

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年7月3日 (03.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/078674 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 213/80* (2006.01)    *A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01)    *A61K 31/4402* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)    *A61K 31/4406* (2006.01)  
*A61K 31/421* (2006.01)    *A61K 31/4409* (2006.01)  
*A61K 31/425* (2006.01)    *A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/426* (2006.01)    *A61K 31/455* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)    *A61K 31/47* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)    *A61K 31/472* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)    *A61K 31/4965* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)    *A61K 31/50* (2006.01)

[続葉有]

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/074638  
(22) 国際出願日: 2007年12月21日 (21.12.2007)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2006-348222    2006年12月25日 (25.12.2006) JP  
特願2007-057427    2007年3月7日 (07.03.2007) JP

- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP). 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 Tokyo (JP).  
(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 保路 (FUKUDA, Yasumichi) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下

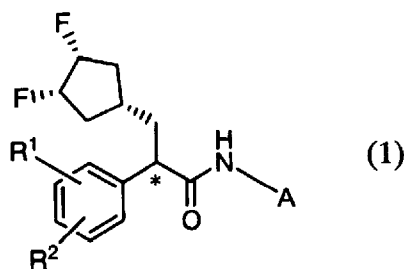
都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 朝比奈 由和 (ASAHINA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 中村 綾子 (NAKAMURA, Ayako) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 藤田 健二 (FUJITA, Kenji) [JP/JP]; 〒2220001 神奈川県横浜市港北区樽町1-30-25 Kanagawa (JP). 井出 智広 (IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 小林 文義 (KOBAYASHI, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 小林 慎治 (KOBAYASHI, Shinji) [JP/JP]; 〒1910065 東京都東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 小松 完爾 (KOMATSU, Kanji) [JP/JP]; 〒1910065 東京都東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 山本 真則 (YAMAMOTO, Masanori) [JP/JP]; 〒1910065 東京都東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1050005 東京都千代田区丸の内2丁目2番3号丸の内仲通りビル721 Tokyo (JP).  
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,

[続葉有]

(54) Title: GLUCOKINASE-ACTIVATING SUBSTANCE

(54) 発明の名称: グルコキナーゼ活性化物質



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein a carbon atom having an asterisk has an R-configuration; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group, a hydroxy group, a hydroxyamino group, a nitro group, a cyano group, a sulfamoyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfanyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfinyl group or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl group; and A represents a heteroaryl group which may have a substituent.

(57) 要約: 【解決手段】 式(1) (式中、\*を付した炭素原子の立体配置がR配置であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水

酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルファニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルフィニル基又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基を示し、Aは置換基を有してもよいヘテロアリアル基を示す。)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

WO 2008/078674 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61K 31/505 (2006.01)	C07D 241/44 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 261/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 263/48 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 275/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)	C07D 277/46 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)	C07D 277/82 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)	C07D 285/08 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)	C07D 498/04 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01)	

添付公開書類:

- 国際調査報告書

## 明 細 書

### グルコキナーゼ活性化物質

### 技術分野

[0001] 本発明は、グルコキナーゼ(以下、GKと略すことがある)の活性化物質に関する。また、本発明はGKの活性化物質を有効成分とする糖尿病、肥満などの治療又は予防のための医薬組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 厚生労働省平成14年の患者調査では、日本の糖尿病の総患者数は228万人であり、同年行われた糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性が否定できない人」を合わせると1620万人と増加しており問題となっている。

[0003] 国内市場は、日本人はインスリン分泌能が弱いという遺伝的要因があり、インスリン分泌不全が中心となっている。しかし、食生活の欧米化から近年インスリン抵抗性の患者数が徐々に増加してきている。このためインスリン分泌不全とインスリン抵抗性のどちらに対しても有効性が期待できる薬剤が望ましい。

[0004] グルコースのリン酸化を触媒するグルコキナーゼ(GK)は、体内グルコースセンサーとして機能しており、高グルコース時にインスリンの分泌や肝臓におけるグルコース利用を亢進させる。糖尿病患者は体内グルコース濃度の恒常性が正常に保たれていない状態であることから、GKを活性化させることにより、膵臓ではグルコース濃度依存性のインスリン分泌を促進させ、肝臓においてはグルコース利用の亢進やグルコース放出の抑制をおこし(dual action)、血糖を低下させる(非特許文献1~3)。それ故、糖尿病治療薬としてインスリン分泌不全(膵臓作用)とインスリン抵抗性(肝臓作用)両方に効果を示すGK活性化物質を提供するのが望ましい。

[0005] このようなGK活性化物質として、アリーールシクロアルキルプロピオンアミド類(特許文献1)、2, 3-ジ置換トランスオレフィン系N-芳香族複素環-又はウレイドプロピオンアミド類(特許文献2)、アルキニルフェニルヘテロ芳香環アミド(特許文献3)、ヒダントイン類(特許文献4)、置換フェニルアセトアミド類(特許文献5)、パラールキル、アリル、シクロヘテロアルキル又はヘテロアリーール(カルボニル又はスルホニル)ア

ミン置換フェニルアミド類(特許文献6)、アルファアシル及びアルファヘテロ原子置換ベンゼンアセトアミド類(特許文献7)、テトラゾリルフェニルアセトアミド類(特許文献8)、縮環ヘテロ芳香族類(特許文献9)、ヘテロ環若しくは炭素員の1個が置換されたシクロアルカンを有するフェニルアセトアミド類(特許文献10)など様々なアミド化合物が知られている(特許文献11~19)。しかし、2個のフッ素原子がシクロペンチル基の異なる炭素原子に置換したGK活性化物質については開示がない。

特許文献1 WO2000/058293号パンフレット

特許文献2 WO2001/044216号パンフレット

特許文献3 WO2001/083465号パンフレット

特許文献4 WO2001/083478号パンフレット

特許文献5 WO2001/085706号パンフレット

特許文献6 WO2001/085707号パンフレット

特許文献7 WO2002/008209号パンフレット

特許文献8 WO2002/014312号パンフレット

特許文献9 WO2002/046173号パンフレット

特許文献10 WO2003/095438号パンフレット

特許文献11 WO2004/052869号パンフレット

特許文献12 WO2004/072031号パンフレット

特許文献13 WO2004/072066号パンフレット

特許文献14 WO2005/103021号パンフレット

特許文献15 WO2006/016174号パンフレット

特許文献16 WO2006/016178号パンフレット

特許文献17 WO2006/016194号パンフレット

特許文献18 WO2006/059163号パンフレット

特許文献19 米国特許第6911545号明細書

非特許文献1 Diabetes 45, 223-241 (1996)

非特許文献2 Diabetes 41, 792-806 (1992)

非特許文献3 FASEB J. 10, 1213-1218 (1996)

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、優れたGK活性化作用又は血糖降下作用を有する化合物を提供し、糖尿病、肥満などの治療又は予防に役立てることを目的とする。

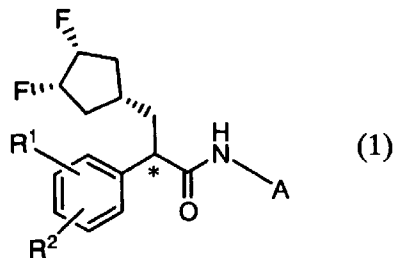
## 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、プロピオン酸アミド化合物の3位に3, 4-ジフルオロシクロペンチル基を有するものの中で、ある特定の立体構造を持つ化合物が優れたGK活性化作用、血糖降下作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は、

1) 一般式(1)

[0009] [化1]



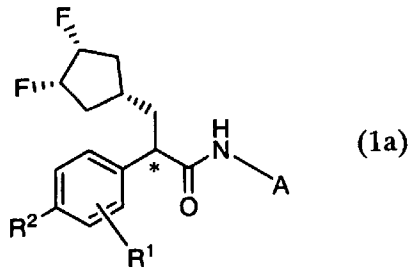
[0010] (式中、\*を付した炭素原子の立体配置はR配置であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルフィニル基又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し、Aは置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0011] 2)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基である1)記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0012] 3)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチルスルホニル基である1)記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0013] 4) 一般式(1a)

[0014] [化2]

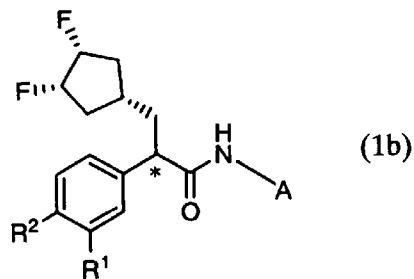


[0015] (式中、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記定義に同じ)

で表される1)～3)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0016] 5) 一般式(1b)

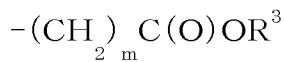
[0017] [化3]



[0018] (式中、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記定義に同じ)

で表される1)～3)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0019] 6) Aが、無置換又はハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、若しくは式



(式中、R<sup>3</sup>は水素原子又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を示し、mは0～2の整数を示す。)

)で表される基でモノ置換されたヘテロアリアル基である1)～5)のいずれかに記載された化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0020] 7) Aが、無置換又はハロゲン原子若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基でモノ置換されたヘテロアリアル基である1)～5)のいずれかに記載された化合物又は薬学的に許容されるその塩、

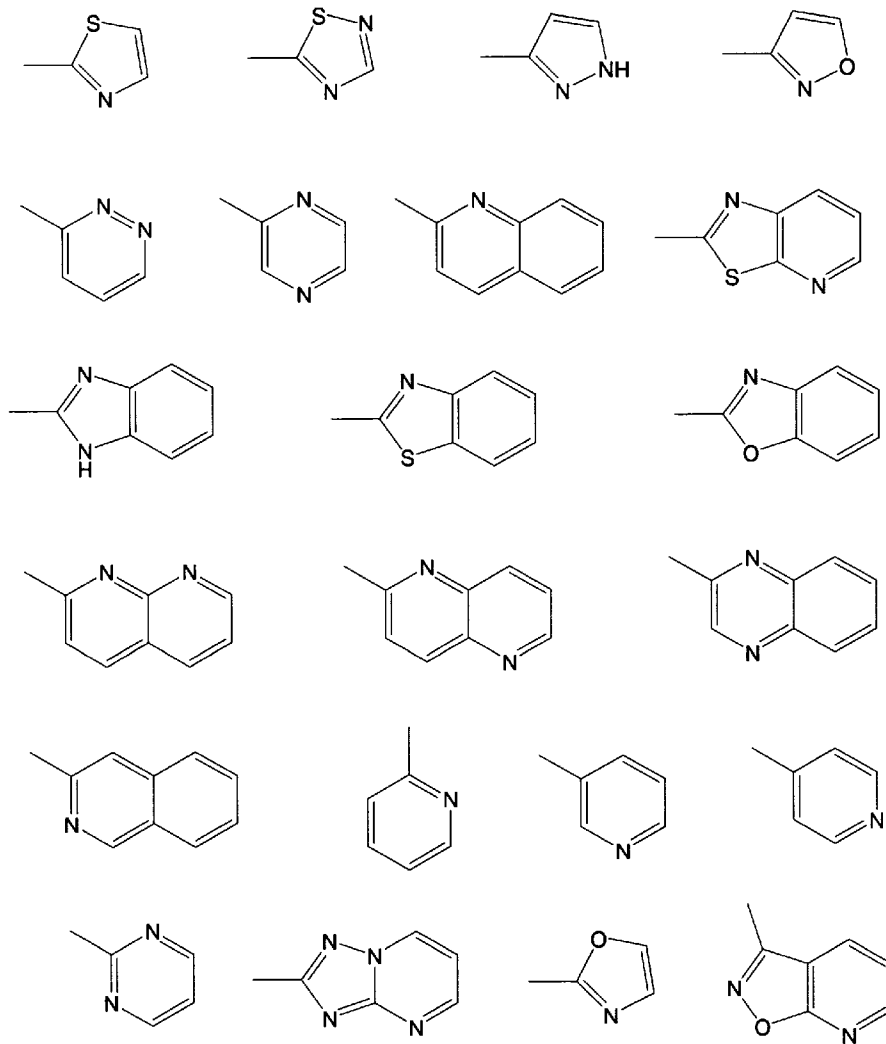
[0021] 8) Aが、無置換又はモノ置換された5員又は6員芳香族複素環であって、該芳香族複素環は硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含み、

