

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年11月5日(05.11.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/133687 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 277/20 (2006.01)	C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	C07D 231/38 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	C07D 241/20 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)	C07D 261/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	C07D 277/44 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)	C07D 277/82 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)	C07D 285/08 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07F 9/6509 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07F 9/6539 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	

(30) 優先権データ:

特願 2008-116995 2008年4月28日(28.04.2008) JP  
特願 2008-164502 2008年6月24日(24.06.2008) 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). 高土居雅法 (TAKADOI, Masanori) [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). 山本真則 (YAMAMOTO, Masanori) [JP/JP]; 〒1910065 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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/001907

(22) 国際出願日: 2009年4月27日(27.04.2009)

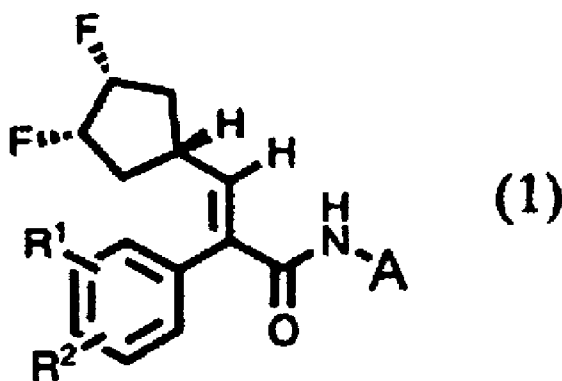
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

[続葉有]

(54) Title: CYCLOPENTYLACRYLIC ACID AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: シクロペンチルアクリル酸アミド誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound having an anti-hyperglycemic activity, which is useful for the treatment or prevention of diabetes, obesity and others. Specifically disclosed is a compound represented by general formula (1) [wherein 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, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl group or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl) group; and A represents a heteroaryl group which may have a substituent] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 【課題】 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。【解決手段】 一般式(1) (式中、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、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>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。【化1】

WO 2009/133687 A1



- (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, AO, 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, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**： シクロペンチルアクリル酸アミド誘導体

### 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

素環ー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）、アルファール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11～21）。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構造を有するアクリル酸アミド化合物については開示がない。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：W02000/058293号パンフレット
- 特許文献2：W02001/044216号パンフレット
- 特許文献3：W02001/083465号パンフレット
- 特許文献4：W02001/083478号パンフレット
- 特許文献5：W02001/085706号パンフレット
- 特許文献6：W02001/085707号パンフレット
- 特許文献7：W02002/008209号パンフレット
- 特許文献8：W02002/014312号パンフレット
- 特許文献9：W02002/046173号パンフレット
- 特許文献10：W02003/095438号パンフレット
- 特許文献11：W02004/052869号パンフレット
- 特許文献12：W02004/072031号パンフレット
- 特許文献13：W02004/072066号パンフレット
- 特許文献14：W02005/103021号パンフレット

特許文献15：W02006/016174号パンフレット

特許文献16：W02006/016178号パンフレット

特許文献17：W02006/016194号パンフレット

特許文献18：W02006/059163号パンフレット

特許文献19：米国特許第6911545号明細書

特許文献20：W02007/026761号パンフレット

特許文献21：W02008/012227号パンフレット

### 非特許文献

[0007] 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)

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 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。

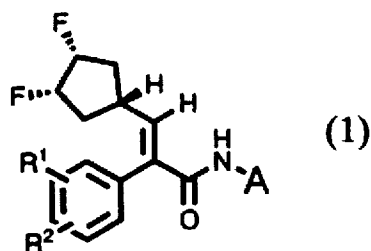
#### 課題を解決するための手段

[0009] 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、アクリル酸アミド化合物の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。

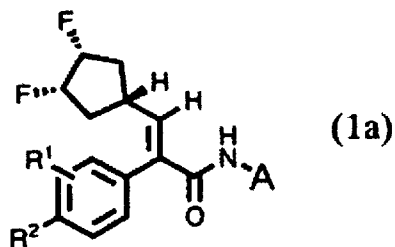
[0010] すなわち、本発明は、

1) 一般式(1)

[0011] [化1]



