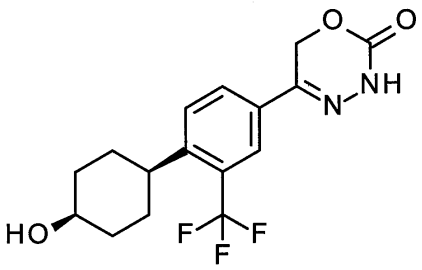
．933（1．39），1．957（1．34），2．331（0．91），2．336（0．43），2．518（4．32），2．523（2．73），2．673（0．89），2．760（0．66），3．504（0．50），3．520（0．81），3．531（0．81），3．542（0．43），4．622（4．07），4．634（3．95），5．399（16．00），5．412（1．18），7．701（1．88），7．721（2．23），7．897（1．57），7．902（1．86），7．925（4．57），11．146（5．52）。

【０８４９】

実施例273

（シス）－5－｛4－［4－ヒドロキシシクロヘキシル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３７８】



標記化合物を、実施例272の合成中に副産物として単離した。

LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝343［M＋H］$^+$

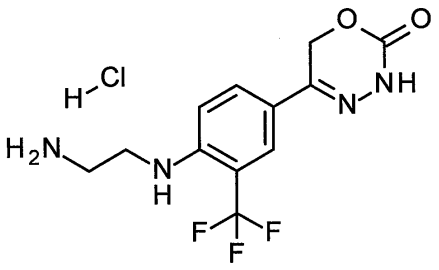
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．408（1．39），1．436（1．46），1．487（0．67），1．521（1．58），1．555（1．02），1．762（1．69），1．793（1．28），1．892（0．53），1．923（1．32），1．949（1．23），1．980（0．46），2．331（0．97），2．336（0．46），2．518（5．45），2．522（3．25），2．669（1．37），2．673（1．00），2．678（0．46），2．801（0．44），2．829（0．77），3．914（1．37），3．921（1．37），4．485（3．52），4．495（3．48），5．402（16．00），7．677（1．97），7．698（2．27），7．929（3．83），7．938（2．13），7．959（1．51），11．150（5．15）。

【０８５０】

実施例274

5－｛4－［（2－アミノエチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン－塩酸との塩

【化３７９】



tert－ブチル｛2－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）アニリノ］エチル｝カルバメート（86．0mg、214μmol、中間体67）を1，4－ジオキサン（3．0ml）に溶解し、次いで、1，4

－ジオキサン中塩酸（530μl、4．0M、2．1mmol）を添加し、3日間撹拌した。その後、さらなる1，4－ジオキサン（2．0ml）および1，4－ジオキサン中塩酸（270μl、4．0M、1．1mmol）を添加し、混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で乾燥させると、72．0mg（純度95%、収率94%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．56分；MS（ESIpos）：m／z＝303［M＋H］$^+$

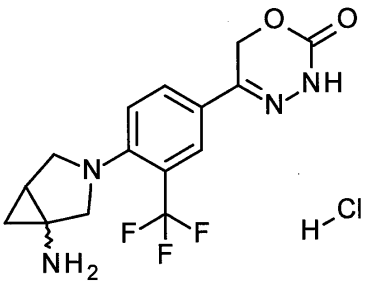
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．33），2．523（0．83），2．933（0．66），2．948（0．67），3．513（0．85），3．529（0．83），3．565（16．00），5．317（5．64），6．183（0．59），7．003（0．74），7．027（0．78），7．767（1．39），7．772（1．21），7．780（0．74），7．949（0．78），10．922（2．06）。

【0851】

実施例275

（rac）－5－｛4－［1－アミノ－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル］－3－（トリフルオロメチル）－フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン－塩酸との塩、

【化380】



ステップ1：tert－ブチル｛3－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－1－イル｝カルバメートを、中間体66から実施例205と同様に調製した。

ステップ2：tert－ブチル｛3－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－1－イル｝カルバメートを実施例274と同様に脱保護して、標記化合物を得た。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．92分；MS（ESIpos）：m／z＝341［M＋H］$^+$

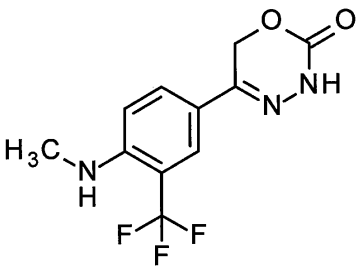
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：3．328（0．40），3．351（0．77），3．435（0．55），3．458（0．55），3．565（16．00），3．618（0．46），5．363（2．05），7．906（0．57），7．912（0．46），8．789（0．70），11．078（0．83）。

【0852】

実施例276

5－［4－（メチルアミノ）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３８１】



5－［4－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（150mg、572μmol、中間体66）をDMSO（1．0ml）に溶解し、（メチルアミノ）アセトニトリル（96μl、1．3mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩撹拌した。（メチルアミノ）アセトニトリル（96μl、1．3mmol）を再度添加し、100℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を耐水性フィルタを使用して乾燥させ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOで希釈し、濾過し、分取HPLCによって精製すると、標記化合物5．60mg（純度95%、収率3%）が得られた。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．96分；MS（ESIpos）：m／z＝274［M＋H］$^+$

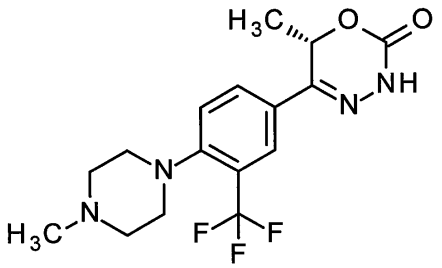
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．518（1．46），2．523（1．03），2．808（8．32），2．820（8．21），5．297（16．00），6．160（1．14），6．172（1．13），6．782（2．23），6．805（2．34），7．725（2．45），7．730（3．10），7．754（1．58），7．759（1．18），7．777（1．40），7．782（1．18），10．873（4．35）。

【０８５３】

実施例277

（6S）－6－メチル－5－［4－（4－メチルピペラジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

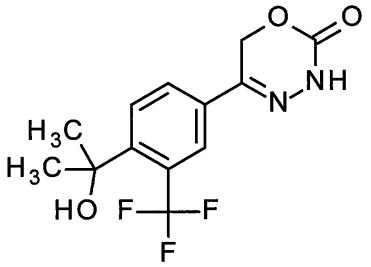
【化３８２】



（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（200mg、0．68mmol、中間体74）および1－メチルピペラジン（1．52mL、13．67mmol）のN，N－ジメチルアセトアミド（0．6mL）中溶液を140℃で16時間加熱した。反応混合物をEtOAcと飽和塩化ナトリウム水溶液に分配し、有機層を単離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し（x4）、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。残留物質をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（シリカゲル、MeOH／DCM、0：1～1：9で溶出）によって精製し、所望の画分を合わせ、真空中で濃縮して、不純な所望の物質（純度83%で66mg）を得た。この物質を逆相Biotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（C18、MeCN－水、1：9～1：0で溶出）によってさらに精製し、所望の画分を合わせ、凍結乾燥すると、標記

化合物（9．8mg、4%）が淡ピンク色固体として得られた。
LCMS（方法3、2分）Rt＝0．83分で92%、MS（ESIpos）：m／z＝357．10（M＋H）$^{+}$。
LCMS（MS18、7分）Rt＝2．60分で92%、MS（ESIpos）：m／z＝357．45（M＋H）$^{+}$。
^{1}H NMR（500 MHz，DMSO－d6）δ＝1．43（d，J＝6．9 Hz，3H），2．23（s，3H），2．46（s，2H），2．93（t，J＝4．7 Hz，4H），5．85（q，J＝6．9 Hz，1H），7．56（d，J＝8．5 Hz，1H），7．95（dd，J＝8．5，2．0 Hz，1H），8．00（d，J＝2．1 Hz，1H），11．17（s，1H）－2つの欠落したピペラジン環プロトンシグナルは溶媒ピークに覆われている。

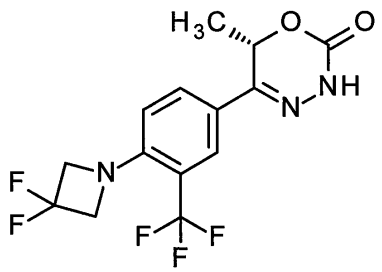
【0854】
実施例278
5－［4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化383】



5－［4－アセチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、0．35mmol、中間体70）のテトラヒドロフラン15mL中溶液に、メチルマグネシウムブロミド、0．12mL（3．5mmol、ジエチルエーテル中3mol／L）を0℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、0℃で1時間撹拌した。反応が完了したら、氷水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLC［カラム：XBridge、RP18 OBD 19＊150mm；移動相A：水（0．1%NH_4HCO_3）、移動相B：ACN；流量：20mL／分；勾配：8分で25%B～40%B、保持1．5分間；254nmおよび220nm Rt：6．28分］によって精製すると、標記化合物35．4mg（33%）が白色固体として得られた。
MS（ESIpos）：m／z＝303（M＋H）$^{+}$。
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝11．16（s，1H），8．05（d，1H），7．87（dd，1H），7．80（d，1H），5．41（s，2H），5．23（s，1H），1．55（s，6H）。

【0855】
実施例279
（6S）－5－［4－（3，3－ジフルオロアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３８４】



（6S）－5－［4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（100mg、0．34mmol、中間体74）、3，3－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（60．3mg、0．47mmol）、リン酸カリウム（197mg、0．93mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（14．2mg、0．02mmol）および2－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリ－i－プロピル－1，1’－ビフェニル／／XPhos（29．6mg、0．06mmol）の1，4－ジオキサン（1．5mL）中懸濁液を窒素充填バルーンを介して脱気し、100°Cで20時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで放冷し、IPA／DCM（1：4 v：v）と水に分配し、有機層を相分離カートリッジを介して単離し、真空中で濃縮した。残留物質をBiotage Isolera（商標）クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc／ヘプタン（0：1～1：1～1：0）で溶出）によって精製し、所望の画分を合わせ、真空中で濃縮すると、標記化合物70mg（収率54%）が淡黄色固体として得られた。