そのうち1個のヘテロ原子は結合環原子に隣接する窒素原子である6)又は7)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0022] 9) Aが、無置換又はモノ置換された5員又は6員芳香族複素環を有する縮合複素環であつて、該芳香族複素環は硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含み、そのうち1個のヘテロ原子は結合環原子に隣接する窒素原子である6)又は7)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0023] 10) Aが、無置換又は置換基を有する下記より選ばれる芳香族複素環である6)又は7)に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0024] [化4]

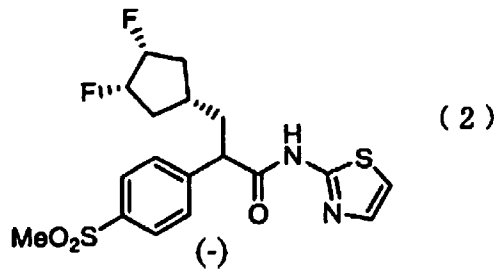


[0025] 11) (R)-3-((1r,3R,4S)-3,4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド、(R)-3-((1

r,3R, 4S)–3, 4–ジフルオロシクロペンチル)–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(5–フルオロチアゾール–2–イル)プロピオン酸アミド、(R)–3–((1r,3R, 4S)–3, 4–ジフルオロシクロペンチル)–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(1–メチルピラゾール–3–イル)プロピオン酸アミド、(R)–3–((1r,3R, 4S)–3, 4–ジフルオロシクロペンチル)–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(ピリド[3, 2–d]チアゾール–2–イル)プロピオン酸アミド若しくは(R)–3–((1r,3R, 4S)–3, 4–ジフルオロシクロペンチル)–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(3–メチルチアジアゾール–5–イル)プロピオン酸アミド又はそれらの薬学的に許容されるその塩、

[0026] 12) 式(2)

[0027] [化5]



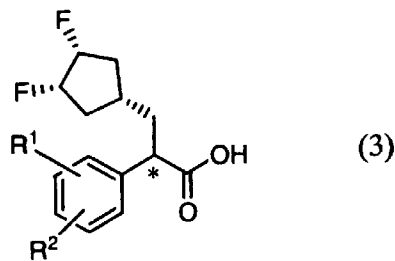
[0028] で表される(–)–3–[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )–3, 4–ジフルオロシクロペンチル]–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(チアゾール–2–イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩、

[0029] 13) (–)–3–[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )–3, 4–ジフルオロシクロペンチル]–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(5–フルオロチアゾール–2–イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩、

[0030] 14) (–)–3–[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )–3, 4–ジフルオロシクロペンチル]–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(1–メチルピラゾール–3–イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩、

[0031] 15) (–)–3–[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )–3, 4–ジフルオロシクロペンチル]–2–(4–(メチルスルホニル)フェニル)–N–(ピリド[3, 2–d]チアゾール–2–イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩、

- [0032] 16) (一)−3−[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )−3, 4−ジフルオロシクロペンチル]−2−(4−(メチルスルホニル)フェニル)−N−(3−メチルチアジアゾール−5−イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩、
- [0033] 17) 1)~16)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与する糖尿病の治療又は予防方法、
- [0034] 18) 糖尿病の治療又は予防のための医薬を製造するための1)~16)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用、
- [0035] 19) 1)~16)のいずれかに記載の化合物及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物、
- [0036] 20) 一般式(3)
- [0037] [化6]



- [0038] (式中、\*を付した炭素原子の立体配置はR配置であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルファニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルフィニル基又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物、
- [0039] 21) R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がメチルスルホニル基である20)記載の化合物、  
に関する。

### 発明の効果

- [0040] 本発明により、優れたGK活性化作用又は血糖降下作用を有し、副作用(例えば、QT間隔延長、低血糖症状など)の少ない化合物が提供され、糖尿病、肥満などの治療又は予防に優れた医薬の提供が可能となった。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0041] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。
- [0042]  $C_1 \sim C_6$  のアルキル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基又は炭素数3～6の環状アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基などを挙げることができる。
- [0043]  $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシ基又は炭素数3～6の環状アルコキシ基であり、例えば、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基などを挙げることができる。
- [0044]  $C_1 \sim C_6$  のアルキルスルファニル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルファニル基であり、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、sec-ブチルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基などを挙げることができる。
- [0045]  $C_1 \sim C_6$  のアルキルスルフィニル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルフィニル基であり、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基などを挙げることができる。
- [0046]  $C_1 \sim C_6$  のアルキルスルホニル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルホニル基であり、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基などを挙げることができる。
- [0047] ヘテロアリール基は、環の構成原子として硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含む5員若しくは6員芳香族複素環であつて、該芳香族複素環は任意にベンゼン環又は5員若しくは6員芳香族複素環と縮合環を形成してもよい。好ましいヘテロアリール基としては、該芳香族複素環が硫黄原子、酸素原子、

窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含み、そのうち1個のヘテロ原子が結合環原子に隣接する窒素原子である基が挙げられる。なお、結合環原子とは、アミド基の窒素原子との結合にあずかる環内原子を意味し、このような結合環原子としては炭素原子が好ましい。

[0048] 好ましいヘテロアリアル基としては、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、トリアジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ピリドチアゾリル基、キノリニル基などが挙げられる。更に好ましくはチアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基又はピリドチアゾリル基である。

[0049] Aの「置換基を有してもよいヘテロアリアル基」としては、無置換又はモノ置換のヘテロアリアル基が好ましく、置換基としてはハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、式

$$-(CH_2)_m C(O)OR^3$$

(式中、 $R^3$  は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示し、 $m$ は0～2の整数を示す。)で表される基が挙げられる。

[0050] 本発明の化合物は、かかる立体構造をとることにより、優れたGK活性化作用を有する。また、Aが無置換又はハロゲン原子若しくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基でモノ置換されたヘテロアリアル基では、優れた薬物動態特性に基づく血中移行性を実現し、優れた血糖降下作用を示す。例えば、後述するように、シクロペンチル基とこれに結合したフッ素原子の立体構造及び／又は\*を付した炭素原子の立体配置が異なる(+)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(S配置)、(-)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド、(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドでは本発明のような優れた血糖降下作用は示さない。

[0051] なお、本発明において旋光度(−)とは、特に規定しない限りクロホルムを溶媒としてナトリウムD線で測定した旋光度が(−)であることを意味する。

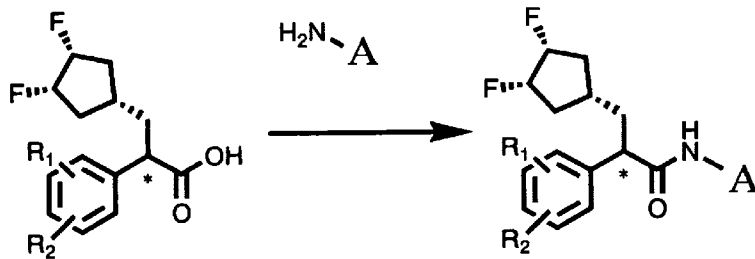
[0052] また、(−)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドは、(R)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドや(R)-3-((1r,3R, 4S)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドと、(−)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドは、(R)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドや(R)-3-((1r, 3R, 4S)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドと、(−)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)プロピオン酸アミドは、(R)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)プロピオン酸アミドや(R)-3-((1r, 3R, 4S)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)プロピオン酸アミドと、(−)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(ピリド[3, 2-d]チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドは、(R)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(ピリド[3, 2-d]チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドや(R)-3-((1r,3R, 4S)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(ピリド[3, 2-d]チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミドと、(−)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(3-

メチルチアジアゾール-5-イル)プロピオン酸アミドは、(R)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(3-メチルチアジアゾール-5-イル)プロピオン酸アミドや(R)-3-((1r, 3R, 4S)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(3-メチルチアジアゾール-5-イル)プロピオン酸アミドと命名することができる。

[0053] 薬学的に許容されるその塩とは、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、などのような無機又は有機の酸との任意の塩などである。

[0054] 本発明の一般式(1)で示される化合物群は、一般式(3)で表される化合物を中間体として例えば下記の製造工程に従って製造することができる。

[0055] [化7]



[0056] (式中、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記定義に同じ)

本工程は、前記一般式(3)で表される化合物とヘテロアリアルアミンを適当な試薬存在下で反応させ、前記一般式(1)で表される化合物を製造するものである。

[0057] 本反応は、一般的な縮合剤を用いる方法か、活性エステル法、混合酸無水物法、酸ハロゲン化物法、又はカルボジイミド法等を適宜採用して行うことができる。このような反応の場合に用いられる試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムヨード、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸クロリド、ジフェニルリン酸アジド、N, N'-ジスクシニミジルカーボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト、N

ーブロモスクシンイミド／トリフェニルホスフィン等が挙げられる。本工程においては、上記試薬と共に塩基や縮合補助剤を用いてもよい。この場合に用いられる塩基としては、反応に関与しない限りいかなる塩基も用いることができるが、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、*n*-ブチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、イミダゾール、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデ-7-セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。また縮合補助剤としては、例えば*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、*N*-ヒドロキシスクシンイミド、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等を用いることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピペリドン、スルホラン、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は、通常-78°C~200°Cで円滑に進行する。