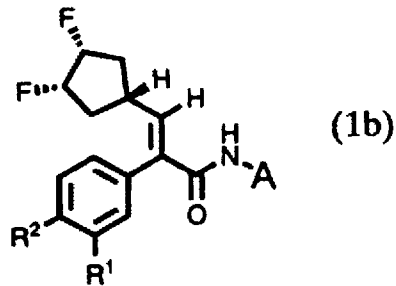
- [0012] (式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルファニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルフィニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基又は $C_1\sim C_6$ アルコキシ- $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基を示し、 $A$ は置換基を有してもよいヘテロアリール基を示す。)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩、
- [0013] 2)  $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は $C_1\sim C_6$ 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、
- [0014] 3)  $R^1$ が水素原子又はハロゲン原子であり、 $R^2$ 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、
- [0015] 4)  $R^1$ 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、
- [0016] 5)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がシクロプロピ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、
- [0017] 6)  $R^1$ 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、
- [0018] 7) 一般式 (1a)
- [0019] [化2]



- [0020] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $A$ は前記定義に同じ)で表される 1) ~ 6) 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、

[0021] 8) 一般式 (1b)

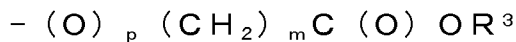
[0022] [化3]



[0023] (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)～6)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、

[0024] 9) Aが、無置換又はハロゲン原子、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい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の整数を示し、pは0又は1を示す。)で表される基でモノ置換されたヘテロアリール基である1)～8)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、

[0025] 10) Aが、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のヒドロキシアルキル基でモノ置換されたヘテロアリール基である1)～8)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、

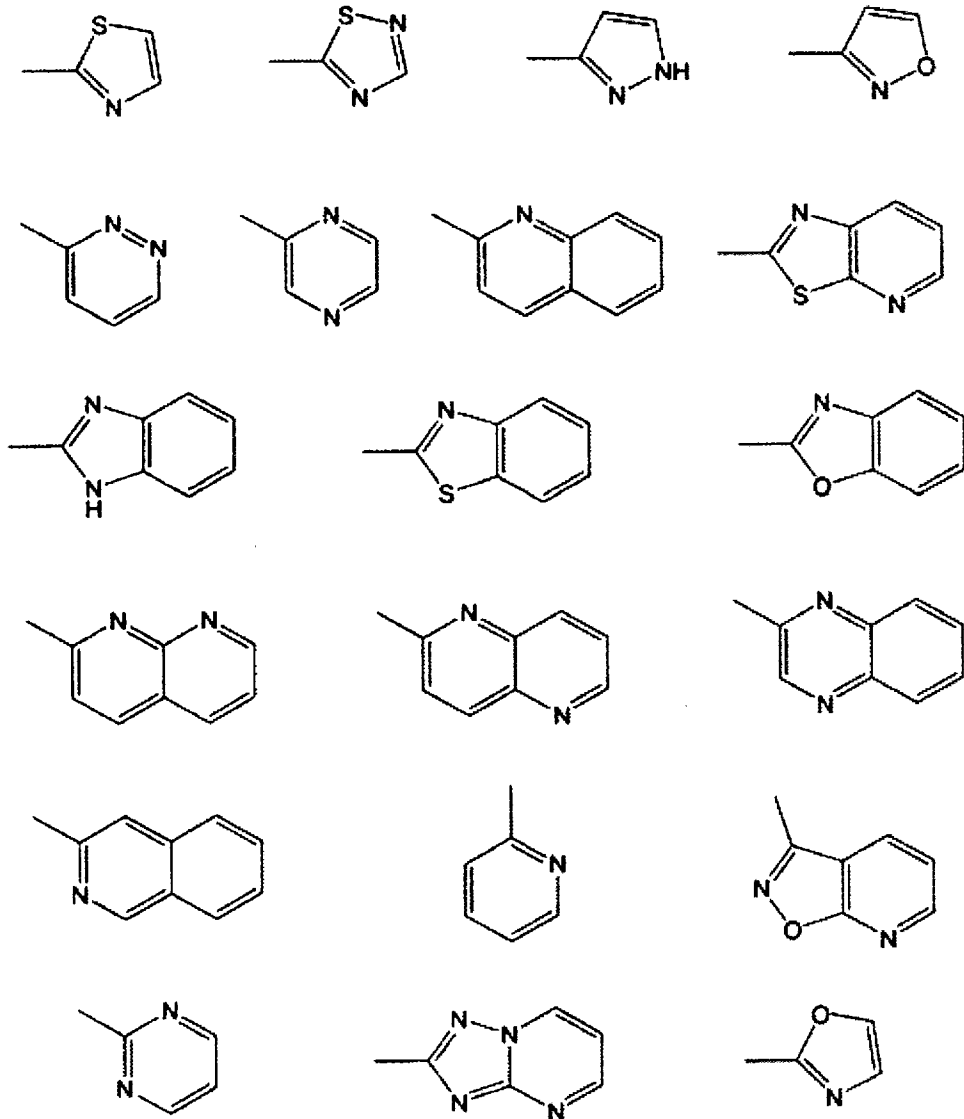
[0026] 11) Aが、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ基又はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基でモノ置換されたヘテロアリール基である1)～8)のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0027] 12) Aが、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルファニル基でモノ置換されたヘテロアリール基である1)～8)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、

