

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年6月7日(2012.6.7)

【公表番号】特表2008-534486(P2008-534486A)

【公表日】平成20年8月28日(2008.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2008-034

【出願番号】特願2008-502490(P2008-502490)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
C 07 D 473/18	(2006.01)
C 07 D 519/00	(2006.01)
A 61 K 31/522	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 P 25/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 1/14	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 17/02	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 19/06	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 37/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 1 7 Z
C 07 D 473/18	C S P
C 07 D 519/00	3 0 1
C 07 D 519/00	3 1 1
A 61 K 31/522	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/519	
A 61 P 25/02	1 0 1
A 61 P 29/00	
A 61 P 25/24	
A 61 P 1/14	
A 61 P 19/02	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 25/02	
A 61 P 17/02	
A 61 P 17/04	
A 61 P 25/00	

A 6 1 P 19/06  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 13/10  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 27/16  
A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 37/04  
A 6 1 P 43/00 1 1 1

## 【誤訛訂正書】

【提出日】平成24年4月10日(2012.4.10)

## 【誤訛訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

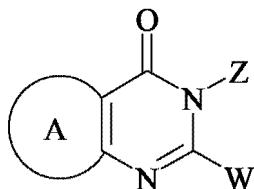
## 【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iの化合物

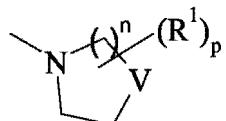
## 【化1】



(I)

[式中、Wは

## 【化2】



であり、

Aは、2個のN原子を含む五員芳香族複素環であり；

Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、フェニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルおよびジ(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから独立して選択される1、2または3個の基により場合により置換されており；

R<sup>1</sup>は、X-Y-R<sup>4</sup>であり；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は各々独立して、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって飽和の4～7員環を形成でき；

nは0、1、2または3であり；

nが0または1の場合、VはCH<sub>2</sub>であり；nが2または3の場合、VはCH<sub>2</sub>、OまたはNR<sup>5</sup>であり；

VがCの場合、Vおよび隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環(O、NおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は1個以下存在する。)または六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)に場合により縮合され、該環は1個以上のR<sup>1</sup>基によって場合により置換されており；

R<sup>5</sup>は水素であり、または隣接するN-C環結合と一緒にになって縮合五員芳香族複素環(1、2、3または4個の窒素原子を含み、場合により1個以上のR<sup>1</sup>基によって置換されている。)を形成しており、

Xは結合、OまたはNR<sup>6</sup>であり；

Yは(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>a</sub>であり；

R<sup>4</sup>は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C<sub>1～6</sub>アルキル、ハロC<sub>1～6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1～6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキルC<sub>1～6</sub>アルキル、ホルミル、C<sub>1～6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、S(O)<sub>r</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>または環{ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環(O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても1個である。)、六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)または六員飽和環(OおよびNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む。)であり；該環は、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、ニトロ、シアノ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1～6</sub>アルキル、ハロC<sub>1～6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1～6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1～6</sub>アルコキシおよびNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>から独立して選択される1個以上の基によって、場合により置換されている。}であり；

R<sup>6</sup>は水素またはC<sub>1～6</sub>アルキルであり；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲンまたはC<sub>1～4</sub>アルキルであり；

Zは、非置換の、またはシアノ、ハロゲン、C<sub>1～4</sub>アルキル、ハロC<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1～4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1～6</sub>アルキルアミノおよびジ(C<sub>1～4</sub>アルキル)アミノから選択される1個または2個の置換基によって置換されている、フェニル環、五員芳香族複素環(O、NまたはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、OまたはSのヘテロ原子は多くても1個である。)または六員芳香族複素環(1、2または3個のN原子を含む。)であり；

aは0、1、2、3または4であり；

pは0、1、2または3であり；

rは1または2であり；

但し、pが0である場合、R<sup>5</sup>はHではなく；pが1または2であり、R<sup>5</sup>がHの場合、少なくとも1個のR<sup>1</sup>基はハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1～6</sub>アルキル以外である。

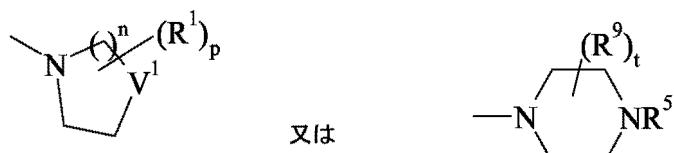
]