[0058] また、本発明の一態様は、式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬に関する。本発明の医薬は、GK活性化作用又は血糖降下作用を有することから、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症(高LDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症及び低HDLコレステロール血症)、肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、メタボリックシンドロームなどの治療又は予防に有用である。

[0059] 本発明の医薬は、経口又は直腸内、皮下、静脈内、筋肉内、経皮等の非経口投与

することができる。

[0060] 本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容される担体を配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製することができる。

[0061] 本発明化合物又は薬学的に許容されるその塩の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、経口投与の場合、好ましくは約0.01～約1000mg/kg体重/日であり、より好ましくは約0.5～約200mg/kg体重/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

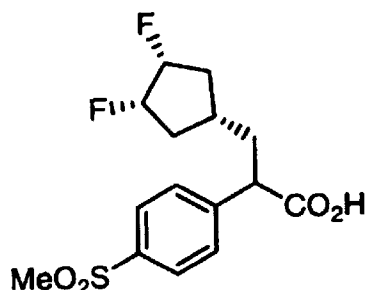
本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、必要であれば1種以上のGKの活性化物質以外の化合物と併用することができる。例えば、スルホニル尿素類、ビグアニド類、グルカゴンアンタゴニスト、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン増感剤等を含む1またはそれ以上の抗糖尿病剤若しくは抗高血糖剤又は抗肥満剤との組合せで適宜用いられ得る。

スルホニル尿素類としては、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、グリソキセピド、アセトヘキサミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、カルブタミド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド等が挙げられ、ビグアニド類としては、メトフォルミン、フェンフォルミン、ブフォルミン等などが挙げられ、グルカゴンアンタゴニストとしては、ペプチドまたは非ペプチドグルカゴンアンタゴニストが挙げられ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられ、インスリン増感剤としては、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン等が挙げられ、抗肥満剤としては、シブトラミン、オルリスタット等が挙げられる。本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、他の抗糖尿病剤、抗高血糖剤又は抗肥満剤と、同時、連続または分割して投与することができる。

[0062] 実施例1

(±)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸

[0063] [化8]



[0064] N, N-ジメチルプロピレン尿素(3.92 mL)を含むリチウムジイソプロピルアミド(10.2 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に、4-メチルスルホニルフェニル酢酸(1.04 g)のテトラヒドロフラン溶液(7 mL)を $-78^{\circ}\text{C}$ にて滴下し、 $-45\sim-30^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨードライド(1.20 g)を $-78^{\circ}\text{C}$ にて滴下して、攪拌しながら室温まで徐々に昇温した。水(15 mL)を加えてテトラヒドロフランを減圧留去した。残渣に6 mol/L塩酸を加えてpH2として酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(±)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(956 mg)を得た。

MS ( $\text{Cl}^+$ ) m/z: 333 ( $\text{MH}^+$ ).

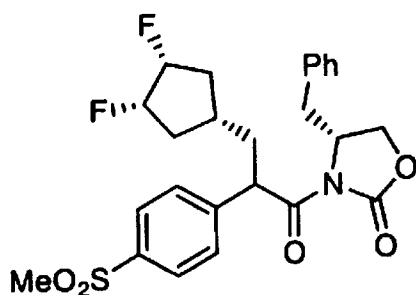
HRMS ( $\text{Cl}^+$ ) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{O}_4\text{S}(\text{MH}^+)$ :

calcd, 333.0972; found, 333.0997.

[0065] 実施例2

(4R)-4-ベンジル-3-[[3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オン

[0066] [化9]



[0067] (±)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(931 mg)のテトラヒドロフラン溶液(12 mL)にトリエチルアミン(975 mL)を加え、食塩氷冷下でピバロイルクロライド(362 mL)を滴下して、1時間攪拌した。反応液に(R)-4-ベンジルオキサゾリジノン(494 mg)およびリチウムクロライド(130 mg)を加えて室温で4時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を濃縮して得られた残渣の酢酸エチル溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Si60NS, 関東化学製、溶出溶媒:トルエン:酢酸エチル=3:1)で精製して、(4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンである、後から溶出する高極性異性体A(521 mg)および先に溶出する低極性異性体B(433 mg)を得た。

異性体A:

MS (EI) m/z: 491 ( $M^+$ ).

HRMS (EI) for  $C_{25}H_{27}F_2NO_5S(M^+)$ :

calcd, 491.1578; found, 491.1557.

異性体B:

MS (EI) m/z: 491 ( $M^+$ ).

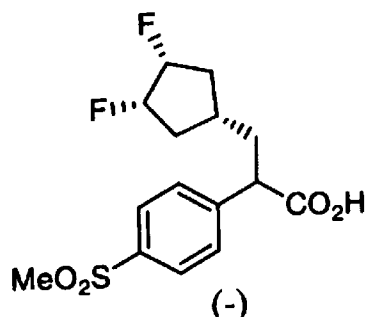
HRMS (EI) for  $C_{25}H_{27}F_2NO_5S(M^+)$ :

calcd, 491.1578; found, 491.1578.

[0068] 実施例3

(-)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸

[0069] [化10]



[0070] (4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンの異性体A (250 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、30% 過酸化水素水 (206  $\mu$ L) を含む水酸化リチウム (24.0 mg) の水溶液 (1.3 mL) を氷冷下で加えて1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 亜硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層を1 mol/L 塩酸にて pH2 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して、(-)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸 (159 mg) を得た。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.62-2.33 (m, 7H), 3.06 (s, 1H), 3.71 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.71-4.93 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 2H).

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 333 (MH<sup>+</sup>).

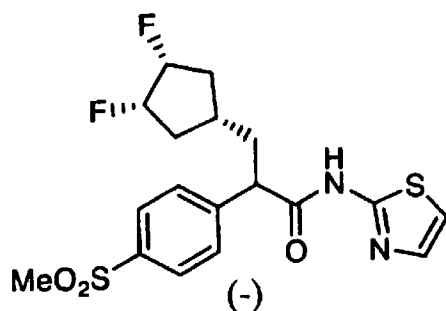
HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 333.0972; found, 333.0974.

[0071] 実施例4

(-)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(発明化合物1)

[0072] [化11]



[0073] トリフェニルホスフィン(120 mg)のジクロロメタン溶液(1.4 mL)にN-ブロモスクシン酸イミド(81.9 mg)を氷冷下で加えて30分間攪拌した後、(-)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(90.6 mg)を加えて、室温で40分間攪拌した。反応液に2-アミノチアゾール(67.8 mg)を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、1 mol/L塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(-)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(106 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65-2.49 (m, 7H), 3.04 (s, 3H), 3.74(t, J=7.3 Hz, 1H), 4.73-4.90 (m, 2H), 7.08 (d, J=3.7 Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 2H), 10.65 (br s, 1H).

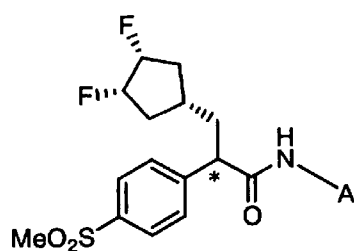
MS (EI) m/z: 414 ( $\text{M}^+$ ).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ):  
calcd, 414.0883; found, 414.0890.

#### [0074] 実施例5

発明化合物2~99を実施例4と同様な操作により製造した。なお、表中の旋光度は、発明化合物7、15はDMSOを溶媒とし、発明化合物17、32、44、45、47~50、54~58、72~75、78はDMFを溶媒とし、残りはクロロホルムを溶媒として測定した。

[0075] [化12]



[0076] (\*を付した炭素原子の立体配置はR配置)

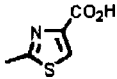
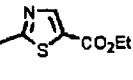
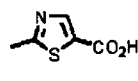
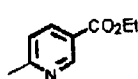
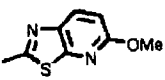

[0077] [表1]

表1

化合物No.	構造(A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
2		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.87-1.85 (m, 3H), 2.01-2.18 (m, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73-4.92 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.42 (br, 1H).	(ESI+) 433.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
3		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.49-1.81 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.81-4.97 (m, 2H), 6.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.7 (s, 1H).	(ESI+) 412.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
4		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.73-1.89 (m, 3H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.42-2.49 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75-4.91 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.51-8.52 (m, 1H).	(ESI+) 466.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
5		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.63-1.84 (m, 3H), 2.05-2.17 (m, 3H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74-4.91 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.47 (br, 1H).	(ESI+) 430.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
6		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.03-2.17 (m, 3H), 2.39-2.45 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.74-4.90 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 501.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
7		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.49-1.73 (m, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.04-2.25 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.81-4.97 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.4 (br, 1H), 12.5 (br, 1H).	(ESI+) 473.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
8		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.66-1.80 (m, 3H), 2.01-2.17 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.72-4.88 (m, 2H), 7.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 9.47 (br, 1H).	(ESI+) 487.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)

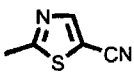
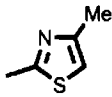
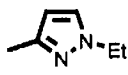
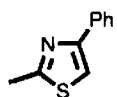
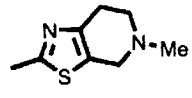
[0078] [表2]

表2

化合物No.	構造(A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
9		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.73-1.99 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 3H), 2.42-2.49 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76-4.93 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 12.6 (br, 1H), 15.5 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 459.1 (MH <sup>+</sup> )	(+)
10		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.69-1.87 (m, 3H), 2.04-2.18 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.74-4.92 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.87 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 487.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
11		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.51-1.71 (m, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.04-2.24 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79-4.98 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 12.8 (br, 1H), 13.1 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 459.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
12		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.66-1.88 (m, 3H), 2.01-2.21 (m, 3H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.71-4.92 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06 (br, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 481.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
13		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.65-1.88 (m, 3H), 2.01-2.18 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.73-4.91 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.11 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 496.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
14		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.49-1.80 (m, 4H), 2.04-2.20 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11, 5.5 Hz, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.79-5.00 (m, 2H), 4.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.8 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 442.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)

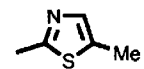
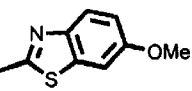
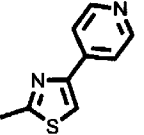
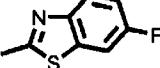
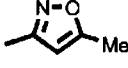
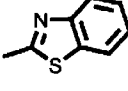

[0079] [表3]

表 3

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
15		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.45-1.72 (m, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.02-2.24 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.77-5.00 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.12 (s, 0.3H), 8.37 (s, 0.7H), 13.3 (s, 1H).	(CI) 440 (MH <sup>+</sup> )	(-) (DMSO)
16		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.56-1.87 (m, 4H), 1.98-2.20 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 3.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71-4.92 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.18 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 429.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)
17		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.79-5.00 (m, 2H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.8 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 426.2 (MH <sup>+</sup> )	(+) (DMF)
18		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.45-1.78 (m, 2H), 1.71 (dt, J = 7.3, 7.9 Hz, 1H), 1.89 (ddd, J = 6.1, 6.9, 14.1 Hz, 1H), 2.02-2.28 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 7.3, 7.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 4.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77-5.02 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.6 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 491.2 (MH <sup>+</sup> )	(+)
19		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.56-1.86 (m, 3H), 1.98-2.18 (m, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.69-2.82 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70-4.92 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 484.2 (MH <sup>+</sup> )	(-)