LCMS（方法3、2分）Rt＝1．17分で99%、MS（ESIpos）：m／z＝390．95（M＋MeCN＋H）$^{+}$。

LCMS（方法3、7分）Rt＝4．02分で92%、MS（ESIpos）：m／z＝390．95（M＋MeCN＋H）$^{+}$。

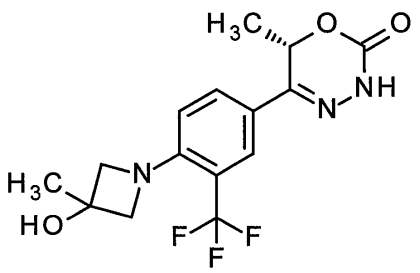
^{1}H NMR（500 MHz，DMSO－d6）δ＝1．40（d，J＝6．9 Hz，3H），4．51（t，J＝12．3 Hz，4H），5．83（q，J＝6．9 Hz，1H），6．80（d，J＝8．8 Hz，1H），7．85（dd，J＝8．8，2．1 Hz，1H），7．91（d，J＝2．0 Hz，1H），11．03（s，1H）。

【０８５６】

実施例280

（6S）－5－［4－（3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－6－メチル－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３８５】



標記化合物を、中間体74および3－ヒドロキシ－3－メチルアゼチジンから実施例280と同様に合成した。

LCMS（方法3、2分）Rt＝1．04分で97%、MS（ESIpos）：m／z＝334．00（M＋

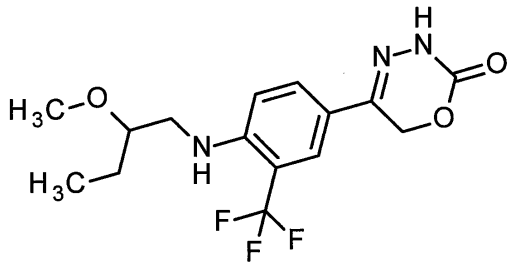
H）$^{+}$。
LCMS（方法3、7分）Rt＝3．52分で100％、MS（ESIpos）：m／z＝334．00（M＋H）$^{+}$。
^{1}H NMR（500 MHz，DMSO－d6）δ＝1．40（d，J＝6．9 Hz，3H），1．45（s，3H），3．91（d，J＝8．2 Hz，2H），3．96（d，J＝8．2 Hz，2H），5．62（s，1H），5．78（q，J＝6．9 Hz，1H），6．63（d，J＝8．9 Hz，1H），7．76（dd，J＝8．9，2．1 Hz，1H），7．83（d，J＝2．1 Hz，1H），10．95（s，1H）。

【０８５７】

実施例281

5－｛4－［（2－メトキシブチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３８６】



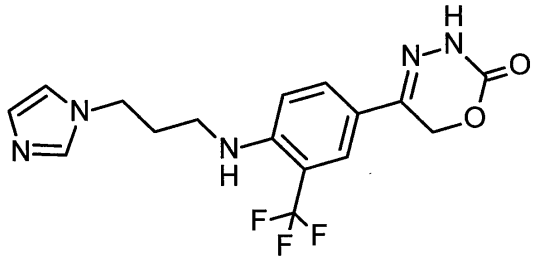
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．17分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^{+}$

【０８５８】

実施例282

5－［4－｛［3－（1H－イミダゾール－1－イル）プロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化３８７】



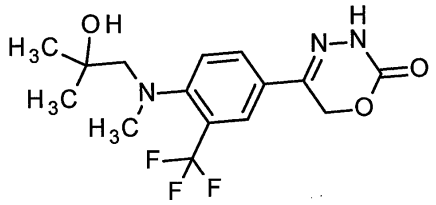
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．51分；MS（ESIpos）：m／z＝368［M＋H］$^{+}$

【０８５９】

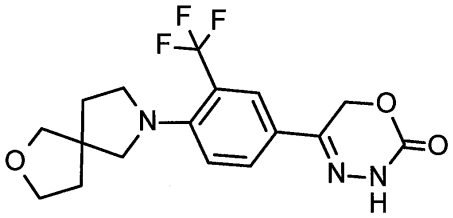
実施例283

5－｛4－［（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

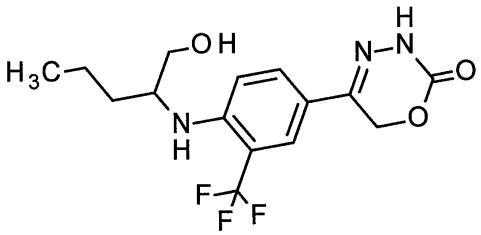
【化３８８】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^+$
【０８６０】
実施例284
5－［4－（2－オキサ－7－アザスピロ［4．4］ノナン－7－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３８９】

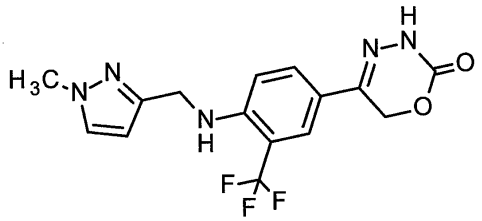


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．08分；MS（ESIpos）：m／z＝370［M＋H］$^+$
【０８６１】
実施例285
5－｛4－［（1－ヒドロキシペンタン－2－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９０】

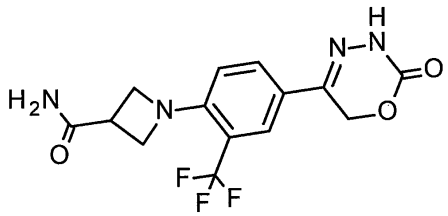


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^+$
【０８６２】
実施例286
5－［4－｛［（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

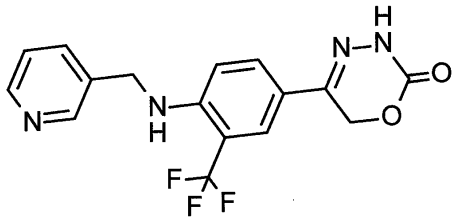
【化３９１】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．93分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８６３】
実施例287
1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］アゼチジン－3－カルボキサミド
【化３９２】

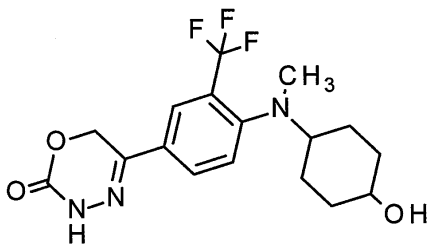


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．74分；MS（ESIpos）：m／z＝343［M＋H］$^+$
【０８６４】
実施例288
5－［4－｛［（ピリジン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９３】

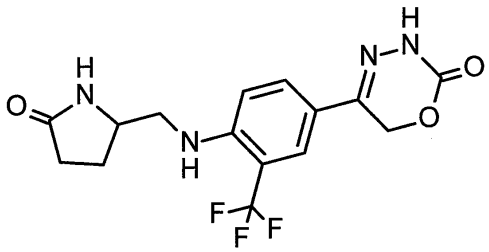


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．61分；MS（ESIpos）：m／z＝351［M＋H］$^+$
【０８６５】
実施例289
5－｛4－［（4－ヒドロキシシクロヘキシル）（メチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

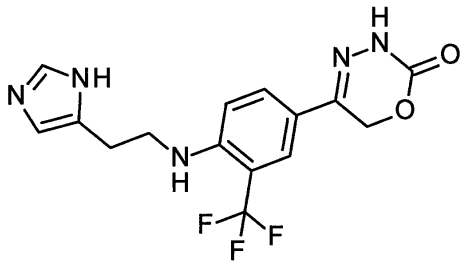
【化３９４】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．00分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$
【０８６６】
実施例290
5－［4－｛［（5－オキソピロリジン－2－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９５】

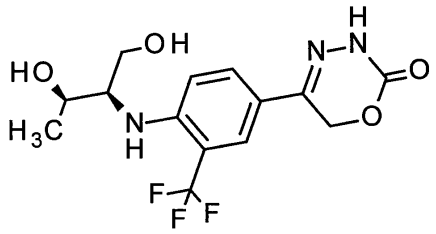


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．76分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$
【０８６７】
実施例291
5－［4－｛［2－（1H－イミダゾール－5－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９６】

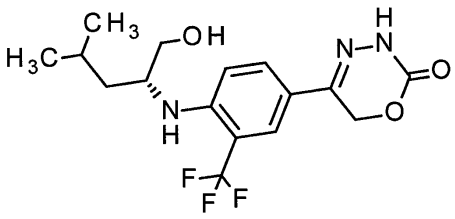


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．49分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８６８】
実施例292
5－［4－｛［（2R，3R）－1，3－ジヒドロキシブタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

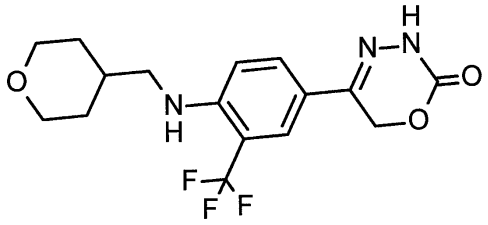
【化３９７】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．76分；MS（ESIpos）：m／z＝348［M＋H］$^+$
【０８６９】
実施例293
5－［4－｛［（2R）－1－ヒドロキシ－4－メチルペンタン－2－イル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９８】

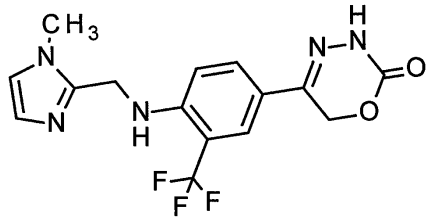


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．11分；MS（ESIpos）：m／z＝360［M＋H］$^+$
【０８７０】
実施例294
5－［4－｛［（オキサン－4－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化３９９】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．02分；MS（ESIpos）：m／z＝358［M＋H］$^+$
【０８７１】
実施例295
5－［4－｛［（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４００】



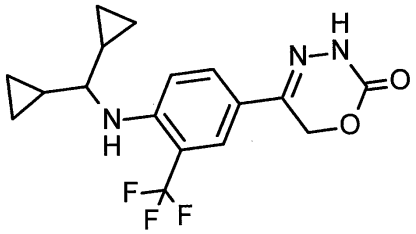
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．45分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$

【０８７２】

実施例296

5－｛4－［（ジシクロプロピルメチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４０１】



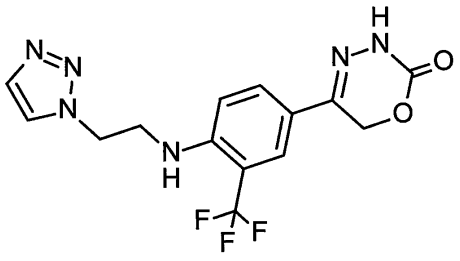
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．32分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$