またはこれの医薬として許容し得る塩またはN-オキサイド。

## 【請求項2】

Wが、

## 【化3】



[式中、R<sup>1</sup>は上記の定義通りであり；

pは0、1、2または3であり；

$n$  は 0、1、2 または 3 であり；

$n$  が 0 または 1 の場合、 $V^1$  は  $CH_2$  であり；

$n$  が 2 または 3 の場合、 $V^1$  は  $CH_2$  または 0 であり；

$V^1$  が  $C$  の場合、 $V^1$  および隣接する炭素環原子により形成される結合は、フェニル環、五員芳香族複素環（O、N および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。）または六員芳香族複素環（1、2 または 3 個の N 原子を含む。）に場合により縮合されており、該環は 1 個以上の  $R^1$  基により場合により置換されており；

$R^5$  は水素でありまたは隣接する N - C 環結合と一緒にになって、縮合五員芳香族複素環（1、2、3 または 4 個の窒素原子を含み、1 個以上の  $R^1$  基によって場合により置換されている。）を形成しており；

$R^5$  が水素の場合、 $t$  は 1、2 または 3 であり；

$R^5$  が隣接する N - C 環結合と一緒にになって縮合環を形成する場合、 $t$  は 0、1、2 または 3 であり；ならびに

個々の  $R^9$  は独立してシアノ、ハロ  $C_{1~6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1~6}$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_{1~6}$  アルコキシ、 $C_{3~7}$  シクロアルキル、 $C_{3~7}$  シクロアルキル  $C_{1~6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1~6}$  アルキルカルボニル、カルボキシ、 $NR^2R^3$ 、 $CONR^2R^3$ 、 $S(O)_rNR^2R^3$  または環（ここで該環は、フェニル、ナフチル、五員芳香族複素環（O、N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の、O または S は多くても 1 個であるヘテロ原子を含む。）、六員芳香族複素環（1、2 または 3 個の N 原子を含む。）もしくは六員飽和環（O および N から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む。）であり、該環は、ハロゲン、 $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{2~6}$  アルケニル、 $C_{2~6}$  アルキニル、ニトロ、シアノ、 $C_{3~7}$  シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1~6}$  アルキル、ハロ  $C_{1~6}$  アルコキシ、 $NR^2R^3$  から独立して選択される、1 個以上の基によって場合により置換されている。）である。】である、請求項 1 に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

#### 【請求項 3】

$V$  または  $V^1$  が  $C$  であり、隣接する炭素環原子に対して  $V$  または  $V^1$  によって形成される結合が、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェンまたはチアゾールから選択される環へと縮合され、該環は、ハロゲンまたはハロ  $C_{1~6}$  アルキルによって場合により置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

#### 【請求項 4】

$X$  が、結合であり；

$Y$  が、結合または  $CH_2$  であり；

$R^4$  または  $R^9$  が各々独立して、ハロゲン、 $C_{1~6}$  アルキル、ハロ  $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{1~6}$  アルコキシ、または場合により  $C_{1~6}$  アルキルによって置換されているフェニルもしくは五員芳香族複素環（O、N または S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含むが、O または S 原子は 1 個以下存在する。）であり；

$Z$  が、非置換、またはシアノ、ハロゲン、 $C_{1~4}$  アルキル、ハロ  $C_{1~4}$  アルキル、 $C_{1~4}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1~4}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1~6}$  アルキルアミノおよびジ（ $C_{1~4}$  アルキル）アミノから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基によって置換されている、フェニルまたはピリジニルである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

#### 【請求項 5】

$V$  または  $V^1$  が  $CH_2$  または 0 であり、 $n$  が 2 または 3 である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

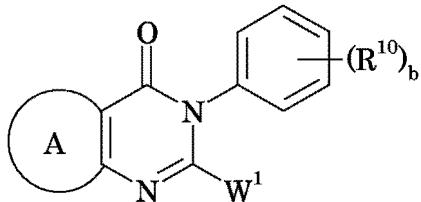
#### 【請求項 6】

nが0、1または2である、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物、またはこれらの医薬として許容し得る塩またはN-オキサイド。