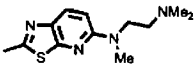

[0080] [表4]

表 4

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
20		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.54–1.88 (m, 3H), 2.00–2.20 (m, 3H), 2.40–2.47 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93–4.72 (m, 2H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.89 (s, 1H).	(ESI+) 429.2 (MH+)	(-)
21		(CHCl <sub>3</sub> ) δ 1.63–1.82 (m, 3H), 1.96–2.17 (m, 3H), 2.34–2.41 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.71–4.91 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.84 (s, 1H).	(ESI+) 495.2 (MH+)	(-)
22		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.45–1.82 (m, 3H), 1.87–1.94 (m, 1H), 2.01–2.28 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78–5.01 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 1.8, 4.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 1.8, 4.9 Hz, 2H), 12.7 (s, 1H).	(ESI+) 492.2 (MH+)	(+)
23		(CHCl <sub>3</sub> ) δ 1.61–1.85 (m, 3H), 2.01–2.18 (m, 3H), 2.38–2.45 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.66–3.73 (m, 1H), 4.75–4.89 (m, 2H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51–7.54 (m, 1H), 7.68 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87–7.91 (m, 2H), 9.47 (s, 1H).	(ESI+) 483.2 (MH+)	(-)
24		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.66–1.86 (m, 3H), 2.02–2.22 (m, 3H), 2.33–2.40 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71–4.92 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.96 (s, 1H).	(ESI+) 413.2 (MH+)	(-)
25		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.47–1.76 (m, 3H), 1.88–1.98 (m, 1H), 2.03–2.28 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79–5.00 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 12.7 (s, 1H).	(ESI+) 465.2 (MH+)	(-)
26		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.75–1.89 (m, 3H), 1.95–2.03 (m, 1H), 2.06–2.21 (m, 2H), 2.33–2.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74–4.90 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.15–8.20 (m, 1H), 8.30–8.37 (m, 2H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+) 409.2 (MH+)	(-)


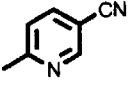
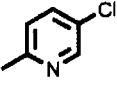
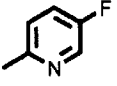
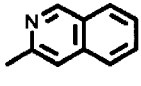
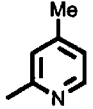
[0081] [表5]

表 5

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
27		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.66–1.90 (m, 3H), 1.99–2.06 (m, 1H), 2.09–2.22 (m, 2H), 2.38–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.72–4.93 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 1.2, 4.9 Hz, 1H).	(ESI+) 409.2 (MH+)	(-)
28		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.70–1.91 (m, 3H), 1.96–2.03 (m, 1H), 2.07–2.21 (m, 2H), 2.33–2.42 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72–4.93 (m, 2H), 7.47–7.48 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.45–8.47 (m, 2H).	(ESI+) 409.2 (MH+)	(-)
29		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.68–1.86 (m, 3H), 2.02–2.24 (m, 3H), 2.35–2.43 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.72–4.92 (m, 2H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 9.73 (s, 1H).	(ESI+) 399.2 (MH+)	(-)
30		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64–1.78 (m, 3H), 1.98–2.05 (m, 1H), 2.08–2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.37–2.44 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71–4.92 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02–8.07 (m, 3H).	(ESI+) 423.2 (MH+)	(-)
31		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.47–1.73 (m, 3H), 1.87–1.94 (m, 1H), 2.02–2.22 (m, 3H), 2.04–2.26 (m, 9H), 2.45–2.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79–5.00 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.4 (s, 1H).	(ESI+) 566.2 (MH+)	(-)
32		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.67–1.92 (m, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.06–2.23 (m, 2H), 2.39–2.48 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 4.71–4.80 (m, 1H), 4.84–4.93 (m, 1H), 7.05 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.35 (br, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 2H).	(ESI+) 410.2 (MH+)	(-) (DMF)

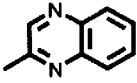
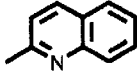
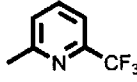
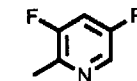

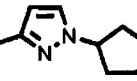
[0082] [表6]

表 6

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
33		(d6DMSO) $\delta$ 1.44-1.79 (m, 3H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.98-2.25 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75-5.02 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 9.3 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.2 (s, 1H).	(ESI+) 410.2	(-)
34		(d6DMSO) $\delta$ 1.45-1.79 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.00-2.24 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.78-5.01 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 11.4 (s, 1H).	(ESI+) 434.2	(-)
35		(d6DMSO) $\delta$ 1.45-1.77 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.99-2.25 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78-5.01 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).	(ESI+) 443.2	(-)
36		(d6DMSO) $\delta$ 1.42-1.77 (m, 3H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.00-2.24 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78-5.04 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dt, J = 3.1, 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 3.1, 9.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).	(ESI+) 427.2	(-)
37		(d6DMSO) $\delta$ 1.43-1.92 (m, 4H), 2.02-2.29 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74-5.02 (m, 2H), 7.52 (dt, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 11.0 (s, 1H).	(ESI+) 459.2	(-)
38		(d6DMSO) $\delta$ 1.44-1.86 (m, 4H), 2.00-2.22 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74-5.02 (m, 2H), 6.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.8 (s, 1H).	(ESI+) 423.2	(-)


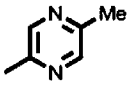
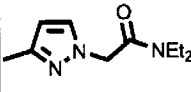
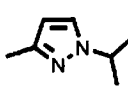
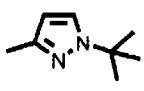
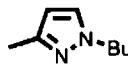
[0083] [表7]

表 7

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
39		(d6DMSO) $\delta$ 1.45–1.84 (m, 3H), 1.85–1.96 (m, 1H), 2.06–2.29 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75–5.02 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.3, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.5 (s, 1H).	(ESI+) 460.2 (MH+)	(+)
40		(d6DMSO) $\delta$ 1.46–1.92 (m, 4H), 2.02–2.27 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75–5.04 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.2 (s, 1H).	(ESI+) 459.2 (MH+)	(+)
41		(d6DMSO) $\delta$ 1.43–1.77 (m, 3H), 1.79–1.91 (m, 1H), 1.99–2.25 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75–5.03 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).	(ESI+) 477.2 (MH+)	(-)
42		(d6DMSO) $\delta$ 1.50–1.68 (m, 2H), 1.72–1.86 (m, 2H), 2.07–2.21 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.80–5.02 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (ddd, J = 9.8, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H).	(ESI+) 445.2 (MH+)	(-)
43		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.15–1.43 (m, 4H), 1.55–1.76 (m, 4H), 1.83–1.91 (m, 3H), 1.95–2.20 (m, 5H), 2.38–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (tt, J = 1.6, 3.8 Hz, 1H), 4.71–4.91 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 480.2 (MH+)	(-)
44		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.66–2.02 (m, 10H), 2.05–2.22 (m, 4H), 2.37–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.43–4.50 (m, 1H), 4.70–4.92 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 466.2 (MH+)	(+) (DMF)

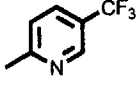
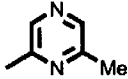
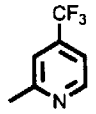
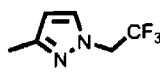
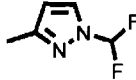

[0084] [表8]

表 8

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
45		(d6DMSO) $\delta$ 1.44-1.82 (m, 4H), 2.03-2.21 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.28 (dt, J = 27.7, 4.7 Hz, 2H), 4.68 (dt, J = 47.3, 4.7 Hz, 2H), 4.78-5.00 (m, 2H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.8 (s, 1H).	(ESI+) 444.2 (MH+)	(+) (DMF)
46		(d6DMSO) $\delta$ 1.43-1.91 (m, 4H), 2.00-2.24 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77-5.01 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).	(ESI+) 423.2 (MH+)	(-)
47		(CDCl3) $\delta$ 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63-1.90 (m, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 4H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 511.2 (MH+)	(+) (DMF)
48		(CDCl3) $\delta$ 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.66-1.89 (m, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.71-4.92 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 440.2 (MH+)	(+) (DMF)
49		(CDCl3) $\delta$ 1.50 (s, 9H), 1.66-1.90 (m, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71-4.92 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 454.2 (MH+)	(+) (DMF)
50		(CDCl3) $\delta$ 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.66-1.87 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.71-4.91 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 454.2 (MH+)	(+) (DMF)

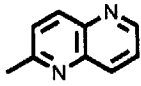
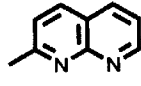
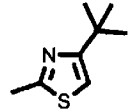
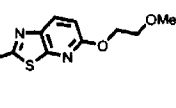
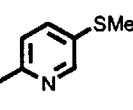
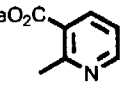
[0085] [表9]

表 9

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
51		(d6DMSO) $\delta$ 1.43-1.77 (m, 3H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.99-2.26 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76-5.02 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.16 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).	(ESI+) 477.1 (MH+)	(-)
52		(d6DMSO) $\delta$ 1.42-1.88 (m, 4H), 2.00-2.26 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76-5.02 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).	(ESI+) 424.1 (MH+)	(-)
53		(CDCl3) $\delta$ 1.74-1.88 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 15.3, 7.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72-4.94 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.96 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H).	(ESI+) 477 (MH+)	(-)
54		(CDCl3) $\delta$ 1.65-1.89 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.71-4.91 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 480.1 (MH+)	(+) (DMF)
55		(CDCl3) $\delta$ 1.66-1.89 (m, 3H), 1.98-2.20 (m, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72-4.92 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 61.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 448.1 (MH+)	(+) (DMF)
56		(CDCl3) $\delta$ 1.71-1.91 (m, 3H), 2.03-2.25 (m, 3H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.67-4.91 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 11.4 (s, 1H).	(ESI+) 410.1 (MH+)	(-) (DMF)

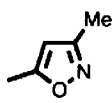
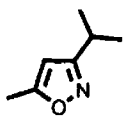
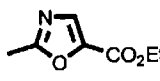
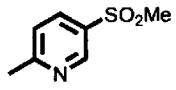
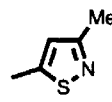
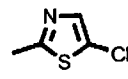
[0086] [表10]