【０８７３】

実施例297

5－［4－｛［2－（1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４０２】



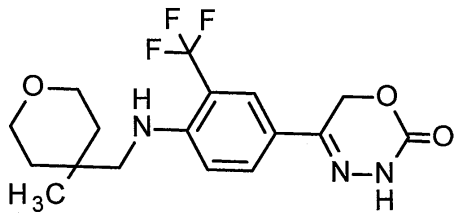
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．78分；MS（ESIpos）：m／z＝355［M＋H］$^+$

【０８７４】

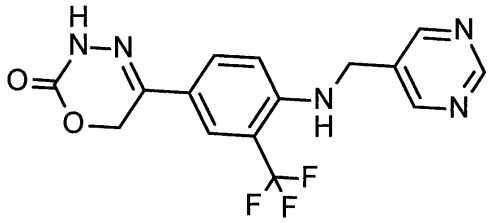
実施例298

5－［4－｛［（4－メチルオキサン－4－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

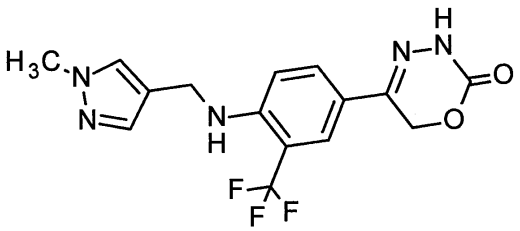
【化４０３】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝1．11分；MS（ESIpos）：m／z＝372［M＋H］$^+$
【０８７５】
実施例299
5－［4－｛［（ピリミジン－5－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４０４】

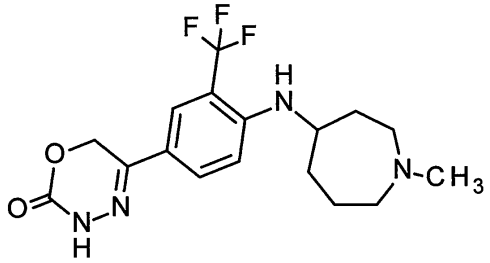


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．80分；MS（ESIpos）：m／z＝352［M＋H］$^+$
【０８７６】
実施例300
5－［4－｛［（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４０５】

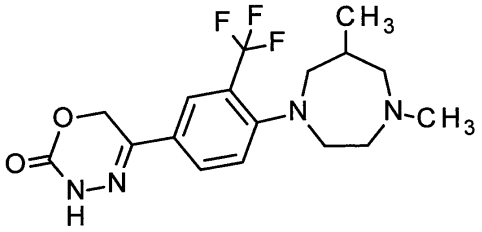


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．89分；MS（ESIpos）：m／z＝354［M＋H］$^+$
【０８７７】
実施例301
5－｛4－［（1－メチルアゼパン－4－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

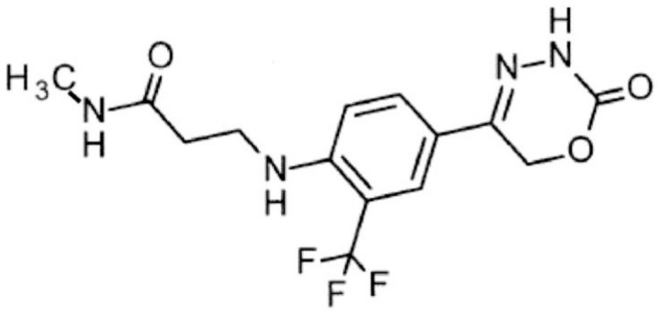
【化４０６】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．53分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０８７８】
実施例302
5－［4－（4，6－ジメチル－1，4－ジアゼパン－1－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４０７】

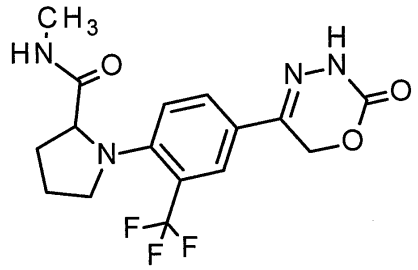


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．55分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０８７９】
実施例303
N－メチル－N^3－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］－β－アラニンアミド
【化４０８】

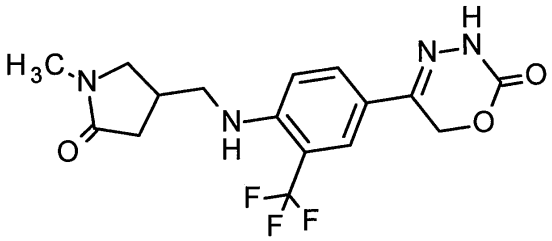


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．76分；MS（ESIpos）：m／z＝345［M＋H］$^+$
【０８８０】
実施例304
N－メチル－1－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］プロリンアミド

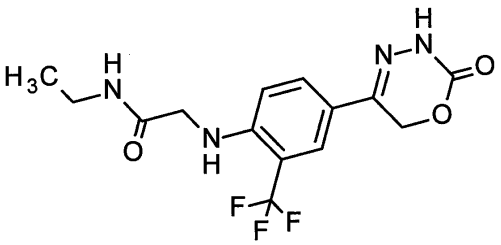
【化４０９】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．90分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝371［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８８１】
実施例305
５－［４－｛［（１－メチル－５－オキソピロリジン－３－イル）メチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化４１０】



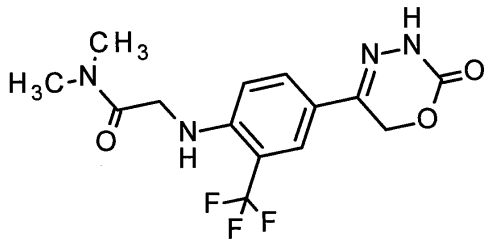
標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．81分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝371［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８８２】
実施例306
－エチル－N^2－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］グリシンアミド
【化４１１】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．81分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝345［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８８３】
実施例307

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ^2－［4－（2－オキソ－3，6－ジヒドロ－2Ｈ－1，3，4－オキサジアジン－5－イル）－2－（トリフルオロメチル）フェニル］グリシンアミド

【化４１２】



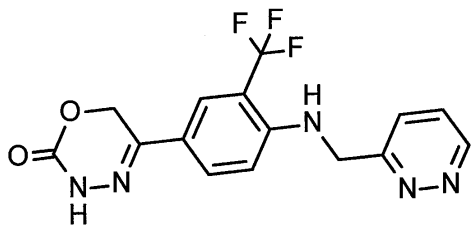
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝0．88分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝345［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８８４】

実施例308

5－［4－｛［（ピリダジン－3－イル）メチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2Ｈ－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４１３】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

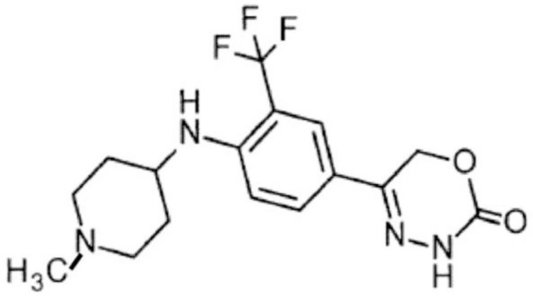
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝0．79分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝352［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８８５】

実施例309

5－｛4－［（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2Ｈ－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４１４】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。

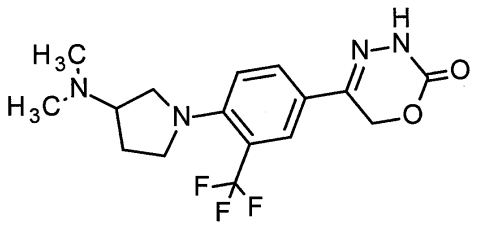
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝0．48分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝357［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８８６】

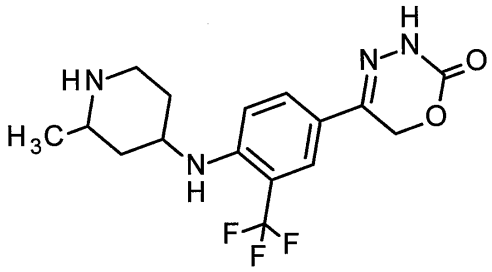
実施例310

5－｛4－［3－（ジメチルアミノ）ピロリジン－1－イル］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2Ｈ－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

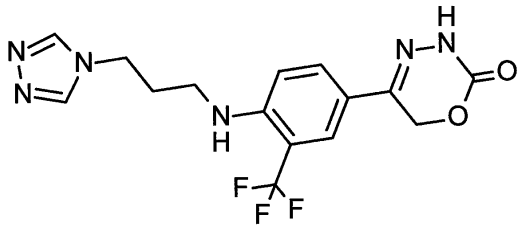
【化４１５】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．50分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$
【０８８７】
実施例311
5－｛4－［（2－メチルピペリジン－4－イル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４１６】

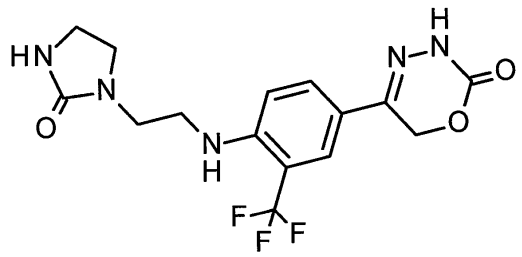


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．52分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$
【０８８８】
実施例312
5－［4－｛［3－（4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル）プロピル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４１７】

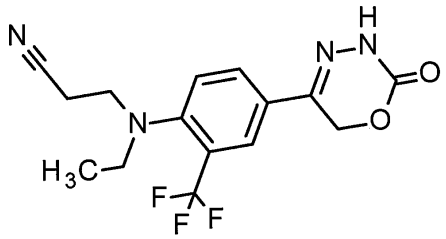


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．71分；MS（ESIpos）：m／z＝369［M＋H］$^+$
【０８８９】
実施例313
5－［4－｛［2－（2－オキソイミダゾリジン－1－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－

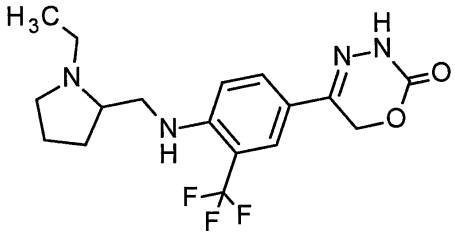
オン
【化４１８】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．77分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝372［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８９０】
実施例314
３－｛エチル［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ｝プロパンニトリル
【化４１９】