## 【請求項7】

## 式IAの化合物

## 【化4】



(IA)

[式中、

bは0、1、2、または3であり；

Aは非置換の、またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、フェニルおよびジメチルアミノエチルから独立して選択される1個若しくは2個の基によって置換されている、イミダゾールであり；

R¹⁰は、ハロゲンまたはシアノであり；W¹は

## 【化5】



であり、

R¹は、X-Y-R⁴であり、ここで、

Xは結合であり、

Yは結合またはCH₂であり、

R⁴は各々独立して、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、または場合により非置換の若しくはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルによって置換されている、フェニル若しくは五員芳香族複素環(O、NまたはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含むが、OまたはS原子は1個以下存在する。)であり；pは0、1または2であり；nは0、1または2であり；n¹は2または3であり；nが0または1の場合、V²はCH₂であり；nが2の場合、V²はCH₂、またはOであり；

V³はCまたはNであり；

V³がCの場合、Bは非置換の、またはハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシから選択される1個、2個または3個の基により置換されている、フェニル、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、またはチアゾールであり；

V<sup>3</sup> が N の場合、 B は非置換の、またはハロゲン、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、および C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシから選択される 1 個、2 個または 3 個の基により置換されているイミダゾール環である。】

またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

**【請求項 8】**

A が、非置換の、またはメチルおよびエチルにから選択される 1 個の基によって置換されている、イミダゾールであり；

R<sup>4</sup> が、各々独立して、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フェニル、または場合によりメチルおよびエチルから選択される基によって置換されているオキサジアゾール若しくはチアゾールである、

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

**【請求項 9】**

W または W<sup>1</sup> が、ピペリジン - 1 - イル、2 - メチルピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピペリジン - 1 - イル、3 - メチルピペリジン - 1 - イル、3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - メトキシピペリジン - 1 - イル、3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル、3 - フェニル - 1 - ピペリジニル、3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、3 - トリフルオロメチルピロリジン - 1 - イル、3 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチジン - 6 ( 5 H ) - イル、アゼチジン - 1 - イル、2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 8 - ジヒドロビリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - イル、2 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル、2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 7 ( 6 H ) - イル、3 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - イル、3 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル、3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル、6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - イル、3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル、7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イルおよび 2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - イルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはこれの医薬として許容し得る塩または N - オキサイド。

**【請求項 10】**

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは N - オキサイドと、医薬として許容し得る担体とを含む医薬組成物。

**【請求項 11】**

治療による人体または動物体の処置方法に使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは N - オキサイド。

**【請求項 12】**

疼痛および / または炎症、うつ病または胃食道反射障害の予防および治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはこれの医薬として許容し得る塩もしくは N - オキサイドの使用。

**【請求項 13】**

前記疾患または状態が、関節リウマチ；変形性関節炎；術後痛；筋骨格系疼痛；外傷後の筋骨格系疼痛；脊椎痛；筋膜疼痛症候群；頭痛；片頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；群発性頭痛；側頭骨頸関節痛；上顎洞痛；耳痛；会陰切開痛；やけど；一次痛覚過敏を伴うやけど；心臓痛；筋肉痛；眼痛；口腔顔面痛；歯痛；腹痛；婦人科系の疼痛；月経困難症に伴う疼痛；膀胱炎に伴う疼痛；陣痛；慢性の骨盤痛；慢性前立腺炎；子宮内膜症；末梢神経疾患に伴う疼痛；神経および根の疼痛；神経絞扼および腕神経叢裂離に伴う疼痛；