表 10

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
57		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.49–1.79 (m, 3H), 1.84–1.91 (m, 1H), 2.05–2.27 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.22–4.15 (m, 1H), 4.79–5.01 (m, 2H), 7.70–7.74 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 11.3 (s, 2H).	(ESI+) 460.2 (MH+)	(+) (DMF)
58		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.48–1.80 (m, 3H), 1.84–1.91 (m, 1H), 2.05–2.27 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.21–4.15 (m, 1H), 4.79–5.01 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.37 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.98 (q, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 11.5 (s, 1H).	(ESI+) 460.2 (MH+)	(+) (DMF)
59		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (s, 9H), 1.65–1.91 (m, 3H), 1.97–2.22 (m, 3H), 2.38–2.48 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70–4.93 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.80 (br, 1H).	(ESI+) 471.2 (MH+)	(-)
60		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.65–1.88 (m, 3H), 2.01–2.17 (m, 3H), 2.38–2.47 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77–3.80 (m, 2H), 4.53–4.56 (m, 2H), 4.71–4.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.20 (s, 1H).	(ESI+) 540.1 (MH+)	(-)
61		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.72–1.87 (m, 3H), 1.98–2.07 (m, 1H), 2.07–2.21 (m, 2H), 2.36–2.45 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71–4.93 (m, 2H), 7.57 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	(ESI+) 455.1 (MH+)	(-)
62		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.68–1.86 (m, 2H), 1.87–2.04 (m, 2H), 2.11–2.25 (m, 2H), 2.44–2.52 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.71–4.93 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 7.91 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.30 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H).	(ESI+) 467.1 (MH+)	(+)

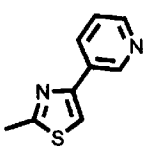
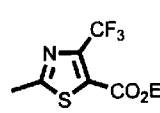
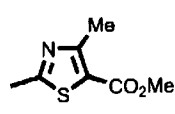
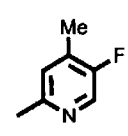
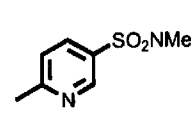
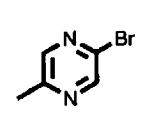
[0087] [表11]

表 11

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
63		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.66–1.85 (m, 3H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.33–2.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71–4.94 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H).	(ESI+) 413.1 (MH+)	(-)
64		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 6H), 1.65–1.88 (m, 3H), 1.98–2.20 (m, 3H), 2.38 (dt, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.95–3.05 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.72–4.94 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.92 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H).	(ESI+) 441.2 (MH+)	(-)
65		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.65–1.89 (m, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.06–2.21 (m, 2H), 2.34–2.43 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 4.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.71–4.93 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.85 (s, 1H).	(ESI+) 471.1 (MH+)	(-)
66		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.67–1.89 (m, 3H), 2.02–2.21 (m, 3H), 2.36–2.45 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.72–4.93 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.96 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 8.18–8.22 (m, 2H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	(ESI+) 487.1 (MH+)	(-)
67		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64–1.78 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 1H), 1.94–2.02 (m, 1H), 2.07–2.21 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.36–2.45 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.71–4.93 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.85 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H).	(ESI+) 429.1 (MH+)	(-)
68		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64–1.88 (m, 3H), 2.00–2.21 (m, 3H), 2.37–2.46 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71–4.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.91–7.96 (m, 2H), 9.28 (s, 1H).	(ESI+) 449.0 (MH+)	(-)

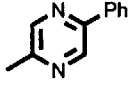
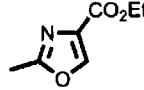
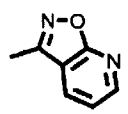
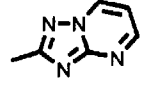
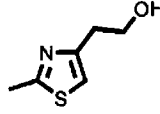
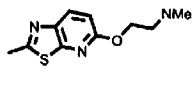
[0088] [表12]

表 12

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
69		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.66–1.99 (m, 3H), 2.02–2.28 (m, 3H), 2.49–2.59 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.69–4.95 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47–7.53 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10–8.17 (m, 1H), 8.64–8.69 (m, 1H), 9.79 (s, 1H), 12.8 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 492.1 (MH <sup>+</sup> )	(+)
70		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63–1.89 (m, 3H), 1.99–2.22 (m, 3H), 1.98–2.22 (m, 3H), 2.36–2.47 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.70–4.94 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.59 (br, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 555.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
71		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.63–1.89 (m, 3H), 1.99–2.22 (m, 3H), 2.37–2.48 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.70–4.93 (m, 2H), 7.42–7.54 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.89 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 487.1 (MH <sup>+</sup> )	(-)
72		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.67–1.88 (m, 3H), 1.99–2.21 (m, 3H), 2.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.37–2.44 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72–4.92 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 441.2 (MH <sup>+</sup> )	(-) (DMF)
73		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.67–1.90 (m, 3H), 2.01–2.23 (m, 3H), 2.37–2.45 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 516.1 (MH <sup>+</sup> )	(-) (DMF)
74		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.68–1.88 (m, 3H), 2.03–2.22 (m, 3H), 2.37–2.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73–4.93 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 488.0 (MH <sup>+</sup> )	(-) (DMF)

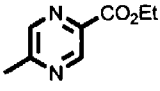
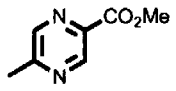
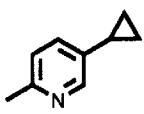
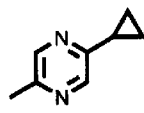
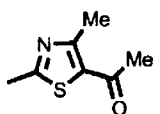
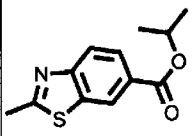
[0089] [表13]

表 13

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
75		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.68–1.93 (m, 3H), 2.04–2.23 (m, 3H), 2.41–2.48 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74–4.93 (m, 2H), 7.42–7.58 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.95–7.98 (m, 4H), 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).	(ESI+) 486.2 (MH+)	(-) (DMF)
76		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50–1.83 (m, 3H), 1.86–1.95 (m, 1H), 2.10–2.29 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.96 (br, 1H), 4.31 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.85–5.07 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 11.9 (s, 1H).	(ESI+) 471.1 (MH+)	(-)
77		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.59–1.83 (m, 3H), 2.07–2.31 (m, 3H), 2.37–2.46 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.85–5.08 (m, 2H), 6.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.01 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 12.3 (s, 1H).	(ESI+) 450.1 (MH+)	(-)
78		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.47–1.69 (m, 2H), 1.69–1.78 (m, 1H), 1.80–1.88 (m, 1H), 2.05–2.24 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.06 (br, 1H), 4.80–5.01 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.75 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 9.26 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 11.4 (s, 1H).	(ESI+) 450.2 (MH+)	(-) (DMF)
79		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.43–1.76 (m, 3H), 1.78–1.93 (m, 1H), 1.99–2.27 (m, 3H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76–5.02 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.4 (br, 1H).	(ESI+) 459.1 (MH+)	(-)
80		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.80–1.90 (m, 2H), 2.02–2.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.39–2.49 (m, 1H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.71–4.93 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 553.2 (MH+)	(-)

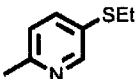
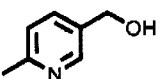
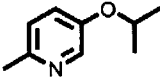
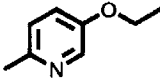
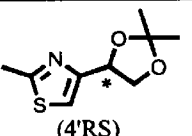
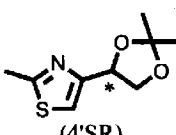
[0090] [表14]

表 14

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
81		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.66–1.90 (m, 3H), 2.03–2.24 (m, 3H), 2.37–2.46 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.72–4.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 482.2 (MH <sup>+</sup> )	(–)
82		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.65–1.91 (m, 3H), 2.04–2.23 (m, 3H), 2.38–2.46 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.97 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 468.2 (MH <sup>+</sup> )	(–)
83		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.60–0.70 (m, 2H), 0.94–1.03 (m, 2H), 1.64–1.90 (m, 4H), 1.95–2.23 (m, 3H), 2.34–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.68–4.93 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (br, 1H), 8.02–8.07 (m, 2H).	(ESI <sup>+</sup> ) 449.2 (MH <sup>+</sup> )	(–)
84		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.02 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 1.63–1.90 (m, 3H), 1.95–2.25 (m, 4H), 2.35–2.47 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70–4.94 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 450.2 (MH <sup>+</sup> )	(–)
85		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64–1.89 (m, 3H), 2.02–2.24 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70–4.95 (m, 2H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.92–7.97 (m, 2H), 9.12 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 471.1 (MH <sup>+</sup> )	(–)
86		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.64–1.89 (m, 3H), 1.97–2.20 (m, 3H), 2.36–2.48 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.69–4.95 (m, 2H), 5.30 (seq, J = 6.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 551.2 (MH <sup>+</sup> )	(–)

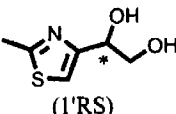
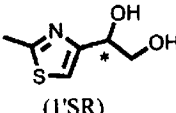
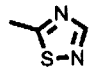
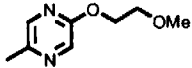
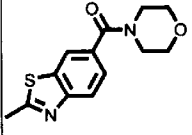
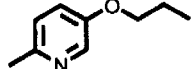
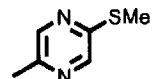
[0091] [表15]

表 15

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
87		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.64–1.91 (m, 3H), 1.95–2.25 (m, 3H), 2.34–2.46 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70–4.94 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 7.98 (br, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+) 469.2 (MH+)	(-)
88		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.46–1.76 (m, 3H), 1.77–1.87 (m, 1H), 2.02–2.23 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.78–5.00 (m, 2H), 5.21 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64–7.70 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+) 439.2 (MH+)	(-)
89		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.63–1.91 (m, 3H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.07–2.23 (m, 2H), 2.35–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69–4.94 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H).	(ESI+) 467.2 (MH+)	(-)
90		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.64–1.91 (m, 3H), 1.95–2.22 (m, 3H), 2.35–2.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.70–4.93 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85–7.95 (m, 4H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H).	(ESI+) 453.2 (MH+)	(-)
91	 (4'RS)		(ESI+) 515.2 (MH+)	(-)
92	 (4'SR)		(ESI+) 515.2 (MH+)	(-)

[0092] [表16]

表 16

No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
93	 (1'RS)		(ESI+) (MH+) 475.1	(-)
94	 (1'SR)		(ESI+) (MH+) 475.2	(-)
95		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.61-1.91(m, 3H), 1.99-2.23 (m, 3H), 2.36-2.51 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70-4.94 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 10.4 (brs, 1H).	(ESI+) (MH+) 416.1	(-)
96		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64-1.91(m, 3H), 1.98-2.23 (m, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 2H), 4.70-4.94 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+) 484.2	(-)
97		(d <sub>6</sub> DMSO) δ 1.48-1.82 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.03-2.30 (m, 3H), 3.13 (m, 3H), 3.40-3.65 (m, 8H), 4.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77-5.00 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.7 (s, 1H).	(ESI+) (MH+) 578.2	(-)
98		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63-1.91 (m, 5H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.70-4.93 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88-7.96 (m, 3H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+) 467.2	(-)
99		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.64-1.91 (m, 3H), 1.99-2.24 (m, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71-4.94 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H).	(ESI+) (MH+) 456.2	(-)

[0093] 参考例1

(+)-3-[ $(1\alpha, 3\alpha, 4\alpha)$ -3,4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチル  
スルホニル)フェニル)プロピオン酸

実施例3と同様の方法により、(4R)-4-ベンジル-3-[3-[ $(1\alpha, 3\alpha, 4\alpha)$ -

3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンの異性体B(202 mg)から、(+)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(118 mg)を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 333 (MH<sup>+</sup>)

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>): calcd, 333.0972; found, 333.0983.