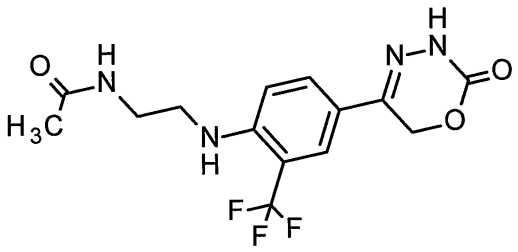


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝１．15分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝341［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８９１】
実施例315
５－［４－｛［（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル］アミノ｝－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－２－オン
【化４２０】

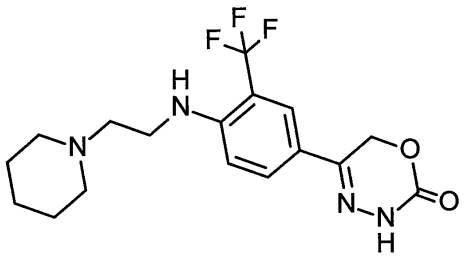


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
ＬＣ－ＭＳ（方法1）：R_t＝０．50分；ＭＳ（ＥＳＩpos）：ｍ／ｚ＝371［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８９２】
実施例316
Ｎ－｛２－［４－（２－オキソ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，３，４－オキサジアジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）アニリノ］エチル｝アセトアミド

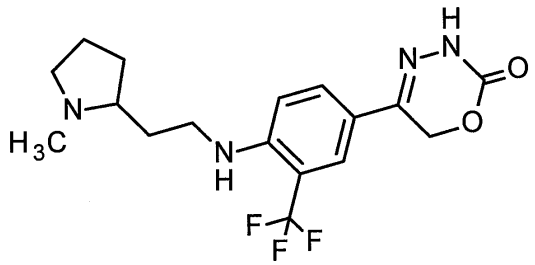
【化４２１】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．75分；MS（ESIpos）：m／z＝345［M＋H］$^+$
【０８９３】
実施例317
5－［4－｛［2－（ピペリジン－1－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４２２】

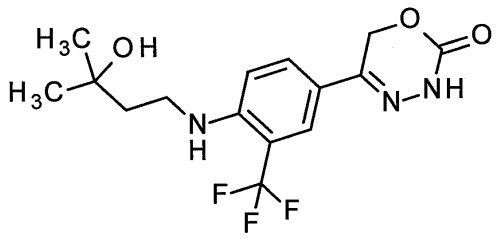


標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．51分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０８９４】
実施例318
5－［4－｛［2－（1－メチルピロリジン－2－イル）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン
【化４２３】



標記化合物を、中間体66から実施例226と同様に調製した。
LC－MS（方法1）：R_t＝0．52分；MS（ESIpos）：m／z＝371［M＋H］$^+$
【０８９５】
実施例319
5－｛4－［（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４２４】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．99分；MS（ESIpos）：m／z＝346［M＋H］$^+$

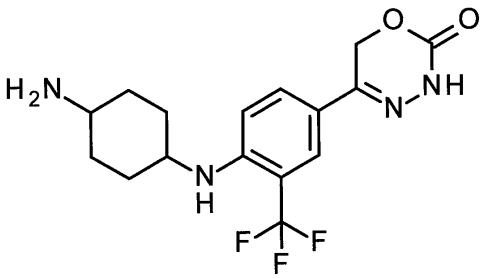
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．157（16．00），1．663（0．83），1．681（1．79），1．698（0．85），2．518（0．61），3．273（0．44），3．290（1．02），3．302（1．01），3．320（0．55），4．668（3．46），5．293（7．07），6．407（0．73），6．832（0．98），6．855（1．03），7．723（1．11），7．728（1．73），7．735（0．96），7．757（0．70），7．762（0．56），10．870（2．45）。

【０８９６】

実施例320

5－［4－｛［4－アミノシクロヘキシル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（立体異性体の混合物）

【化４２５】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．96分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$

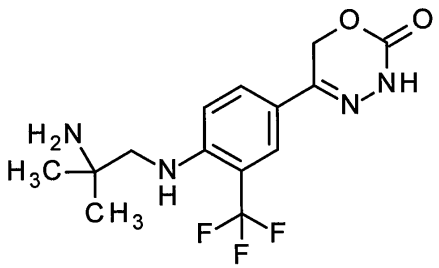
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．311（0．95），1．338（1．33），1．566（1．33），1．575（1．72），1．587（2．17），1．597（2．32），1．611（1．90），1．621（1．94），1．630（1．54），1．748（1．66），1．759（1．27），1．768（1．26），1．777（1．14），1．880（0．48），1．907（0．51），2．518（2．24），2．523（1．56），2．539（0．82），2．836（0．86），3．324（1．17），3．627（0．62），4．882（0．98），4．903（0．97），5．293（4．48），5．300（16．00），6．953（1．71），6．975（1．87），7．718（0．92），7．727（0．59），7．741（6．05），7．761（1．52），10．894（0．40）。

【０８９７】

実施例321

5－｛4－［（2－アミノ－2－メチルプロピル）アミノ］－3－（トリフルオロメチル）フェニル｝－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４２６】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法2）：R_t＝0．96分；MS（ESIpos）：m／z＝331［M＋H］$^+$

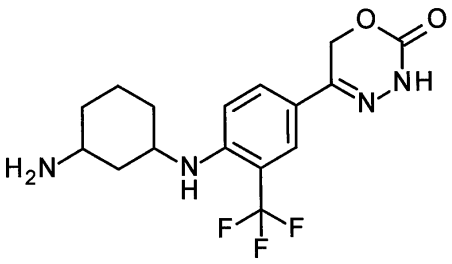
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．092（16．00），1．621（0．70），2．518（1．01），2．523（0．65），2．971（1．78），2．983（1．77），5．299（7．03），5．857（0．60），6．867（0．81），6．891（0．86），7．737（2．42），7．754（0．74），10．880（1．18）。

【０８９８】

実施例322

5－［4－｛［3－アミノシクロヘキシル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン（立体異性体の混合物）

【化４２７】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．72分；MS（ESIpos）：m／z＝357［M＋H］$^+$

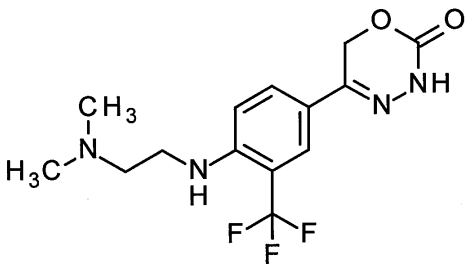
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．147（0．69），1．170（0．75），1．195（0．50），1．239（0．68），1．261（1．15），1．292（1．73），1．314（1．43），1．337（1．03），1．357（1．07），1．382（0．92），1．404（0．64），1．457（0．43），1．543（0．46），1．570（0．51），1．650（1．16），1．659（1．16），1．682（1．98），1．698（2．56），1．722（2．08），1．895（1．24），1．926（1．16），2．518（2．84），2．522（1．75），2．888（0．85），2．994（0．41），3．642（0．72），4．852（0．43），4．871（0．42），5．289（16．00），5．300（5．89），6．897（1．75），6．920（1．84），6．956（0．72），6．979（0．78），7．713（7．13），7．732（2．73），7．738（2．60），7．748（0．88），7．770（0．58），10．877（0．75）。

【０８９９】

実施例323

5－［4－｛［2－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４２８】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．58分；MS（ESIpos）：m／z＝331［M＋H］$^+$

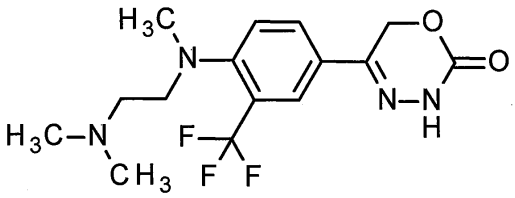
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．186（16．00），2．467（0．79），2．483（2．15），2．518（0．97），2．522（0．61），3．252（0．87），3．264（0．85），5．302（5．87），5．779（0．49），6．877（0．75），6．899（0．78），7．740（0．81），7．744（1．20），7．756（0．61），7．778（0．50），7．784（0．41），10．894（1．17）。

【０９００】

実施例324

5－［4－｛［2－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４２９】



標記化合物を、中間体66から実施例132と同様に調製した。

LC－MS（方法2）：R_t＝1．h06分；MS（ESIpos）：m／z＝345［M＋H］$^+$

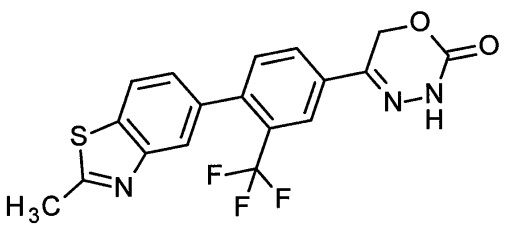
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．083（16．00），2．285（0．78），2．304（0．89），2．308（0．61），2．322（0．99），2．518（0．86），2．523（0．55），2．720（5．24），3．062（0．75），3．081（0．82），3．098（0．69），5．383（5．03），7．549（0．60），7．569（0．66），7．892（0．42），7．897（0．61），7．918（2．09），11．100（0．79）。

【０９０１】

実施例325

5－［4－（2－メチル－1，3－ベンゾチアゾール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４３０】



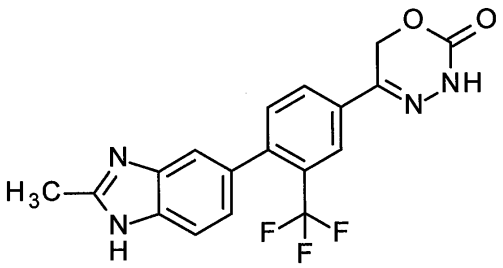
標記化合物を、中間体64から実施例3と同様に調製した。
LC－MS（方法2）：R_t＝1．19分；MS（ESIpos）：m／z＝392［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：1．154（1．24），1．171（2．57），1．189（1．26），1．987（4．28），2．518（1．06），2．523（0．71），2．831（16．00），4．017（0．97），4．034（0．97），5．489（10．98），7．341（1．21），7．344（1．21），7．361（1．26），7．364（1．26），7．582（1．81），7．603（1．95），7．848（2．36），8．029（1．22），8．033（1．26），8．049（1．08），8．053（1．18），8．112（2．79），8．135（4．89），11．257（4．10）。

【0902】

実施例326

5－［4－（2－メチル－1H－ベンズイミダゾール－5－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化431】