切断術に伴う疼痛；末梢性神経障害に伴う疼痛；疼痛性チック；非定型顔面痛；神経根損傷に伴う疼痛；くも膜炎に伴う疼痛；搔痒症；血液透析による痒み；接触性皮膚炎；そう痒状態；カブサイシン、催涙ガス、唐辛子または唐辛子スプレーに対する粘膜の露出による疼痛；刺激物に対する粘膜の露出による疼痛；気管支収縮および炎症に伴う疼痛；糖尿病性神経障害、薬物療法により誘導された神経障害；帯状疱疹後神経痛；神経因性疼痛状態；無痛の神経障害；複合性局所疼痛症候群；癌疼痛；上皮性悪性腫瘍に伴う疼痛；中枢神経系疼痛；脊髄または脳幹の損傷による疼痛；腰痛；坐骨神経痛および硬直性脊椎炎；痛風；瘢痕の疼痛；過敏性腸症候群；炎症性大腸炎；膀胱排尿筋反射過敏および膀胱過敏症；尿失禁；呼吸器系疾患；咳；慢性閉塞性灰疾患（COPD）；慢性気管支炎；囊胞性線維症；喘息；季節性および通年性鼻炎；アレルギー性鼻炎；非アレルギー性鼻炎；鼻炎；自己免疫疾患；免疫不全疾患および顔面紅潮である、請求項1\_2に記載の使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 9】

【表1】

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
3	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-ヒドリジン-1-イル-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	330. 332	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.76 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.37 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.78 (3 H, s), 3.14-3.11 (4 H, m), 1.80-1.76 (4 H, m).
4	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-モルホリン-4-イル-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	346. 348	(400 MHz, DMSO) δ 7.92 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.45 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.69 (3 H, s), 3.33-3.31 (4 H, m), 3.00-2.98 (4 H, m).
5	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ヒドリジン-1-イル]-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	412. 414	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.86 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.40 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 3.77 (3 H, s), 3.65-3.62 (2 H, m), 2.78-2.72 (2 H, m), 2.30-2.20 (1 H, m), 1.69-1.67 (2 H, m), 1.23-1.13 (2 H, m).
6	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒドリジン-1-イル]-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	412. 414	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.90 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.9), 7.43 (2 H, br. s), 3.80-3.79 (4 H, m), 3.53-3.49 (1 H, m), 2.79 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.70-2.64 (1 H, m), 2.17-2.09 (1 H, m), 1.92-1.90 (1 H, m), 1.61-1.58 (1 H, m), 1.44-1.36 (1 H, m), 1.21-1.15 (1 H, m).
7	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-(3-メチルヒドリジン-1-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	372. 374	(400 MHz, DMSO) δ 7.96 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.42 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.33-3.28 (2 H, m), 2.66-2.56 (1 H, m), 2.35-2.29 (1 H, m), 1.61-1.55 (1 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 4.2), 1.42-1.36 (1 H, m), 1.18-1.16 (1 H, m), 1.01-0.85 (2 H, m), 0.67 (3 H, d, <i>J</i> 6.7).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
8	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジメチルヒペリジン-1-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	386.388	(500 MHz, DMSO) δ 7.98 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 7.41 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 2.89-2.87 (2 H, m), 2.72 (2 H, s), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.16-1.08 (4 H, m), 0.68 (6 H, s).