[0094] 参考例2

(+)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド

実施例4と同様の方法により、(+)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(90.8 mg)および2-アミノチアゾール(67.8 mg)から、(+)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(104 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 414 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S(M<sup>+</sup>):

calcd, 414.0883; found, 414.0885.

[0095] 参考例3

(±)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸

実施例1と同様の方法により、4-メチルスルホニルフェニル酢酸(1.04 g)および(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨードライド(1.20 g)から、(±)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(1.24 g)を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 333 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 333.0972; found, 333.0986.

[0096] 参考例4

(4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オン

実施例2と同様の方法により、(±)-3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(1.15 g)および(R)-4-ベンジルオキサゾリジノン(613 mg)から、(4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンの、低極性異性体A'(139 mg)および高極性異性体B'(207 mg)を得た。

異性体A' :

MS (EI) m/z: 491 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S(M<sup>+</sup>):

calcd, 491.1578; found, 491.1562.

異性体B' :

MS (EI) m/z: 491 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S(M<sup>+</sup>):

calcd, 491.1578; found, 491.1560.

[0097] 参考例5

(-)-3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸

実施例3と同様の方法により、(4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンの異性体A'(150 mg)から、(-)-3-[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(85.9 mg)を得た。

MS (CI<sup>+</sup>) m/z: 333 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 333.0972; found, 333.0934.

[0098] 参考例6

(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸

実施例3と同様の方法により、(4R)-4-ベンジル-3-[3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロパノイル]オキサゾリジン-2-オンの異性体B' (110 mg)から、(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(67.3 mg)を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 333 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 333.0972; found, 333.0952.

[0099] 参考例7

(-)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド

実施例4と同様の方法により、(-)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(66.6 mg)および2-アミノチアゾール(49.0 mg)から、(-)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(60.3 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 414 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>S(M<sup>+</sup>):

calcd, 414.0883; found, 414.0891.

[0100] 参考例8

(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド

実施例4と同様の方法により、(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)プロピオン酸(45.3 mg)および2-アミノチアゾール(33.9 mg)から、(+)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド(45.3 mg)を得た。

ール-2-イル)プロピオン酸アミド(40.6 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 414 ( $M^+$ ).

HRMS (EI) for  $C_{25}H_{27}F_2NO_5S(M^+)$ :

calcd, 414.0883; found, 414.0844.

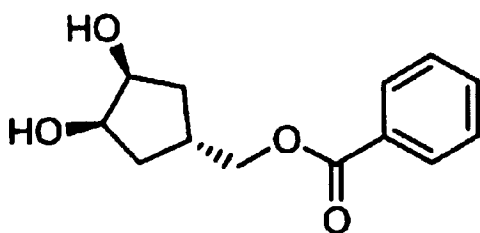
[0101] 参考例9

(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨード

第一工程

安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチル

[0102] [化13]



[0103] N-メチルモルホリン N-オキsid (50%水溶液、22.0 mL)及び四酸化オスミウム(2.5% t-ブタノール溶液、1.90 mL)をアセトン(190 mL)に溶解し、攪拌しながら安息香酸 (3-シクロペンテン-1-イル)メチル(特表平7-506816)(20.2 g)のアセトン(125 mL)溶液を105分かけて滴下した後、室温でさらに15時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム(310 mL)及び水(190 mL)を加えて有機層を分取した。分取した有機層を1 mol/L塩酸(2×90 mL)、水(90 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60 mL)の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にトルエン(120 mL)を加えて析出晶を濾取し、安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチル(16.9 g)を得た。  
 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.71-1.78 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.27 (br, 2H), 2.75-2.87 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H).

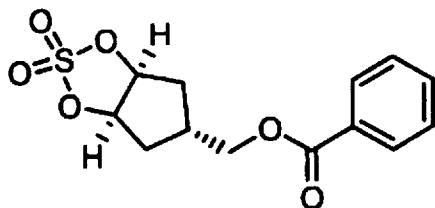
濾液を減圧濃縮し、安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルと安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルの混合物(4.23 g、 $^1H$  NMRの積分比から約1:2の混合物)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.65 (m, 1.3H), 1.71-1.78 (m, 0.7H), 1.96-2.17 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 4.09-4.32 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H).

[0104] 第二工程

安息香酸 (3a $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド

[0105] [化14]



[0106] 安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチル(5.00 g)を四塩化炭素(75 mL)に懸濁し、塩化チオニル(1.90 mL)を加え、攪拌しながら1.5時間加熱還流した。反応混合物に塩化チオニル(0.50 mL)を追加し、攪拌しながらさらに1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にトルエン(25 mL)を加えて減圧濃縮後、減圧乾燥して安息香酸 (3a $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS-オキシド(6.09 g)を得た。得られた安息香酸 (3a $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS-オキシド(4.27 g)、アセトニトリル(30mL)及び四塩化炭素(30 mL)を混合し、過よ素酸ナトリウム(6.46 g)、塩化ルテニウム水和物(31.3 mg)次いで水(30 mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物にジクロロメタン(50 mL)を加え、不溶物を濾去した後、濾液の有機層を分取し、水層をジクロロメタン(50 mL)で抽出した。有機層とジクロロメタン抽出液を合わせ、1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液(2 $\times$ 40 mL)、次いで水(2 $\times$ 40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を減圧乾燥し、安息香酸 (3a $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド(4.35 g)を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 299 (MH<sup>+</sup>).

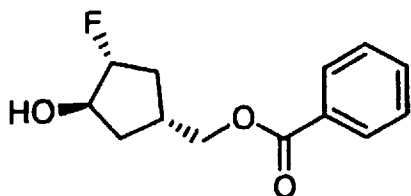
HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 299.0589; found, 299.0593.

[0107] 第三工程

安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル

[0108] [化15]



[0109] テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物(571mg)を脱水アセトニトリル(5mL)に溶解し、減圧濃縮した。同様の操作をあと2回繰り返した後、残渣を40℃で45分間減圧乾燥した。この残渣を脱水アセトニトリル(5 mL)に溶解し、安息香酸 (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド(500 mg)を加え、攪拌しながら45分間加熱還流した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノール(5 mL)に溶解し、硫酸(0.15 mL)を加え、攪拌しながら10分加熱還流した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(40 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)次いで飽和食塩水(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製し、安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル(342 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 238 (M<sup>+</sup>).

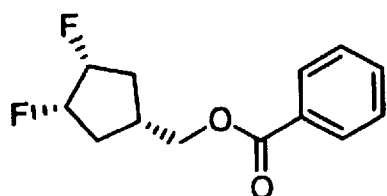
HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 238.1005; found, 238.1046.

[0110] 第四工程

安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メチル

[0111] [化16]



[0112] 安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル(326 mg)を脱水テトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(455 mg)の脱水テトラヒドロフラン(2 mL)溶液を加え、攪拌しながら1.5時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)中にあけ、酢酸エチル(2 $\times$ 30 mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、飽和食塩水(2 $\times$ 10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、安息香酸[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メチル(233 mg)を得た。

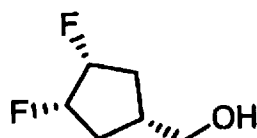
MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 241 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 241.1040; found, 241.1043.

[0113] 第五工程

[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール

[0114] [化17]



[0115] 安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メチル(221 mg)をエタノール(3 mL)に溶解し、炭酸カリウム(191 mg)の水(1 mL)溶液を加え、攪拌しながら4時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:2)で精製し、[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール(123 mg)を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 137 (MH<sup>+</sup>).

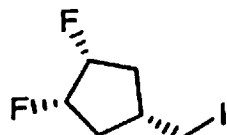
HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>):

calcd, 137.0778; found, 137.0801.

[0116] 第六工程

(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨード

[0117] [化18]



[0118] イミダゾール(64.5 mg)およびトリフェニルホスフィン(124 mg)のジクロロメタン溶液(2.0 mL)に氷冷下でヨウ素(120 mg)を加えて室温で30分間攪拌した後、[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール(43.0 mg)のジクロロメタン溶液(0.5 mL)を加えて室温で4時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨード(28.0 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 246 ( $M^+$ ).

HRMS (EI) for  $C_6H_9F_2I$  ( $M^+$ ):

calcd, 245.9717; found, 245.9741.

[0119] 参考例10

(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨード

第一工程

安息香酸 (3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド

参考例9の第一工程で得た安息香酸 [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルと安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルの混合物(4.23 g)と四塩化炭素(75 mL)を混合し、塩化チオニル(2.00 mL)を加え、攪拌しながら30分加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にトルエン(75 mL)を加えて減圧濃縮後、残渣を減圧乾燥した。この残渣とアセトニトリル(35 mL)及び四塩化炭素(35 mL)を混合し、過よウ素酸ナトリウム(7.66

g)、塩化ルテニウム水和物(37.1mg)、次いで水(35 mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物にジクロロメタン(60mL)を加え、不溶物を濾去した後、濾液の有機層を分取し、水層をジクロロメタン(60 mL)で抽出した。有機層とジクロロメタン抽出液を合わせ、1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液(2×50 mL)、次いで水(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製し、安息香酸(3a $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド(2.43 g)と安息香酸(3a $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド(1.33 g)を得た。

MS (EI) m/z: 298 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S (M<sup>+</sup>):

calcd, 298.0511; found, 298.0493.

[0120] 第二工程

安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル

安息香酸(3a $\alpha$ , 5 $\beta$ , 6a $\alpha$ )-(テトラヒドロ-4H-シクロペンタ-1, 3, 2-ジオキサチオール-5-イル)メチルエステルS, S-ジオキシド(1.00 g)を用い、参考例9の第三工程と同様に反応を行い、安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル(660 mg)を得た。

MS (CI<sup>+</sup>) m/z: 239 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 239.1083; found, 239.1040.

[0121] 第三工程

安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロ-シクロペンチル]メチル

安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル]メチル(644 mg)を用い参考例9の第四工程と同様に反応を行い、安息香酸 [(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロ-シクロペンチル]メチル(365 mg)を得た。

MS (CI<sup>+</sup>) m/z: 241 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 241.1040; found, 241.1012.