- [0028] 13) 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個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9)～12)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、
- [0029] 14) 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個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9)～12)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、
- [0030] 15) 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9)～12)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、
- [0031]



[化4]



[0032] 16) (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-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)アクリル酸アミド、(E)-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-(4-メチルチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-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 - メチルチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、 (+) - (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキサラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (-) - (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキサラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (+) - (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (-) - (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) - N - (4 - tert - ブチルチアゾール - 2 - イル) - 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) アクリル酸アミド、 (E) - 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 - [4 - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2-ヒドロキシエチル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (N, N-ジメチルスルファモイル) チアゾール - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (4-メチルピペラジン - 1 - イルス

ルホニル)チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E) - 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, 2, 4 - チアジアゾール-5-イル)アクリル酸アミド、(E) - 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-1, 2, 4 - チアジアゾール-5-イル)アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - エチル-1, 2, 4 - チアジアゾール-5-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - メトキシ-1, 2, 4 - チアジアゾール-5-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E) - 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 - (ピリジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - フルオロピリジン-2-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E) - N - (5 - クロロピリジン-2-イル) - 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)アクリル酸アミド、(E) - 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 - (メチルチオ)ピリジン-2-イル]アクリル酸アミド、(E) - N - (5 - シクロプロピルピリジン-2-イル) - 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)アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3,

4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [5-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-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-(ピラジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(5-メチルピラジン-2-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(5-エチルピラジン-2-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(5-メトキシピラジン-2-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-メチルエトキシ)ピラジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-エトキシエトキシ)ピラジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-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-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピラジン-2-イル]アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) -3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-ヒドロキシエチルチ

オ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-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-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]ピラジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-[(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]ピラジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-[(2R)-1, 2-ジヒドロキシエチル]ピラジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-[(2S)-1, 2-ジヒドロキシエチル]ピラジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、5-[(E)-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)]アクリル酸アミド]ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、(5-[(E)-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)]アクリル酸アミド]ピラジン-2-イル)メチルホスホン酸ジエチル、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペ

ンチル] -N- [1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-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-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- (1- { [(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} -1H-ピラゾール-3-イル) -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- (1- { [(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} -1H-ピラゾール-3-イル) -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {1- [(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] -1H-ピラゾール-3-イル} -2- (4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {1- [(2

S) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] -1H-ピラゾール-3-イル} -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(イソキサゾール-3-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-メトキシエトキシ)チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、及び(E)-2-[2-[ (R)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド]チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イルオキシ}酢酸エチルからなる群より選ばれる1)記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

- [0033] 17) (E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(5-メチ

ルチアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、 (+) - (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、 (-) - (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、 (E) - N - (4 - tert - ブチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、 3 - {2 - [ (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾール - 4 - イル} プロピオン酸メチル、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - エチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロ



ロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (ピリジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (メチルチオ) ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E) - N - (5 - シクロプロピルピリジン-2-イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (ピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - メチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - エチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - メトキシピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (メチルチオ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N

— [5 — (2 — メチルエトキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、  
(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — [5 — (2 — メトキシエトキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — [5 — (3 — メトキシプロポキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — [5 — (2 — エトキシエトキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — {5 — [2 — (メチルチオ) エトキシ] ピラジン — 2 — イル} アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — {5 — [2 — (テトラヒドロ — 2H — ピラン — 2 — イルオキシ) エトキシ] ピラジン — 2 — イル} アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — [5 — (2 — ヒドロキシエトキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — [5 — (2 — ヒドロキシエトキシ) ピラジン — 2 — イル] アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — {5 — [(4R) — 2, 2 — ジメチル — 1, 3 — ジオキサラン — 4 — イル] ピラジン — 2 — イル} アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — {5 — [(4S) — 2, 2 — ジメチル — 1, 3 — ジオキサラン — 4 — イル] ピラジン — 2 — イル} アクリル酸アミド、(E) — 2 — (4 — (シクロプロピルスルホニル) フェニル) — 3 — [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) — 3, 4 — ジフルオロシクロペンチル] — N — {5 — [(2R) — 1, 2 — ジヒドロ