9	1-(4-クロロフェニル)-2-(4,4-ジフルオロヒペリジン-1-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	394.396	(400 MHz, DMSO) δ 8.02 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 7.50 (2 H, d, <i>J</i> 8.7), 4.14 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.15-3.13 (4 H, m), 1.78-1.68 (4 H, m), 1.44 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
10	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-(3-メトキシヒペリジン-1-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	388.390	(400 MHz, DMSO) δ 7.96 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.53-7.38 (2 H, br. s), 4.11 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.49-3.43 (1 H, m), 3.28-3.21 (1 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.76-2.68 (2 H, m), 2.50-2.45 (1 H, m), 1.83-1.75 (1 H, m), 1.47-1.41 (4 H, m), 1.19-1.01 (2 H, m).
11	2-(3-ヘンジルヒペリジン-1-イル)-1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	448.450	(500 MHz, DMSO) δ 7.95 (1 H, s), 7.54-7.44 (1 H, m), 7.34-7.20 (6 H, m), 7.01 (2 H, d, <i>J</i> 7.0), 4.07 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.40-3.36 (1 H, m), 3.31-3.25 (1 H, m), 2.66 (1 H, t, <i>J</i> 10.9), 2.37-2.30 (2 H, m), 2.23-2.18 (1 H, m), 1.56-1.53 (1 H, m), 1.46-1.38 (4 H, m), 1.20-1.13 (1 H, m), 1.13-1.06 (1 H, m), 1.00-0.93 (1 H, m).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
12	1-(4-クロロフェニル)-9-イチル-1,9-ジヒドロ-2-(3-フェニル-1-ヒドロ-リジニル)-6H-フリン-6-オン	434.436	(500 MHz, DMSO) δ 7.97 (1 H, s), 7.60 (2 H, br. s), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.8), 7.25 (2 H, t, <i>J</i> 7.4), 7.19 (1 H, t, <i>J</i> 7.4), 7.04 (2 H, d, <i>J</i> 7.5), 4.10 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.53-3.50 (1 H, m), 3.39-3.34 (2 H, m), 2.74 (1 H, t, <i>J</i> 12.1), 2.64 (1 H, t, <i>J</i> 11.9), 2.25-2.16 (1 H, m), 1.75-1.69 (1 H, m), 1.60-1.50 (2 H, m), 1.41 (3 H, t, <i>J</i> 7.2).
13	3-(4-クロロフェニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒドロリジン-1-イル]ヒドロ[3,2-d]ヒドロミジン-4(3H)-オン	409.411	(400 MHz, DMSO) δ 8.63 (1 H, dd, <i>J</i> 1.5, 4.3), 7.93 (1 H, dd, <i>J</i> 1.5, 8.2), 7.74 (1 H, dd, <i>J</i> 4.3, 8.2), 7.62-7.56 (4 H, m), 3.75-3.69 (1 H, m), 3.35-3.45 (1 H, m), 2.75-2.57 (2 H, m), 2.18-2.08 (1 H, m), 1.84-1.77 (1 H, m), 1.49-1.44 (1 H, m), 1.36-1.26 (1 H, m), 1.05-0.97 (1 H, m).
14	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジフルオロヒドロリジン-1-イル)-9-イチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	394.396	(400 MHz, DMSO) δ 8.01 (1 H, s), 7.58-7.56 (2 H, m), 7.44-7.40 (2 H, m), 4.13 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.41-3.35 (3 H, m), 2.98-2.95 (2 H, m), 1.92-1.82 (2 H, m), 1.43 (3 H, t, <i>J</i> 7.3 Hz), 1.22-1.12 (2 H, m).
15	1-(4-クロロフェニル)-9-イチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒドロリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	412.414	(400 MHz, DMSO) δ 7.89 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.2), 7.46-7.43 (2 H, m), 4.08 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.45-3.38 (1 H, m), 3.15-2.93 (4 H, m), 2.01-1.97 (1 H, m), 1.84-1.74 (1 H, m), 1.41 (3 H, t, <i>J</i> 7.3 Hz).