[0122] 第四工程

[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール

安息香酸 [(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メチル (349 mg) を用い、参考例9の第五工程と同様に反応を行い、[(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール (184 mg) を得た。

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 137 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>):

calcd, 137.0778; found, 137.0754.

[0123] 第五工程

(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨードライド

(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]メタノール (3.46 g) を用い、参考例9の第六工程と同様に反応を行い、(1β, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチルメチルヨードライド (4.72 g) を得た。

MS (EI) m/z: 246 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>I (M<sup>+</sup>):

calcd, 245.9717; found, 245.9749.

[0124] 試験例1 GK活性測定

GK活性は酵素反応により生成するグルコース6リン酸を直接測定するのではなく、グルコース-6-デヒドロゲナーゼによる共役反応によって生成するNADH量を測定することによって調べた。

[0125] (リコンビナントGKの調製)

ヒト肝臓型、膵臓型GKのクローニング及び組換え蛋白の取得

GeneBank上に登録されているヒト肝臓型GKの配列Accession Number; NM\_033507、ヒト膵臓型GKの配列Accession Number; NM\_000162を参考にして、それぞれヒト肝臓cDNA (Clontech社製)、ヒト膵臓cDNA (Clontech社製) を鋳型としてPyrobest DNA Polymerase (TaKaRa社製) によりPCRクローニング

を行った。さらにC末端側に(His)6標識してHisタグ融合蛋白として大腸菌内で可溶性画分に発現させた。菌体を超音波破碎したのち、遠心分離を行い上清を回収した。回収した上清を金属キレートアフィニティークロマトグラフィーで精製した。

[0126] 精製後、この酵素を、12.5mM HEPES(pH7.3)、75mM KCl、0.5mM  $MgCl_2$ 、0.5mM DTT、2.5mM Glucose、50% Glycerolにて $-80^{\circ}C$ に保存した。

[0127] (GK活性測定)

アッセイはCostar製の平底の2分の1エリア96穴プレートを用いて $25^{\circ}C$ で行った。インキュベーション混合液は、最終的に25mM HEPES緩衝液(pH7.1) (Invitrogen社製)、25mM KCl(和光純薬製)、2mM  $MgCl_2$  (和光純薬製)、5mM D-グルコース(和光純薬製)、1mM ATP(Roche社製)、1mM NAD(Sigma製)、1mM ジチオスレイトール(和光純薬製)、5Unit/mL G6PDH(Sigma製)、0.1% BSA(Sigma社製)試験化合物或いは5%DMSO及びGKが含まれるように調製した。

[0128] 被験化合物は予めDMSOに溶解し、 $2\mu L$ をHEPES緩衝液(pH7.1)、KCl、 $MgCl_2$ 、D-グルコース、ATP、NAD及びジチオスレイトールを含む溶液 $20\mu L$ に添加した。次に、G6PDH、BSA及びリコンビナントGKを含む溶液を $18\mu L$ 加え反応を開始させた。GKは5%DMSO存在下で1分間あたりの吸光度増加分が0.002から0.003の間になるように加えた。反応開始後、SPECTRAMax190マイクロプレート分光光度計(モレキュラーデバイス社製)を用いて、340nmにおける吸光度の増加を15分間測定し、始めの10分間の増加分を用いて活性を評価した。

[0129] 発明化合物11、14は、それを含まないウェルと比較して $10\mu M$ で150%以上のヒト肝臓GK活性化作用が認められ、発明化合物1~10、12、13、15~17、20、21、23、25、27、30、31、33~36、43~46、48、50、54、55、60、61、68、69、71、73~75、79~82は $10\mu M$ で200%以上のヒト肝臓GK活性化作用が認められた。

[0130] 試験例2 血糖降下試験

ICRマウス(雄性、7-9週齢;日本チャールズリバー社)を使用し、被験化合物によ

る血糖値への作用を測定した。各々の化合物をGelucire44/14(商品名、Gatefosse社製):PEG400=60:40の混合液に溶解させ、餌を2時間抜いたマウスに経口投与(30mg/kg、10mL/kg)した。投与直前(Pre値)および投与後0.5、2および4時間のポイントで尾静脈よりエチレンジアミン四酢酸2カリウムをコーティングした採血管で採血し、遠心分離(4°C、3,600×g、3分間)して血漿サンプルを得た。

[0131] 各サンプルを生理食塩水で5倍希釈してグルコースCII-テストワコー(商品名、和光純薬製)を用いて血糖値を測定した。96穴平板プレートにサンプル、生理食塩水およびブドウ糖標準液100mg/dL(ブドウ糖標準液200mg/dLを生理食塩水で2倍希釈した)の各々10μL/穴をセットして発色液を150μL/穴添加後、37°Cに5分間静置して発色させた。測定はLucy2ルミネッセンス・リーダー(商品名、Aloka社製)を使用しOD492nmで測定した。各採血ポイントのPre値に対するグルコース低下率からΣグルコース低下率(各採血ポイントのPre値に対するグルコース低下率の平均)を算出した。

[0132] 発明化合物1、2、3、17、27、30、35、36、46、54、55、74は、30%以上のΣグルコース低下率が認められた。一方、参考例2、7、8の化合物には15%を超えるようなΣグルコース低下率を示すものはなかった。

[0133] 試験例3 in vivo薬物動態評価

ICRマウス(雄性、試験時6週齢;日本チャールズリバー社)を使用し、経口バイオアベイラビリティを評価した。被験化合物をあらかじめジメチルスルホキシド(DMSO、Sigma社製)に溶解し、1/15Mの濃度に調製したリン酸2水素ナトリウム(和光純薬製)水溶液へ200μMとなるように添加し、DMSOを最終30%になるように追加したものを投与溶媒とした。静注群として、一晩絶食したICRマウスに尾静脈内投与した(1μmol/kg、5mL/kg)。静脈内投与後5、15、30分、1、2、4、8、24時間後にヘパリンコーティングした毛細管を用いて眼底採血を行い、遠心後血漿を得た。また、経口投与群として同溶液を強制経口投与し(2μmol/kg、10mL/kg)、投与後15、30分、1、2、4、8、24時間に眼底採血を行い、遠心分離後同様に血漿を得た。分離血漿10μLを生理食塩水100μL及びジメチルスルホキシド(Sigma社製)10μLによって希釈し、液体クロマトグラフィー付トリプル四重極質量分析装置(アプライドバイオシステ

ム社、API-3000)にて血漿中未変化体濃度を測定した。血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)を台形法にて算出し、投与量補正後の経口投与群の平均AUCを静脈内投与群の平均AUCで除することによってバイオアベイラビリティを求めた。発明化合物1は、50%以上の経口バイオアベイラビリティを示した。

[0134] 試験例4 in vitro肝マイクロソーム代謝安定性評価

(方法1)

ガラス試験管内で、ヒト(XENOTECH社)、マウス(雄性、7週齢、ICRを用いた自社調製;日本チャールスリバー社)肝マイクロソーム溶液と被験化合物を37°Cにて5分インキュベートし、代謝安定性評価を行った。インキュベーション混合液には、100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4、和光純薬製)、3mM MgCl<sub>2</sub>(和光純薬製)、5mM グルコース6リン酸(Roche社製)、1mM EDTA(東京化成製)、1I. U. グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ(Roche社製)、1mg/mLの肝マイクロソームが含まれる。被験化合物をあらかじめDMSOへ溶解し、反応液へ終濃度1 μMとなるように添加した。代謝反応は終濃度1mMとなるようにNADPH(Roche社製)溶液を添加することで開始し、5分後、反応液と等容積のアセトニトリル(フィッシャー社製)を添加することで反応停止した。反応停止後、遠心上清を液体クロマトグラフィー付質量分析装置(島津製作所、Shimadzu2010A)にて未変化体濃度を測定した。発明化合物1、2、3のヒト及びマウスにおける代謝固有クリアランスは、いずれにおいても0.06 mL/min/mg protein以下であった。

[0135] (方法2)

ガラス試験管内で、ヒト(XENOTECH社)、マウス(雄性、7週齢、ICRを用いた自社調製;日本チャールスリバー社)肝マイクロソーム溶液と被験化合物を37°Cにて25分インキュベートし、代謝安定性評価を行った。インキュベーション混合液には、100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4、和光純薬製)、3mM MgCl<sub>2</sub>(和光純薬製)、5mM グルコース6リン酸(Roche社製)、1mM EDTA(東京化成製)、1I. U. グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ(Roche社製)、0.2mg/mLの肝マイクロソームが含まれる。被験化合物をあらかじめDMSOへ溶解し、反応液へ終濃度1 μMとなるように添加した。代謝反応は終濃度1mMとなるようにNADPH(Roche社製)溶液を添加することで

開始し、25分後、反応液と等容積のアセトニトリル(フィッシャー社製)を添加することで反応停止した。反応停止後、遠心上清を液体クロマトグラフィー付質量分析装置(島津製作所、Shimadzu2010A)にて未変化体濃度を測定した。発明化合物1、17、27、30、35、36、46のヒト及びマウスにおける代謝固有クリアランスは、いずれにおいても0.05

mL/min/mg protein以下であった。

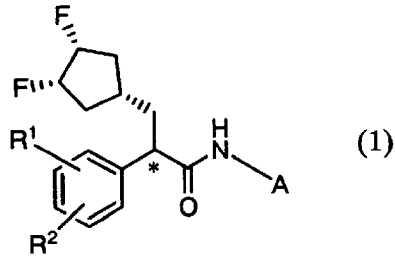
#### 産業上の利用可能性

[0136] 本発明のグルコキナーゼ活性化物質は、優れたGK活性化作用又は血糖降下作用を有し、副作用(例えば、QT間隔延長、低血糖症状など)が少ないので、糖尿病、肥満などの治療又は予防のための医薬として有用である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



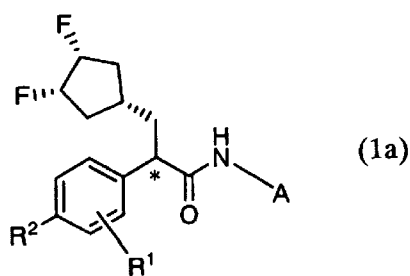
(式中、\*を付した炭素原子の立体配置はR配置であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルフィニル基又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し、Aは置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[2]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基である請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[3]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチルスルホニル基である請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[4] 一般式(1a)

[化2]



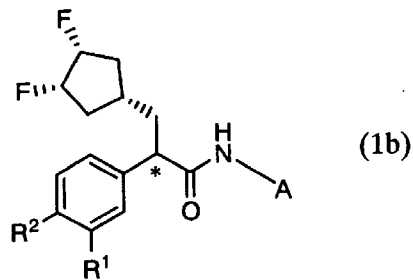
(式中、\*、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びAは前記定義に同じ)