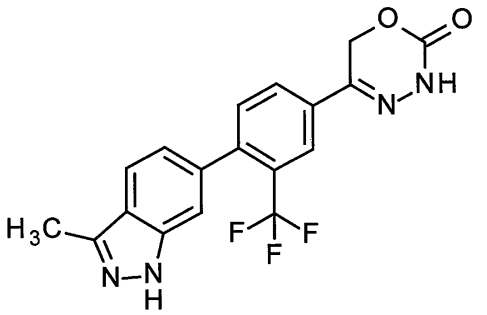
標記化合物を、中間体64から実施例3と同様に調製した。
LC－MS（方法2）R_t＝0．87分；MS（ESIpos）：m／z＝375［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（3．86），2．518（2．91），2．523（1．64），5．478（16．00），7．042（1．26），7．062（2．20），7．083（1．18），7．346（2．05），7．430（2．27），7．450（2．16），7．471（1．90），7．524（1．62），7．540（3．42），7．560（2．98），7．988（2．21），8．008（2．00），8．101（4．18），11．231（4．23），11．235（3．86），12．311（1．82），12．342（1．57）。

【0903】

実施例327

5－［4－（3－メチル－1H－インダゾール－6－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化432】



標記化合物を、中間体64から実施例3と同様に調製した。
LC－MS（方法2）：R_t＝1．04分；MS（ESIpos）：m／z＝375［M＋H］$^+$
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．524（16．00），5．486（11

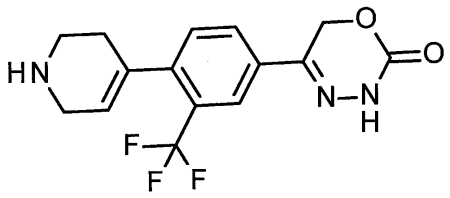
．79），5．758（0．87），7．007（1．57），7．028（1．65），7．371（3．17），7．557（2．09），7．578（2．25），7．754（2．38），7．774（2．27），8．011（1．48），8．015（1．50），8．032（1．32），8．035（1．39），8．120（2．90），8．123（2．68），11．251（4．44），12．748（3．12）。

【０９０４】

実施例328

5－［4－（1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４３３】



標記化合物を、中間体64から実施例3と同様に調製した。

LC－MS（方法2）R_t＝0．89分；MS（ESIpos）：m／z＝326［M＋H］$^+$

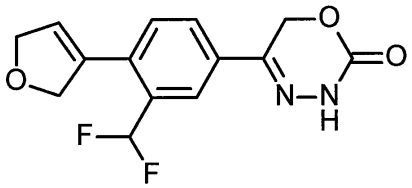
^{1}H－NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ［ppm］：2．074（0．93），2．162（1．73），2．518（2．42），2．522（1．40），2．539（0．52），2．890（2．15），3．362（1．06），3．537（0．43），5．418（16．00），5．601（1．78），7．409（1．05），7．429（1．21），7．916（1．72），7．936（1．59），7．982（2．87），11．188（0．95）。

【０９０５】

実施例329

5－［3－（ジフルオロメチル）－4－（2，5－ジヒドロフラン－3－イル）フェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４３４】



標記化合物を、中間体77から実施例198と同様に調製した。

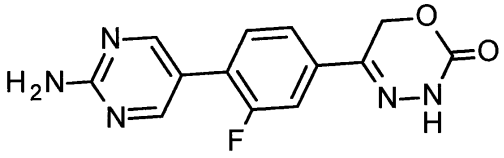
MS（ESIpos）：m／z＝293（M－H）＋。

【０９０６】

実施例330

5－［4－（2－アミノピリミジン－5－イル）－3－フルオロフェニル］－3，6－ジヒドロ－2H－1，3，4－オキサジアジン－2－オン

【化４３５】



標記化合物を、中間体65から実施例3と同様に合成した。

LC－MS（方法1）：R_t＝0．75分；MS（ESIpos）：m／z＝288［M＋H］$^+$

【０９０７】

実験節－生物学的アッセイ

実施例を選択された生物学的アッセイで1回または複数回試験した。2回以上試験した場合、データは平均値または中央値のいずれかとして報告し、ここで

・平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の和÷試験した回数を表し、

・中央値は昇順または降順で並べた場合の値の群の中央の数を表す。設定されたデータの値の数が奇数の場合、中央値は中央の値になる。設定されたデータの値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術的平均となる。

【０９０８】

実施例を1回または複数回合成した。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1つまたは複数の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算される平均値または中央値を表す。

【０９０９】

本発明の化合物のインビトロ活性を以下のアッセイで実証することができる：

【０９１０】

アッセイ1

細胞増殖測定

一般式（I）の化合物の抗増殖活性を、ヒトがん細胞においてインビトロで調べた。この目的のために、適切な数の細胞（Hela：800；SK－MEL－3：1000；A549：800）を適切な増殖培地（（A549：DMEM／Ham’s F12（Biochrom；安定性グルタミンを含む番号FG4815）、FCS10％最終（Biochrom；番号S 0415）；Hela：DMEM／Ham’s F12（Biochrom；安定性グルタミンを含む番号4815）、FCS 10％最終（Biochrom；番号S 0415）；SK－MEL－3：McCoy’s 5A（Biochrom；番号F 1015）、FCS 10％最終（Biochrom；番号S 0415）、L－アラニル－L－グルタミン最終：2mM、（Biochrom；番号K 0302））を含む384ウェルプレートに蒔き、37°Cで一晩インキュベートした。処理開始時の細胞生存率を決定するために、24時間後、1つのプレート（0時間プレート）上の細胞を30μl／キャビティのCTG溶液（Promega Cell Titer Glo（カタログ番号G755BおよびG756B））で処理し、室温で10分間インキュベートし、発光をVICTOR V（Perkin Elmer）によって測定した。試験プレート上の細胞を一般式（I）の化合物で処理し、37℃で72時間インキュベートした。一般に最大最終薬物濃度100nMで始まる10段階の2．5倍希釈系列で、HP D300デジタルディスペンサーを用いて、化合物を細胞に添加した。対照として、細胞をビヒクル（最終濃度0．3％のDMSO）で処理した。処理終了時の細胞生存率を決定するために、72時間後、細胞を30μl／キャビティのCTG溶液（Promega Cell Titer Glo（カタログ番号G755BおよびG756B））で処理し、室温で10分間インキュベートし、発光をVICTOR V（Perkin Elmer）によって測定した。0時間プレート（＝最大阻害）およびDMSO対照（＝最小阻害）からの値を用いて、各試験物質について、細胞増殖に対する効果％およびそこから得られるIC50を決定した。4パラメータ当てはめを用いて、IC50値を計算した。

【０９１１】

【表２Ａ】

表2：様々な細胞株におけるインビトロでのいくつかの実施例の抗増殖IC_{50}値

実施例（示されている場合は中間体）	HeLa	SK-MEL-3	IGR37
	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]	IC_{50} [nM]
	（子宮頸癌）	（黒色腫）	（黒色腫）
1	2	3	
3	3	7	
4	7	16	
5	3	5	
6	5	9	
7	5	13	
8	6	18	16
9	15	33	
10	15	43	
11	19	49	
13	27	82	
15	8	16	
17	7	17	
18	18	74	
20	15	41	
21	15	>67	
23	45	>100	
24	55	>100	
25-1	2	3	
25-2	3	5	
26	9	29	
27	2	6	
29	46	>100	
30	1	4	
31	4	11	14
32	5	7	
33	6	10	
34	3	765	
36	23	39	
37	37	12	
38	83	>100	
39	4	6	
40	5	7	
41	10	21	
42	55	64	
43	34	48	
44	14	9	

【表２Ｂ】

45	3	4	
47	2	2	
48	8	16	
49	6	13	
50	81	19800	
51	30	49	
53	36	13000	
54	1	3	
55	7	14	
56	5	10	
58	40	64	
59	18	38	
60	13	20	
61	10	16	
62	6	14	
63	1	3	
64	17	41	
65	2	3	
66	2	3	
67	3	5	
68	4	6	
69	1	1	
70	15	29	
71	20	38	
72	2	5	
74	11	23	
76	6	13	13
77	8	16	
78	10	21	
79	12	25	
80	2	6	
81	4	9	
82	4	9	
83	3	6	
84	19	48	
85	7	13	
86	6	25	
87	10	32	
88	2	6	
89	2	5	
90	16	30	
91	14	17	
92	2	4	4

【表２Ｃ】

93	7	13	
94	16	36	
96	18	40	
97	5	8	
98	5	8	
99	5	11	
100	5	9	
101	2	4	
102	23	40	
103	3	6	
105	8	15	
106	9	16	
107	6	12	
108	6	13	
109	4	9	
110	8	14	
111	2	4	
112	6	10	
113	2	6	
114	4	7	
115	4	7	
116	16	35	
117	5	9	
118	3	6	
119	5	7	
120	0.3	1	
121	5	10	12
126	1	1	2
131	2	6	
132	16	38	
133	32	51	
134	12	26	
135	1	3	3
136	0.3	1	
137	1	3	
138	7	19	
139	14	29	40
140	1	1	
141	2	3	
142	3	4	
143	15	30	
144	6	13	
145	27	47	

【表２Ｄ】

146	1	2	2
147	22	39	
148	53	>100	
149	2	4	
150	2	5	
151	5	5	
152	21	56	
153	4	7	
154	2	4	
155	9	17	
156	55	68	
157	44	71	
158	22	40	
159	11	22	
160	27	47	
161	6	10	12
162	4	7	
163	8	14	
164	6	8	
165	1	1	1
166	1	1	1
167	4	6	
168	14	25	
169	20	32	
170	27	40	
171	18	31	
172	37	48	
173	15	27	
174	1	1	1
175	6	3	
176	2	4	
177	12	17	
178	13	19	
179	8	15	
180	36	48	
181	3	6	
182	39	54	
183	15	22	
184	5	6	
185	4	6	
187	23	40	
188	22	38	
189	6	12	

【表２Ｅ】

190	0.2	0.4	0.4
191	0.4	1	1
192	2	6	7
193	5	9	
195	2	5	
196	15	31	33
197	5	10	
198	6	14	
199	2	5	
200	10	22	
201	3	9	
202	5	12	
203	1	2	
204	1	2	
205	4	5	
206	0.5	1	
207	9	14	
208	5	7	
209	7	7	
210	6	8	
211	2	2	
212	1	2	
213	14	21	
214	1	2	
215	2	3	
216	6	7	
217	14	16	
218	3	4	
219	8	13	
220	6	14	
221	1	2	
222	1	1	
223	6	9	
224	2	3	
225	3	5	
226	1	2	2
227	1		
228	7		
229	1		
230	7		
231	2		
232	2	5	4
233	8		