実施例	名 称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
16	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒドリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	426, 428	(400 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 7.6), 7.46 (2 H, br. s), 4.15-4.07 (2 H, m), 3.67-3.61 (1 H, m), 2.71-2.62 (1 H, m), 2.62-2.54 (1 H, m), 2.11-2.05 (1 H, m), 1.82-1.76 (1 H, m), 1.49-1.41 (4 H, m), 1.34-1.24 (1 H, m), 1.09-0.97 (1 H, m).
17	3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒドリジン-1-イル]-チエノ[3,2-d]ヒドリミジン-4(3H)-オン	429, 431	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.46 (2 H, dd, <i>J</i> 8.2, 1.1), 7.39 (1 H, d, <i>J</i> 1.1), 7.28 (2 H, d, <i>J</i> 8.2), 3.78 (1 H, m), 3.39 (1 H, br. d, <i>J</i> 12.4), 2.78 (1 H, dd, <i>J</i> 12.7, 11.0), 2.61 (1 H, m), 2.35 (3 H, d, <i>J</i> 1.0), 2.12 (1 H, m), 1.91 (1 H, m), 1.56 (1 H, m), 1.35 (1 H, m), 1.17 (1 H, m).
18	3-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]チエノ[3,2-d]ヒドリミジン-4(3H)-オン	479, 481	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, <i>J</i> 8.1), 7.42 (1 H, s), 7.33 (2 H, d, <i>J</i> 8.1), 4.49 (2 H, s), 3.40 (2 H, t, <i>J</i> 5.0), 2.61 (2 H, m), 2.37 (3 H, s).
19	2-アセチジン-1-イル-1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	330, 332	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.54 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.25 (2 H, d, <i>J</i> 8.3), 4.09 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.61 (4 H, t, <i>J</i> 7.6), 2.09-2.03 (2 H, m), 1.50 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
20	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-5,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ヒドリミジン-7(6H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	462, 464	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.49 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.32 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 4.59 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.34 (2 H, t, <i>J</i> 5.6), 2.40 (2 H, t, <i>J</i> 5.3).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
21	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾリド[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	481, 483	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (1 H, s), 7.49-7.47 (2 H, m), 7.34-7.32 (2 H, m), 4.45 (2 H, s), 4.15 (2 H, q, J 7.3), 3.42 (2 H, t, J 5.5), 2.48 (2 H, s), 1.53 (3 H, t, J 7.3).
22	4-[9-メチル-6-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-フリン-1-イル]ペニソニトリル	403	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 (2 H, d, J 8.7), 7.63 (1 H, s), 7.48 (2 H, d, J 8.1), 3.76 (3 H, s), 3.71 (1 H, m), 3.30 (1 H, m), 2.80 (1 H, m), 2.63-2.57 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 1.92 (1 H, m), 1.58 (1 H, m), 1.38 (1 H, m), 1.08 (1 H, m).
23	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	461, 463	(400 MHz, DMSO) δ 7.93 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J 7.9), 7.67 (1 H, d, J 8.0), 7.56 (2 H, d, J 8.8), 7.51 (2 H, d, J 6.7), 4.44 (2 H, s), 3.72 (3 H, s), 3.34-3.28 (2 H, m), 2.32-2.28 (2 H, m).
24	1-(3,4-ジフルオロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	414	(500 MHz, DMSO) δ 7.94 (1 H, s), 7.78-7.65 (1 H, m), 7.60-7.54 (1 H, m), 7.50-7.28 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.67-3.64 (1 H, m), 3.38-3.30 (1 H, m), 2.78-2.68 (1 H, m), 2.61 (1 H, t, J 11.9), 2.23-2.07 (1 H, m), 1.83-1.77 (1 H, m), 1.55-1.45 (1 H, m), 1.34-1.27 (1 H, m), 1.09-0.97 (1 H, m).
25	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	461, 463	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.67 (1 H, s), 7.63 (2 H, s), 7.46 (2 H, d, J 8.6), 7.31 (2 H, d, J 8.5), 4.46 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.41 (2 H, t, J 5.8), 2.60 (2 H, t, J 5.7).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
26	6-(4-フルオロフェニル)-5-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル][1,3]チアゾリド[5,4-d]ピリミジン-7(6H)-オン	448	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.40-7.38 (2 H, m), 7.21 (2 H, m), 4.50 (2 H, s), 3.48 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.61 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).
27	1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)ヒペリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	396	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (1 H, s), 7.29 (2 H, m), 7.18 (2 H, t, <i>J</i> 8.6), 3.75 (3 H, s), 3.40 (1 H, d, <i>J</i> 13.4), 2.75 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.64-2.56 (1 H, m), 2.09-2.01 (1 H, m), 1.91 (1 H, d, <i>J</i> 13.5), 1.57 (2 H, d, <i>J</i> 13.4), 1.42-1.32 (1 H, m), 1.17-1.09 (1 H, m).
28	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	475	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.45 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 7.31 (2 H, d, <i>J</i> 8.5), 4.44 (2 H, s), 4.16 (2 H, q, <i>J</i> 7.3), 3.41 (2 H, t, <i>J</i> 5.7), 2.61 (2 H, t, <i>J</i> 5.2), 1.53 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
29	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ヒペリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	439, 441	(500 MHz, DMSO) δ 8.35 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 7.58-7.54 (2 H, m), 7.50-7.46 (2 H, m), 4.12 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.64-3.60 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 2.91 (1 H, t, <i>J</i> 11.8), 2.73-2.63 (2 H, m), 1.89-1.84 (1 H, m), 1.56-1.50 (2 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.20-1.12 (2 H, m).