で表される請求項1～3のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩

。

[5] 一般式(1b)

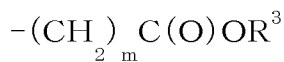
[化3]



(式中、\*、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びAは前記定義に同じ)

で表される請求項1～3のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[6] Aが、無置換又はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、若しくは式



(式中、 $R^3$ は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示し、mは0～2の整数を示す。)で表される基でモノ置換されたヘテロアリアル基である請求項1～5のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[7] Aが、無置換又はハロゲン原子若しくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基でモノ置換されたヘテロアリアル基である請求項1～5のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

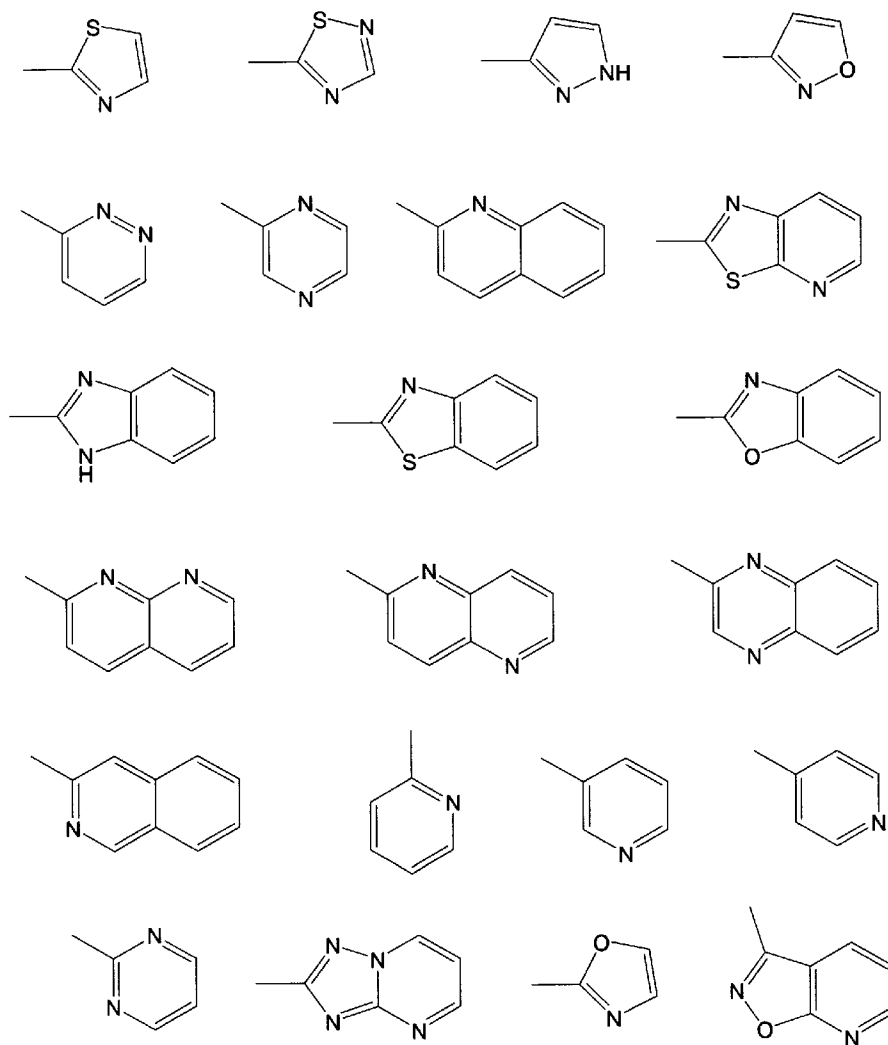
[8] Aが、無置換又はモノ置換された5員又は6員芳香族複素環であって、該芳香族複素環は硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含み、そのうち1個のヘテロ原子は結合環原子に隣接する窒素原子である請求項6又は7に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[9] Aが、無置換又はモノ置換された5員又は6員芳香族複素環を有する縮合複素環であって、該芳香族複素環は硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3のヘテロ原子を含み、そのうち1個のヘテロ原子は結合環原子に隣接する窒素原子である請求項6又は7に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[10] Aが、無置換又は置換基を有する下記より選ばれる基である請求項6又は7に記載

の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[化4]



- [11] (R)-3-((1*r*,3*R*, 4*S*)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド、(R)-3-((1*r*,3*R*, 4*S*)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド、(R)-3-((1*r*,3*R*, 4*S*)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(1-メチルピラゾール-3-イル)プロピオン酸アミド、(R)-3-((1*r*,3*R*, 4*S*)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-N-(ピリド[3, 2-d]チアゾール-2-イル)プロピオン酸アミド若しくは(R)-3-((1*r*,3*R*, 4*S*)-3, 4-

—ジフルオロシクロペンチル)—2—(4—(メチルスルホニル)フェニル)—N—(3—メチルチアジアゾール—5—イル)プロピオン酸アミド又はそれらの薬学的に許容されるその塩。

[12] (—) —3—[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —2—(4—(メチルスルホニル)フェニル) —N—(チアゾール—2—イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩。

[13] (—) —3—[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —2—(4—(メチルスルホニル)フェニル) —N—(5—フルオロチアゾール—2—イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩。

[14] (—) —3—[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —2—(4—(メチルスルホニル)フェニル) —N—(1—メチルピラゾール—3—イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩。

[15] (—) —3—[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —2—(4—(メチルスルホニル)フェニル) —N—(ピリド[3, 2—d]チアゾール—2—イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩。

[16] (—) —3—[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —2—(4—(メチルスルホニル)フェニル) —N—(3—メチルチアジアゾール—5—イル)プロピオン酸アミド又は薬学的に許容されるその塩。

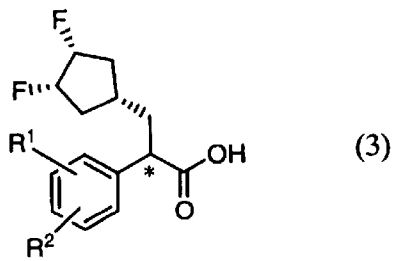
[17] 請求項1～16のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与する糖尿病の治療又は予防方法。

[18] 糖尿病の治療又は予防のための医薬を製造するための請求項1～16のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

[19] 請求項1～16のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[20] 一般式(3)

[化5]



(式中、\*を付した炭素原子の立体配置はR配置であり、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルフィニル基又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物。

[21]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチルスルホニル基である請求項20記載の化合物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2007/074638

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
C07D213/80(2006.01) i, A61K31/415(2006.01) i, A61K31/42(2006.01) i,  
A61K31/421(2006.01) i, A61K31/425(2006.01) i, A61K31/426(2006.01) i,  
A61K31/428(2006.01) i, A61K31/433(2006.01) i, A61K31/437(2006.01) i,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D213/80, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/425, A61K31/426,  
A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/44, A61K31/4402,  
A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus (STN) , REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-535589 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F), 24 November, 2005 (24.11.05), Full text; particularly, examples 34, 41, 56 & WO 2003/095438 A1 & US 2003/225283 A1 & EP 1501815 A1	1-16, 18-21
A	JP 2004-517087 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text & WO 2002/46173 A1 & US 2002/103199 A1 & EP 1341774 A1	1-16, 18-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 February, 2008 (28.02.08)	Date of mailing of the international search report 11 March, 2008 (11.03.08)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074638

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-510650 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F), 30 March, 2006 (30.03.06), Full text & WO 2004/052869 A1 & US 2004/147748 A1 & EP 1572670 A1	1-16,18-21
A	WO 2005/103021 A1 (PROSIDION LTD.), 03 November, 2005 (03.11.05), Full text & EP 1740560 A1	1-16,18-21
E,A	WO 2008/012227 A2 (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F), 24 January, 2008 (24.01.08), Full text & US 2008/021032 A1	1-16,18-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/074638

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i,  
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/455(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i,  
A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/50(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,  
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i,  
C07D215/38(2006.01)i, C07D217/22(2006.01)i, C07D231/40(2006.01)i,  
C07D237/20(2006.01)i, C07D239/42(2006.01)i, C07D241/20(2006.01)i,  
C07D241/28(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i,  
C07D263/48(2006.01)i, C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i,  
C07D277/46(2006.01)i, C07D277/82(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i,  
C07D417/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i,  
C07D498/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/4965, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/10,  
A61P43/00, C07C317/44, C07D213/75, C07D215/38, C07D217/22, C07D231/40,  
C07D237/20, C07D239/42, C07D241/20, C07D241/28, C07D241/44, C07D261/14,  
C07D263/48, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/46, C07D277/82, C07D285/08,  
C07D417/04, C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/074638

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 2005-535589 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2005.11.24, 全文, 特に、実施例34, 41, 56, 参照 & WO 2003/095438 A1 & US 2003/225283 A1 & EP 1501815 A1	1-16, 18-21	
A	JP 2004-517087 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2004.06.10, 全文 & WO 2002/46173 A1 & US 2002/103199 A1 & EP 1341774 A1	1-16, 18-21	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 28.02.2008		国際調査報告の発送日 11.03.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 高岡 裕美	4 P   3843
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2006-510650 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2006.03.30, 全文 & WO 2004/052869 A1 & US 2004/147748 A1 & EP 1572670 A1	1-16, 18-21
A	WO 2005/103021 A1 (PROSIDION LTD) 2005.11.03, 全文 & EP 1740560 A1	1-16, 18-21
EA	WO 2008/012227 A2 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2008.01.24, 全文 & US 2008/021032 A1	1-16, 18-21

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 1 7 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1 7 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

## 発明の属する分野の分類

C07D213/80(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,  
A61K31/421(2006.01)i, A61K31/425(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,  
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,  
A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4402(2006.01)i,  
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/455(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i,  
A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/50(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,  
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07C317/44(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D215/38(2006.01)i,  
C07D217/22(2006.01)i, C07D231/40(2006.01)i, C07D237/20(2006.01)i,  
C07D239/42(2006.01)i, C07D241/20(2006.01)i, C07D241/28(2006.01)i,  
C07D241/44(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i, C07D263/48(2006.01)i,  
C07D275/02(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/46(2006.01)i,  
C07D277/82(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i,  
C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i,  
C07D513/04(2006.01)i

## 調査を行った最小限資料

C07D213/80, A61K31/415, A61K31/42, A61K31/421, A61K31/425, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/44, A61K31/4402, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/455, A61K31/47, A61K31/472, A61K31/4965, A61K31/50, A61K31/505, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07C317/44, C07D213/75, C07D215/38, C07D217/22, C07D231/40, C07D237/20, C07D239/42, C07D241/20, C07D241/28, C07D241/44, C07D261/14, C07D263/48, C07D275/02, C07D277/20, C07D277/46, C07D277/82, C07D285/08, C07D417/04, C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04