キシエチル] ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-[(2S)-1, 2-ジヒドロキシエチル]ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、5-{(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、(5-{(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イル)メチルホスホン酸ジエチル、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(1-{[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シ

クロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} - 1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - {1 - [ (2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 1H-ピラゾール-3-イル} アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} - 1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (イソキサゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E) - N - (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (6-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [6 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、2 - { (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸2-メチルエチル、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -

3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフル  
 オロシクロペンチル]-N-(チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル  
 )アクリル酸アミド、(E)-N-(5-ブトキシチアゾロ[5, 4-b]  
 ピリジン-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル  
 )-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]ア  
 クリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル  
 )-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]  
 -N-[5-(2-メトキシエトキシ)チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-  
 2-イル]アクリル酸アミド、及び2-{2-[(R)-2-(4-(シク  
 ロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-  
 ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド]チアゾロ[5, 4-b]  
 ピリジン-5-イルオキシ}酢酸エチルからなる群より選ばれる1)記載の  
 化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0034] 18) (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロ  
 ペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-N-(チアゾー  
 ル-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-  
 3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フ  
 ェニル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)アクリル酸アミド、及び  
 (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル  
 ]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-N-(1-メチル-1H  
 -ピラゾール-3-イル)アクリル酸アミドからなる群より選ばれる1)記  
 載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

[0035] 19) (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロ  
 ペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]-N  
 -(チアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3  
 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メト  
 キシエチルスルホニル)フェニル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル  
 )アクリル酸アミド、及び(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-

ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) フェニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アクリル酸アミドからなる群より選ばれる 1) 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、

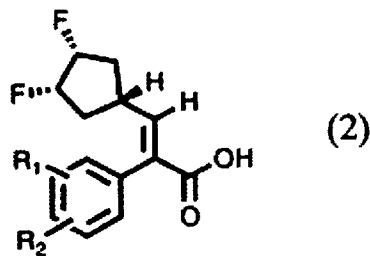
[0036] 20) 1) ~ 19) のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与する糖尿病の治療又は予防方法、

[0037] 21) 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) ~ 19) 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、

[0038] 22) 1) ~ 19) 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うる担体を含有する医薬組成物、

[0039] 23) 一般式 (2)

[0040] [化5]



[0041] (式中、 $R^1$ 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、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基を示す。) で表される化合物、

[0042] 24)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がシクロプロピルスルホニル基である 23) 記載の化合物、

[0043] 25)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチルスルホニル基である 23) 記載の化合物、  
に関する。

## 発明の効果

[0044] 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（hERG電流抑制に関連する）、インスリン誘導性低血糖症など）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形態

[0045] 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。

[0046]  $C_1 \sim C_6$ 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ができる。

[0047]  $C_1 \sim C_6$ 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、メトキシ基、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ができる。

[0048]  $C_1 \sim C_6$ 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又は炭素数3～6の環状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、シクロプロピルスルファニル基、シクロブチルスルファニル基、シクロペンチルスルファニル基などを挙げるができる。

[0049]  $C_1 \sim C_6$ 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又は炭素数3～6の環状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

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、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基などを挙げることができる。

[0050]  $C_1 \sim C_6$ 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又は炭素数3～6の環状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、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基などを挙げることができる。

[0051]  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ 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コキシ基又は炭素数3～6の環状アルコキシ基で置換された炭素数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、メトキシメチルスルホニル基、メトキシエチルスルホニル基、メトキシプロピルスルホニル基、イソプロポキシメチルスルホニル基、シクロプロポキシメチルスルホニル基などを挙げることができる。

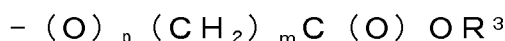
[0052] ヘテロアリアル基は、環の構成原子として硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員芳香族複素環であって、該芳香族複素環は任意にベンゼン環又は5員若しくは6員芳香族複素環と縮合環を形成してもよい。好ましいヘテロアリアル基としては、該芳香族複素環が硫黄原子、酸素原子、窒素原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、そのうち1個のヘテロ原子が結合環原子に隣接する窒素原子である基が挙げられる。なお、結合環原子とは、アミド基の窒素原子との結合にあずかる環内原子を意味し、このような結合環原子としては炭素原子が好ましい。

[0053] 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、イソオキサゾリル基、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、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、チアジアゾリル基又はピリドチアゾリル基である。