実施例	名 称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
30	1-(4-クロロフェニル)-9-エチル-2-[3-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ヒドリジン-1-イル]-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	454, 456	(500 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.60-7.17 (4 H, m), 4.12 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.63-3.59 (1 H, m), 3.32-3.28 (1 H, m), 3.12-3.06 (2 H, m), 2.86-2.82 (1 H, m), 2.69 (2 H, q, <i>J</i> 7.5), 1.94-1.89 (1 H, m), 1.78-1.72 (1 H, m), 1.42 (3 H, t, <i>J</i> 7.2), 1.28-1.22 (1 H, m), 1.20 (3 H, t, <i>J</i> 6.9), 1.15-1.08 (1 H, m).
31	1-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	406, 408	(500 MHz, DMSO) δ 7.99 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.14-7.10 (3 H, m), 7.04-7.00 (1 H, m), 4.33 (2 H, s), 4.15 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.22 (2 H, t, <i>J</i> 5.6), 2.24 (2 H, t, <i>J</i> 5.3), 1.45 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
32	1-(4-クロロフェニル)-2-(6,7-ジヒドロ-2H-1,2-ビリジン-5(4H)-イル)-9-エチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	412, 414	(400 MHz, DMSO) δ 7.98 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.48 (2 H, d, <i>J</i> 8.6), 7.28 (1 H, d, <i>J</i> 5.0), 6.84 (1 H, d, <i>J</i> 5.1), 4.22 (2 H, s), 4.14 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.34-3.28 (2 H, m), 2.25-2.18 (2 H, m), 1.44 (3 H, t, <i>J</i> 7.2).
33	1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-2-(3-フニルヒドリジン-1-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	406, 408	(400 MHz, DMSO) δ 7.80 (1 H, s), 7.57-7.50 (3 H, m), 7.35-7.16 (6 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.60-3.57 (1 H, m), 3.26-3.22 (1 H, m), 3.14-3.10 (1 H, m), 3.06-3.00 (1 H, m), 2.95-2.92 (1 H, m), 2.09-2.08 (1 H, m), 1.84-1.74 (1 H, m).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
34	1-(4-クロロフェニル)-9-イチル-2-(3-フェニルヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	420, 422	(360 MHz, DMSO) δ 7.86 (1 H, s), 7.58-7.50 (3 H, m), 7.35-7.15 (6 H, m), 4.06 (2 H, q, <i>J</i> 7.2), 3.59 (1 H, dd, <i>J</i> 7.1, 10.0), 3.30-3.20 (1 H, m), 3.17-3.09 (1 H, m), 3.01 (1 H, t, <i>J</i> 9.6), 2.97-2.89 (1 H, m), 2.14-2.06 (1 H, m), 1.84-1.72 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, <i>J</i> 7.3).
35	1-(4-クロロフェニル)-2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	410, 412	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.46-7.44 (2 H, m), 7.32-7.28 (2 H, m), 6.99 (1 H, dd, <i>J</i> 5.7, 8.4), 6.87-6.83 (1 H, m), 6.78 (1 H, dd, <i>J</i> 2.5, 9.3), 4.37 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.31 (2 H, t, <i>J</i> 5.6).
36	2-(7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(4-クロロフェニル)-9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	426, 428	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.46-7.44 (2 H, m), 7.31-7.29 (2 H, m), 7.12 (1 H, dd, <i>J</i> 2.0, 8.2), 7.07 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, <i>J</i> 8.2), 4.35 (2 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.32 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).
37	2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-フリン-6-オン	394	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.61 (1 H, s), 7.36-7.32 (2 H, m), 7.19-7.15 (2 H, m), 6.98 (1 H, dd, <i>J</i> 5.7, 8.4), 6.87-6.83 (1 H, m), 6.78 (1 H, dd, <i>J</i> 2.4, 9.2), 4.37 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.29 (2 H, t, <i>J</i> 5.6).

実施例	名称	M/z ES <sup>+</sup> [M+H <sup>+</sup> ]	<sup>1</sup> H NMR
38	2-(7-クロ-3,4-ジヒドロイキノリン-2(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-1,9-ジヒドロ-6H-ブリン-6-オン	410, 412	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.62 (1 H, s), 7.35-7.31 (2 H, m), 7.16 (2 H, dd, <i>J</i> 8.4, 8.4), 7.11 (1 H, dd, <i>J</i> 2.1, 8.2), 7.08 (1 H, s), 6.95 (1 H, d, <i>J</i> 8.2), 4.36 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, <i>J</i> 5.8), 2.30 (2 H, t, <i>J</i> 5.7).