【表２Ｆ】

234	2		
235	4		
236	4		
237	0.4		
238	7		
239	0.3	1	1
240	3	12	10
241	6		
242	2		
243	6		
244	3		
245	3		
246	12		
247	10		
248	6		
249	1		
250	2		
251	2	5	4
252	1		
253	1	40	5
254	2		
255	5		
256	37	63	
257	6	9	
258	3	6	
259	1	3	
260	1	3	
261	38	>100	
262	2	5	
263	9	32	
264	2	2	
265	2	5	7
266	19	35	65
267	2	5	7
268	1	3	
269	6	17	24
270	9	15	
271	1	3	
272	1	1	
273	1	1	
274	19	31	
275	5	7	
276	27	49	50

【表２Ｇ】

277	0.3	1	1
278	58	80	
279	1	2	2
280	0.1	0.4	0.4
中間体64	29	53	
中間体66	56	>100	
中間体72	78	260	
中間体73	58	>100	
中間体74	6	11	
中間体75	22	45	
中間体76	40	75	
中間体77	40	65	
中間体78	8	20	
中間体67	>100	>100	
12	20	58	
14	49	64	
22	26	51	
28	14	28	
35	39	25	
46	21	34	
52	48	>100	
73	25	46	
75	22	44	
95	33	>100	
104	37	17	
127	>100	>100	
128	>100	>100	
129	>100	>100	
130	>100	25600	
186	61	71	
281	12		
282	13		
283	13		
284	14		
285	14		
286	23		
287	23		
288	26		
289	26		
290	32		
291	35		
292	43		
293	43		

【表２Ｈ】

294	45		
295	47		
296	59		
297	59		
298	62		
299	69		
300	90		
301	>100		
302	>100		
303	>100		
304	>100		
305	>100		
306	>100		
307	>100		
308	>100		
309	>100		
310	>100		
311	>100		
312	>100		
313	>100		
314	>100		
315	>100		
316	>100		
317	>100		
318	>100		
319	61	>100	
320	>100	>100	
321	>100	54	
322	>100	>100	
323	>84	>100	
324	>100	>100	
325	>100	>100	
326	>100	>100	
327	>100	>100	
328	47	>100	
329	41	64	
330	>100	>100	

【０９１２】
したがって、本発明の一態様は、子宮頸がんを治療するための式（I）の化合物の使用である。
【０９１３】
本発明の別の態様は、皮膚がん、特に黒色腫を治療するための式（I）の化合物の使用である。
【０９１４】
本発明のさらに別の態様は、皮膚がん、特に黒色腫、および子宮頸がんを治療するための式（I）の化合物の使用である。

【０９１５】
別の態様は、IC_{50}値が100nM未満で、（例えば、HeLa細胞における）腫瘍細胞増殖を有効に阻害する式（I）の化合物である。
【０９１６】
【表３】

表3－1：様々な細胞株におけるインビトロでのいくつかの実施例の抗増殖IC_{50}値

	実施例	31	92	139	146	267	269	277
細胞株		IC_{50} [nM]						
乳房	Hs 578T	>100	31	>100	28	34	66	>100
赤白血病	HEL 92.1.7	47	9	>100	13	26	44	>100
膠芽腫	DK-MG	39	17	61	12	18	49	>100
膠芽腫	DBTRG-05-MG	56	18	>100	14	35	50	>100
黒色腫	CHL-1	28	11	58	8	16	47	>100
黒色腫	A-2058	51	18	>100	16	40	61	>100
卵巣奇形癌腫	PA-1	39	17	>100	12	44	49	>100

【０９１７】
【表４】

表3－2：様々な細胞株におけるインビトロでのいくつかの実施例の抗増殖IC_{50}値

	実施例	1	3	4	7	8	135
細胞株		IC_{50} [nM]					
星状細胞腫	H4	30	25	47	44	50	
乳房	Hs 578T		29				
赤白血病	HEL 92.1.7	20	25				
膠芽腫	DK-MG		21				
肺	NCI-H1734	19	13	40	26	42	
黒色腫	IGR-1	89	99				>100
黒色腫	CHL-1		9				
黒色腫	HMCB	19	26				13
黒色腫	COLO741						1
黒色腫	C32						15
黒色腫	A-2058						24
卵巣奇形癌腫	PA-1		22				

【０９１８】
アッセイ2
細胞増殖測定
一般式（I）の化合物の抗増殖活性を、ヒトがん細胞においてインビトロで調べた。この目的のために、HeLa細胞、A2058細胞、DU145細胞、HMCB細胞、IGR37細胞、NCIH1734細胞、OSRC2細胞を含む500個の細胞、またはCAL51細胞、COLO741細胞、DBT

RG05MG細胞、DKMG細胞、G292CLONEA141B1細胞、GB1細胞、HEL細胞、HEL9217細胞、JHUEM1細胞、L3．3細胞、LI7細胞、TE4細胞を含む750個の細胞、または8505C細胞、HUT78細胞、NCIH1563細胞、NCIH2122細胞、NCIH2172細胞、RVH421細胞、SKMEL3細胞を含む1000個の細胞、またはC32細胞、HS578T細胞、JHOM1細胞、NCIH196細胞、OVKATE細胞を含む1500個の細胞を、適切な増殖培地を含む384ウェルプレートに蒔き、37℃で一晩インキュベートした。24時間後、試験プレート上の細胞を一般式（I）の化合物で処理し、37℃で72時間インキュベートした。10（またはそれ以上）段階希釈系列で、HP D300デジタルディスペンサーを用いて、化合物を細胞に添加した。対照として、細胞をビヒクル（最終濃度0．3%のDMSO）で処理した。処理終了時の細胞生存率を決定するために、72時間後、細胞を20μl／ウェルのPBS中50%CTG溶液（Promega Cell Titer Glo（カタログ番号G755BおよびG756B））で処理し、室温で10分間インキュベートし、発光をVICTOR V（Perkin Elmer）によって測定した。未処理ウェルからの値（＝生存率%）を使用して、細胞増殖に対する効果%およびそこから得られるIC_{50}を各試験物質について決定した。4パラメータ当てはめを用いて、IC_{50}値を計算した。

【０９１９】

【表５】

表4：様々な細胞株におけるインビトロでのいくつかの実施例の抗増殖IC_{50}値

		実施例番号		
実施例		135	146	265
細胞株		IC_{50} [nM]		
乳管癌	HS578T	33	20	116
乳房 NS	CAL51		37	
子宮頸部	HeLa	2	2	5
神経膠腫＿星状細胞腫	DKMG	22	13	59
肺腺癌	NCIH1563	18		46
肺腺癌	NCIH2122		3	
肺非小細胞癌	H2172	38	37	101
肺小細胞癌	H196	150	32	355
黒色腫	A2058	38	25	96
黒色腫	C32	58	52	132
黒色腫	RVH421	140	47	262
黒色腫	SKMEL3	5	3	10
食道扁平上皮癌	TE4	15		41
卵巣腺癌	JHOM1		8	
膵臓 NS	L3.3	82	15	312
前立腺 NS	DU145		14	

【０９２０】

したがって、本発明の一態様は、脳がん（特に神経膠腫、より具体的には膠芽腫、星状細胞腫）、乳がん（特に乳管癌および腺癌）、子宮頸がん、AML（特に、赤白血病）、肺がん（特に、NSCLC腺癌およびSCLC）、皮膚がん（特に、黒色腫）、食道がん（特に、扁平上皮癌）、卵巣がん（特に、奇形癌腫、腺癌）、膵臓がんおよび前立腺がんを治療するための式（I）の化合物の使用である。

【０９２１】

アッセイ3

インビボ異種移植モデル

実施例135および146の化合物の抗腫瘍活性を、ヒトがんのマウス異種移植モデルで調

べた。この目的のために、マウスに腫瘍細胞を皮下移植した。平均腫瘍サイズ20～40mm^{2}で、動物を処置群と対照群（少なくともn＝10動物／群）に無作為化し、処置をビヒクルのみまたはそれぞれの化合物（製剤：90%PEG400／10%エタノール；施用経路：経口的（「p．o．」）、経口的）で開始した。経口施用量は10ml／kgとした。1日2回の処置の場合、1日2回の施用間の時間間隔は6～7時間とした。腫瘍サイズおよび体重は少なくとも週1回決定した。腫瘍面積は、電子ノギス［長さ（mm）x幅（mm）］によって検出した。この実験は、試験がドイツおよび欧州動物福祉規制に基づく所定の倫理的エンドポイントに達した時点で終了した。インビボ抗腫瘍有効性を、表8に試験終了時のT／C比（処置／対照；処置群の平均腫瘍重量／対照群の平均腫瘍重量）として提示する。0．5未満のT／Cを有する化合物を活性（すなわち、有効）と定義する。統計分析は、SigmaStatソフトウェアを使用して評価した。一元配置分散分析を実行し、ペアワイズ比較手順（Dunnの方法）によって対照との差を比較した。

【０９２２】

実施例135および146の化合物は、単剤療法処置時に、ヒト腫瘍の様々な異種移植モデルで強力な抗腫瘍有効性を示した。具体的には、化合物実施例135および／または実施例146は、子宮頸がん、卵巣奇形癌腫、AMLおよび黒色腫の腫瘍面積の減少に有効であった。

【０９２３】

【表６】

表5：マウスの様々なヒトがん異種移植モデルにおける実施例135の化合物、実施例146の化合物および実施例265の化合物の抗腫瘍活性

異種移植モデル	どの患者から細胞株を単離したか	実施例	用量およびスケジュール	T/C
IGR-37	黒色腫	146	10mg/kg 2QD p.o.	0.05*
IGR-37	黒色腫	135	10mg/kg 2QD p.o.	0.06*
HEL92.1.7	AML	146	40mg/kg 2QD p.o.	0.08*
HeLa	子宮頸がん	146	5mg/kg 2QD p.o.	0.08*
A2058	黒色腫	146	10mg/kg 2QD p.o.	0.23*
PA-1	卵巣奇形癌腫	146	20mg/kg 2QD p.o.	0.49*
PA-1	卵巣奇形癌腫	135	5mg/kg 2QD p.o.	0.63
IGR-37	黒色腫	265	10mg/kg 2QD p.o.	0.27*