[0054] Aの「置換基を有してもよいヘテロアリール基」としては、無置換又はモノ置換のヘテロアリール基が好ましく、置換基としてはハロゲン原子、ハロゲン原子又は水酸基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基（メチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基など）、ハロゲン原子又は水酸基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル- $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ のアミノアルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル- $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アリール基（フェニル基など）、ヘテロアリール基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基で置換されていてもよい脂肪族ヘテロシクリル基（モリホリノ基、ジオキソリル基など）、脂肪族ヘテロシクリルカルボニル基、脂肪族ヘテロシクリルスルホニル基、脂肪族ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$ アルキル基、脂肪族ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、脂肪族ヘテロシクリルオキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のヒドロキシアルキルスルファニル基、ニトロ基、シアノ基、式



（式中、 $R^3$ は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルキル基を示し、 $m$ は0~2の整数、 $p$ は0又は1を示す。）で表される基、式



(式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって水酸基、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示し、 $m$ は0～2の整数を示す。)で表される基が挙げられる。

[0055] 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。

[0056] 本発明化合物の具体例としては以下の化合物及びその薬学的に許容される塩を含む。

(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 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) アクリル酸アミド、(E) - 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 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 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 - メチルチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、(+ ) - (E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 4 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル ] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(- ) - (E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 4 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル ] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(+ ) - (E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) チアゾール - 2 - イル ] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(- ) - (E) - 3 - [ (1  $\alpha$

, 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - N - (4-tert-ブチルチアゾール-2-イル) - 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) アクリル酸アミド、(E) - 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 - {4 - [2 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] チアゾール-2-イル} アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [4 - (2-ヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (N, N-ジメチルスルファモイル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル) チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 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, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アクリル酸アミド、(E) - 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-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル

酸アミド、(E)-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-(ピリジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-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)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-(メチルチオ)ピリジン-2-イル)-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)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)-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)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピリジン-2-イル]-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-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-(ピラジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-エチルピラジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-メトキシピラジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)

) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - メチルエトキシ ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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 - [ 2 - ( メチルチオ ) エトキシ ] ピラジン - 2 - イル ] アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - ヒドロキシエチルチオ ) ピラジン - 2 - イル ] アクリル酸アミド、 ( E ) - 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 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) エトキシ ] ピラジン - 2 - イル ] アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - [ ( 4 R ) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル ] ピラジン - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - [ ( 4 S ) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル ] ピ

ラジン-2-イル} -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2R) -1, 2-ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2S) -1, 2-ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 5- { (E) -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) ] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、 (5- { (E) -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) ] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イル) メチルホスホン酸ジエチル、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1- (2-フルオロエチル) -1H-ピラゾール-3-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -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- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ピ

ラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(1-{[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(1-{[(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-{1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-{1-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(イソキサゾール-3-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル) -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-メトキシエトキシ)チアゾロ[5, 4-b

] ピリジン-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アクリル酸アミド、(E)-2-{2-[(R)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド]チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-イルオキシ}酢酸エチル、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(+)-(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)チアゾール-2-イル]アクリル酸アミド、(-)-(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)チアゾール-2-イル]アクリル酸アミド、(E)-N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)チアゾール-2-イル]アクリル酸アミド、3-{2-[(E)-2-(4-



(シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾール - 4 - イル} プロピオン酸メチル、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - エチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (ピリジン - 2 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (メチルチオ) ピリジン - 2 - イル] アクリル酸アミド、(E) - N - (5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ピリジン - 2 - イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホ

ニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (ピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5-メチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5-エチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5-メトキシピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (メチルチオ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (2-メチルエトキシ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (2-メトキシエトキシ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (3-メトキシプロポキシ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (2-エトキシエトキシ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3

, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [2- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピラジン-2-イル} アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [5- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (4R) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] ピラジン-2-イル} アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (4S) -2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] ピラジン-2-イル} アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2R) -1, 2-ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2S) -1, 2-ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} アクリル酸アミド、 5- { (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、 (5- { (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イル) メチルホスホン酸ジエチル、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- [1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル]