*試験終了時の処置対対照 P<0.05
T/C=処置群の平均最終腫瘍重量と対照群の平均最終腫瘍重量の比
略語 2QD は 1 日 2 回を意味し、p.o.は経口的（per os）または–経口的（oral）を意味する。

【０９２４】

アッセイ4

PDE3A酵素阻害の方法

市販の3H－cAMPシンチレーション近接アッセイ（SPA、Perkin Elmer）システムを

酵素阻害試験に使用した。PDE3A反応に対する実施例化合物のインビトロ効果を決定するために、DMSO中のそれぞれの実施例化合物溶液2μl（連続希釈）をマイクロタイタープレート（Isoplate－96／200W；Perkin Elmer）のウェルに入れた。緩衝液A（50 mMトリス／HCl pH7．5、8．3mM $MgCl_2$、1．7mM EDTA、0．2%BSA）中のヒト完全長PDE3Aを過剰発現するSf9細胞（SB Drug Discovery、英国）からのPDE3A細胞抽出物の希釈液50μlを添加した。PDE3A細胞抽出物の希釈は、反応速度論が線形であり、基質の70%未満が消費されるように選択した（典型的な希釈1：5000）。BSA希釈基質［8－3H］アデノシン3’，5’－環状リン酸（1μCi／μl；Perkin Elmer）を含まない緩衝液A中1：2000 50μl（0．025μCi）添加することによって、反応を開始した。室温で60分間インキュベートした後、水中に18mg／mlイットリウムシンチレーション近接ビーズ（Perkin Elmer）を含有する懸濁液25μlを添加することによって、反応を停止した。マイクロタイタープレートを密封し、Microbetaシンチレーションカウンター（PerkinElmer Wallac）で測定した。対数化合物濃度に対してPDE3A活性%をプロットすることによって、S字状曲線からIC_{50}値を決定した。

【０９２５】

アッセイ5

PDE3B酵素阻害

市販の3H－cAMPシンチレーション近接アッセイ（SPA、Perkin Elmer）システムを酵素阻害試験に使用した。PDE3B反応に対する実施例化合物のインビトロ効果を決定するために、DMSO中のそれぞれの実施例化合物溶液2μl（連続希釈）をマイクロタイタープレート（Isoplate－96／200W；Perkin Elmer）のウェルに入れた。緩衝液A（50 mMトリス／HCl pH7．5、8．3mM $MgCl_2$、1．7mM EDTA、0．2%BSA）中のヒト完全長PDE3Bを過剰発現するSf9細胞（SB Drug Discovery、英国）からのPDE3B細胞抽出物の希釈液50μlを添加した。PDE3B細胞抽出物の希釈は、反応速度論が線形であり、基質の70%未満が消費されるように選択した（典型的な希釈1：6000）。BSA希釈基質［8－3H］アデノシン3’，5’－環状リン酸（1μCi／μl；Perkin Elmer）を含まない緩衝液A中1：2000 50μl（0．025μCi）添加することによって、反応を開始した。室温で60分間インキュベートした後、水中に18mg／mlイットリウムシンチレーション近接ビーズ（Perkin Elmer）を含有する懸濁液25μlを添加することによって、反応を停止した。マイクロタイタープレートを密封し、Microbetaシンチレーションカウンター（PerkinElmer Wallac）で測定した。対数化合物濃度に対してPDE3B活性%をプロットすることによって、S字状曲線からIC50値を決定した。

【０９２６】

本発明の一態様は、例えばHeLa細胞において100nM未満のIC_{50}値で腫瘍細胞増殖を有効に阻害するが、酵素PDE3AまたはPDE3B阻害についてのIC_{50}値が通常、腫瘍細胞増殖についてのIC_{50}値よりも2．5倍超高い式（I）の化合物である。

【０９２７】

本発明の別の態様は、例えばHeLa細胞において100nM未満のIC_{50}値で腫瘍細胞増殖を有効に阻害するが、酵素PDE3AまたはPDE3B阻害についてのIC_{50}値が通常、腫瘍細胞増殖についてのIC_{50}値よりも10倍超高い式（I）の化合物である。

【０９２８】

本発明の一態様は、例えばHeLa細胞において100nM未満のIC_{50}値で腫瘍細胞増殖を有効に阻害するが、酵素PDE3AまたはPDE3B阻害についてのIC_{50}値が通常、腫瘍細胞増殖についてのIC_{50}値よりも30倍超高い式（I）の化合物である。

【０９２９】

【表７Ａ】

表6：PDE3AおよびPDE3Bの阻害

例／中間体	PDE3A IC_{50}[nM]	PDE3B IC_{50} [nM]
1	275	173
3	285	197
4	203	154
5	139	97
6	100	110
7	220	170
8	210	243
9	440	240
10	220	230
11	84	65
13	110	44
15	110	110
17	25	17
18	450	220
20	200	100
21	175	185
23	380	270
24	180	110
25-1	44	22
25-2	17	15
26	700	270
27	75	110
29	300	160
30	99	79
31	310	603
32	67	110
33	65	80
34	100	100
36	280	320
37	150	130
38	210	260
39	72	75
40	42	39
41	31	31
42	170	250
43	96	85
44	190	200
45	43	34
47	53	33
48	240	240
49	230	190

【表７Ｂ】

50	260	210
51	>1000	>1000
53	580	390
54	100	89
55	280	250
56	180	80
58	310	570
59	150	250
60	270	510
61	230	320
62	85	180
63	31	33
64	221	193
65	25	30
66	65	95
67	47	63
68	81	152
69	31	47
70	75	170
71	>1000	>1000
72	74	180
74	42	100
76	225	250
77	33	83
78	29	48
79	29	71
80	34	87
81	130	270
82	200	320
83	100	250
84	150	320
85	33	78
86	84	210
87	81	230
88	110	250
89	110	140
90	43	100
91	68	85
92	68	130
93	50	100
94	91	280
96	50	110
97	65	130
98	100	120
99	88	100

【表７Ｃ】

100	48	66
101	28	39
102	170	280
103	66	140
105	48	100
106	120	240
107	150	160
108	26	22
109	46	32
110	100	140
111	72	81
112	170	230
113	210	215
114	92	100
115	92	100
116	79	76
117	77	95
118	60	64
119	36	13
120	6	4
121	150	299
126	12	8
131	32	42
132	260	450
133	>1000	>1000
134	270	580
135	87	50
136	32	27
137	52	88
138	150	200
139	140	310
140	58	80
141	13	27
142	25	47
143	38	83
144	55	100
145	240	410
146	40	80
147	140	310
148	190	210
149	163	132
150	240	250
151	69	159
152	63	76
153	15	26

【表７Ｄ】

154	70	120
155	92	110
156	440	650
157	>1000	>1000
158	500	720
159	>1000	>1000
160	>1000	>1000
161	66	49
162	210	120
163	35	51
164	300	200
165	77	66
166	69	42
167	34	66
168	170	220
169	180	240
170	190	180
171	150	210
172	290	520
173	58	58
174	27	16
175	26	24
176	37	35
177	160	130
178	140	130
179	140	110
180	250	250
181	74	77
182	220	260
183	200	170
184	66	57
185	49	48
187	81	100
188	90	100
189	190	200
190	38	25
191	48	57
192	320	120
193	195	215
195	58	77
196	810	790
197	650	803
198	170	130
199	210	200
200	34	66

【表７Ｅ】

201	86	77
202	76	63
203	37	88
204	80	110
205	53	123
206	15	20
207	74	180
208	110	140
209	275	533
210	140	363
211	29	54
212	26	24
213	68	71
214	59	73
215	66	100
216	103	167
217	65	210
218	35	89
219	58	97
220	90	131
221	28	56
222	76	120
223	140	100
224	165	200
225	45	220
226	128	187
227	13	9
228	400	920
229	82	67
230	58	100
231	100	110
232	145	145
233	86	250
234	78	73
235	170	180
236	45	54
237	120	140
238	88	300
239	27	26
240	180	260
241	66	130
242	92	130
243	48	100
244	120	150
245	75	100

【表７Ｆ】

246	95	210
247	65	180
248	61	140
249	100	110
250	120	120
251	61	97
252	110	86
253	190	155
254	45	31
255	100	76
256	240	480
257	75	120
258	41	130
259	34	110
260	48	170
261	550	600
262	18	20
263	50	46
264	75	112
265	657	383
266	>1000	930
267	145	185
268	138	110
269	695	790
270	55	170
271	27	25
272	19	10
273	44	53
274	300	400
275	29	64
276	79	240
277	100	87
278	>1000	>1000
279	20	23
280	11	9
中間体 64	610	490
中間体 66	>1000	>1000
中間体 72	320	400
中間体 73	720	>1000
中間体 74	34	100
中間体 75	240	710
中間体 76	375	130
中間体 77	150	330
中間体 78	140	180
中間体 67	6	7

【表７Ｇ】

12	31	30
14	63	71
22	52	33
28	31	40
35	79	75
46	27	17
52	65	30
73	18	41
75	31	78
95	37	79
104	35	58
127	78	31
128	280	270
129	970	770
130	200	160
319	70	180
320	76	220
321	290	500
322	580	780
323	>280	>910
324	>1000	>1000
325	56	150
326	17	30
327	11	16
328	74	91
329	100	93

【０９３０】
アッセイ6
ヒト凍結肝細胞の方法：
凍結保存したヒト肝細胞におけるインビトロ代謝安定性の研究（肝臓インビボ血液クリアランス（CL）および最大経口バイオアベイラビリティ（Fmax）の計算を含む）
凍結保存した肝細胞（例えば、Celsis InVitro Technologiesから購入）を短時間解凍し、予熱したインビトロGRO HT培地45mLで洗浄し、50xgで5分間遠心分離した。細胞ペレットをクレブスーヘンゼライト緩衝液（KHB）5mlに再懸濁した。細胞生存率をトリパンブルー排除によって決定した。
【０９３１】
代謝安定性アッセイのために、肝細胞を、１．０×106個の生活細胞／mlの密度で、ガラスバイアルに5%FCSを含有するWME中に分配した。試験化合物を最終濃度1μMまで添加した。インキュベーション中、肝細胞懸濁物を580rpmで連続的に振盪し、一定分量を2、8、16、30、45および90分にとり、これに等体積の冷メタノールを直ちに添加した。試料を－20℃で一晩凍結し、その後3000rpmで15分間遠心分離し、上清をLCMS／MS検出を備えるAgilent 1290 HPLCシステムによって分析した。
【０９３２】
試験化合物の半減期を濃度－時間プロットから決定した。半減期から、固有クリアランスを計算した。追加のパラメータである肝血流、インビボおよびインビトロの肝細胞の量

と一緒に。肝臓インビボ血液クリアランス（CL）および最大経口バイオアベイラビリティ（Fmax）を計算した。肝臓インビボ血液クリアランス（CL血液）および最大経口バイオアベイラビリティ（Fmax）を、以下の式：CL’固有［ml／（分＊kg）］＝kel［1／分］／（（cellno／インキュベーション体積［ml］）＊fu，inc）＊（cellno／肝重量［g］）＊（特異的肝重量［g肝臓／kg体重］）；CLよく撹拌した血液［L／（h＊kg）］＝（QH［L／（h＊kg）＊fu，血液＊CL’固有［L／（h＊kg）］）／（QH［L／（h＊kg）＋fu，血液＊CL’固有［L／（h＊kg）］）；Fmax＝1－CL血液／QHを用いておよび以下のパラメータ値：肝血流量1．32L／h／kgヒト；特異的肝重量－21g／kg体重；インビボ肝細胞－1．1×10^8個細胞／g肝臓、インビトロ肝細胞－1．0×10^6／ml；fu，incおよびfu，血液を1とみなす、を用いて計算した。

【０９３３】

【表８】

表7：ヒト凍結肝細胞検査の結果

実施例	Fmax[%]	CL 血液［L／h／kg］
1	82	0.24
3	70	0.39
4	100	<0.01
7	75	0.33
9	85	0.19
31	52	0.64
71	86	0.19
76	80	0.27
111	76	0.32
121	90	0.13
135	26	0.98
140	61	0.51
146	60	0.53
161	59	0.55
162	53	0.62
165	33	0.88
190	32	0.90
195	100	<0.01
198	67	0.44
199	29	0.94
203	54	0.61
224	74	0.35
256	95	0.07
260	35	0.86
265	61	0.51
267	80	0.27
268	78	0.30
269	69	0.41
270	100	<0.01
281	35	0.85

【０９３４】

アッセイ7

非げっ歯類（例えば、イヌ）におけるインビボ薬物動態

インビボ薬物動態実験のために、試験化合物を、非げっ歯類（例えば、雌ビーグル犬）に、０．１～1mg／kgの用量で静脈内に（ｉ．ｖ．）および十分許容される量の例えばPEG400などの可溶化剤を用いて溶液として製剤化し、通常は短期間注入（15分）として与えられる0．3～3mg／kgの用量で胃内に（ｉ．ｇ．）投与した。

【０９３５】

血液試料を、例えば、伏在静脈から投与2分、8分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間後に採取した。予想される半減期に応じて、後の時点（例えば、48時間、72時間）で追加の試料を採取した。

【０９３６】

胃内投与後の薬物動態のために、試験化合物を絶食非げっ歯類（例えば、イヌ）に胃内投与した。血液試料を、例えば、投与後5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間後に採取した。予想される半減期に応じて、後の時点（例えば、48時間、72時間）で追加の試料を採取した。血液をリチウム－ヘパリンチューブ（Monovetten（登録商標）、Sarstedt）に回収し、3000rpmで15分間遠心分離した。上清（血漿）からの小分割量（例えば、100μL）を取り出し、一定分量の氷冷アセトニトリル（例えば、400μL）の添加により沈殿させ、－20℃で一晩凍結させた。その後、試料を解凍し、3000rpm、4℃で20分間遠心分離した。LCMS／MS検出を伴うAgilent HPLCシステムを用いた分析試験のために、一定分量の上清を採取した。PKパラメータを、PK計算ソフトウェアを用いて非コンパートメント分析によって計算した。

【０９３７】

PKパラメータを静脈内投与後の濃度－時間プロファイルから得た：CL血漿：試験化合物の総血漿クリアランス（L／kg／時間）；CL血液：試験化合物の総血液クリアランス：CL血漿＊Cp／Cb（略語：CLp；）（L／kg／時間）Cp／Cbは血漿中の濃度と血液中の濃度の比である。

【０９３８】

PKパラメータを胃内投与後の濃度時間プロファイルから計算した：Cmax：最大血漿濃度（mg／L）；Cmaxnorm：Cmax÷投与量（kg／L）；Tmax：Cmaxが観測された時点（時間）。パラメータを静脈内と胃内の濃度－時間プロファイル両方から計算した：AUCnorm：t＝0時間から無限（外挿）までの濃度－時間曲線下の面積÷投与量（kg＊時間／L）；AUC（0－tlast）norm：t＝0時間から血漿濃度を測定することができた最後の時点までの濃度－時間曲線下の面積÷投与量（kg＊時間／L）；t1／2：終末相半減期（時間）；F：経口バイオアベイラビリティ：胃内投与後のAUCnorm÷静脈内投与後のAUCnorm（％）。

【０９３９】

【表９】

表8：インビボ薬物動態試験の結果

実施例	CLblood イヌ[L/時間/kg]
3	2.39
31	0.49
135	0.49
146	2.84

【０９４０】

アッセイ8

げっ歯類（例えば、マウス）におけるインビボ薬物動態

動物の収容および取り扱いは、実験動物福祉に関する欧州およびドイツのガイドラインに厳密に準拠して実施した。動物は食物と水を自由に受けた。血漿中の循環化合物の定量化のために、一定の用量（1～100mg／kg）を6～8週齢の雌NMRInu／nuマウスに可溶化形態（1時点あたりn＝3マウス）で経口投与した。

【０９４１】

血液をリチウム－ヘパリンチューブ（Monovetten（登録商標）、Sarstedt）に回収し、3000rpmで15分間遠心分離した。上清（血漿）からの小分割量（例えば、100μL）を取り出し、一定分量の氷冷アセトニトリル（例えば、400μL）の添加により沈殿させ、－20℃で一晩凍結させた。その後、試料を解凍し、3000rpm、4℃で20分間遠心分離した。LCMS／MS検出を伴うAgilent HPLCシステムを用いた分析試験のために、一定分量の上清を採取した。PKパラメータを、PK計算ソフトウェアを用いて非コンパートメント分析によって計算した。

【０９４２】

アッセイ9

免疫沈降および免疫ブロットを用いたPDE3Aモジュレーター誘導PDE3Aタンパク質相互作用の検証

HeLa細胞を、V5タグ化SLFN12またはV5タグ化GFPを発現するORF過剰発現構築物でトランスフェクトした。ORF発現構築物を、TRC（クローンID：TRCN0000468231、TRCN0000476272、ccsbBroad304_99997）から得た。トランスフェクションの72時間後、細胞を10μM DNMDPまたはトレキンシンで4時間処理し、引き続いてModRipa溶解緩衝液を用いて溶解し、PDE3Aを免疫沈降させた。各条件について、全タンパク質溶解物2mgを抗PDE3A抗体1μgと4℃で一晩インキュベートし、その後、プロテインA－およびプロテインG－Dynabeadsそれぞれ7．5μl（Life Technologies 10001Dおよび10003D）を添加し、さらに1時間インキュベートした。ビーズを洗浄し、結合したタンパク質をLDS PAGEゲルローディング緩衝液30μlで溶出させた。4～12%トリス－グリシンPAGEゲル上でインプット（全タンパク質溶解物約60μg）およびIP生成物を分離し、抗V5抗体（Life Technologies R96205、1：5000）、Bethyl抗PDE3A抗体（1：1000）およびLiCOR Biosciences製の二次抗体（カタログ番号926－32210および926068021、それぞれ1：10000）で免疫ブロットした。ブロットを洗浄し、LiCOR Odyssey赤外線撮像装置を用いて画像化した。

【０９４３】

他の実施形態

上記の説明から、種々の使用および条件に採用するために、本明細書に記載される本発明に対して変更および修正を行うことができることは明らかであろう。このような実施形態もまた、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【０９４４】

本明細書における変数の任意の定義における要素のリストの列挙は、任意の単一の要素または列挙される要素の組み合わせ（もしくは部分的組み合わせ）としてのその変数の定義を含む。本明細書における実施形態の列挙は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせで含む。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
B01J 31/24 (2006.01)		B01J	31/24	Z
C07D 413/10 (2006.01)		C07D	413/10	CSP
C07D 413/12 (2006.01)		C07D	413/12	
C07D 417/10 (2006.01)		C07D	417/10	
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	108A
C07D 491/107 (2006.01)		C07D	491/107	
C07D 495/10 (2006.01)		C07D	495/10	
C07B 61/00 (2006.01)		C07B	61/00	300

２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５
(73)特許権者 399052796
デイナ ファーバー キャンサー インスティチュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン，ブルックライン アベニュー ４５０
(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉
(74)代理人 100133400
弁理士 阿部 達彦
(72)発明者 マヌエル・エラーマン
ドイツ・１０１１５・ベルリン・リーニェンシュトラーセ・１０３
(72)発明者 シュテファン・ニコラウス・グラドル
ドイツ・１３１５６・ベルリン・ルドルフ－ディツェン－ヴェーク・１８／２０
(72)発明者 シャルロッテ・クリスティーネ・コーピッツ
ドイツ・１４６１２・ファルケンゼー・リングシュトラーセ・３３
(72)発明者 マルティン・ランゲ
ドイツ・１３５０３・ベルリン・ライアーアレー・７７アー
(72)発明者 アドリアン・テルシュテーゲン
ドイツ・４２１１１・ヴッパータール・リューベツァールヴェーク・８
(72)発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ・１０９６７・ベルリン・ヤーンシュトラーセ・１３
(72)発明者 クリスタ・ヘーゲレ－ハルトゥング
ドイツ・４５４７０・ミュールハイム・アン・デア・ルール・レオンハルト－シュティンネス－シュトラーセ・６６
(72)発明者 デトレフ・ズュルツレ
ドイツ・１３４６５・ベルリン・オターンヴェーク・１５
(72)発明者 ティモシー・エー・ルイス
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５・ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ハイディ・グルーリック
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５・ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド内
(72)発明者 シャオユン・ウ
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５・ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド内
(72)発明者 マシュー・メイヤーソン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２２１５・ボストン・ブルックライン・アヴェニュー・４５０・デイナ－ファーバー・キャンサー・インスティチュート・インコーポレイテッド内

(72)発明者　アレックス・バーギン
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５・ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド内

合議体
審判長　井上 典之
審判官　冨永 保
審判官　松元 麻紀子

(56)参考文献　特開平５－１４８２５０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）