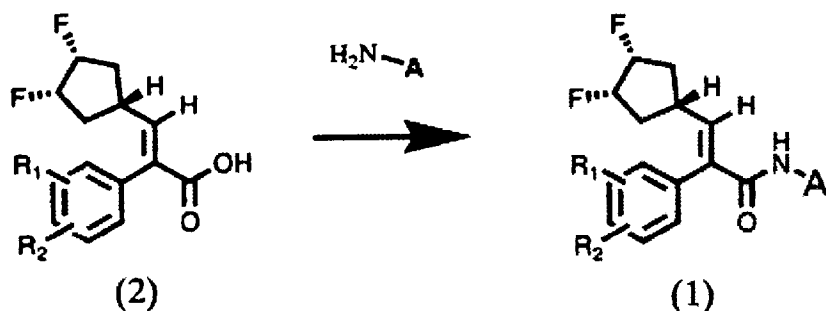
—N— [1—エチル—1H—ピラゾール—3—イル] アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— [1— (2—フルオロエチル) —1H—ピラゾール—3—イル] アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— [1— (2—ヒドロキシエチル) —1H—ピラゾール—3—イル] アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— [1— (2—ヒドロキシ—2—メチルプロピル) —1H—ピラゾール—3—イル] アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (1— { [ (4R) —2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキサラン—4—イル] メチル} —1H—ピラゾール—3—イル) アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (1— { [ (4S) —2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキサラン—4—イル] メチル} —1H—ピラゾール—3—イル) アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— {1— [ (2R) —2, 3—ジヒドロシクロピル] —1H—ピラゾール—3—イル} アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (1— { [ (4S) —2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキサラン—4—イル] メチル} —1H—ピラゾール—3—イル) アクリル酸アミド、 (E) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (イソキサゾール—3—イル) アクリル酸アミド、 (E) —N— (ベンゾ [d] チアゾール—2—イル) —2— (4— (シ

クロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (6-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [6 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、 2 - { (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸 2-メチルエチル、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) アクリル酸アミド、 (E) - N - (5-ブトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、 (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5 - (2-メトキシエトキシ) チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、 2 - { 2 - [ (R) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-イルオキシ} 酢酸エチル、 (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (エチルスルホニル) フェニル] - N - (チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド

、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]-N-(チアゾール-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル)アクリル酸アミド、(E)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アクリル酸アミド。

[0057] 本発明の一般式(1)で示される化合物は、一般式(2)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。

[0058] [化6]



[0059] (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(2)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。

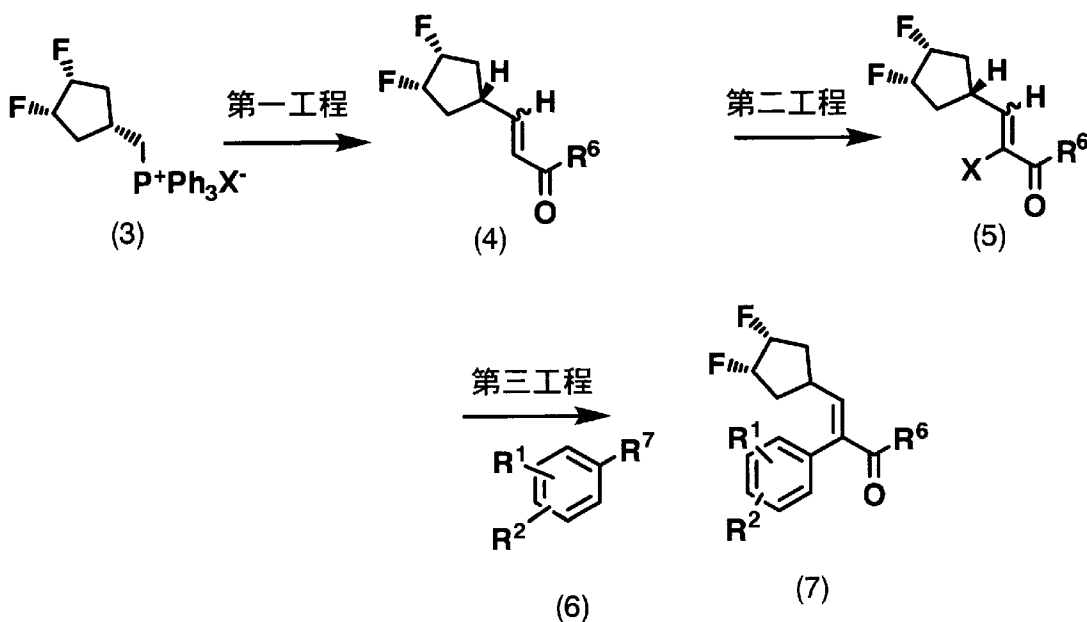
[0060] 本反応は、一般的な縮合剤を用いる方法か、活性エステル法、混合酸無水

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、塩化オキサリル、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サレート、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-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、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]ウンダー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、又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 $-78^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ で円滑に進行する。

[0061] また、本発明の一般式(1)及び(2)で示される化合物は、下記の製造工程に従っても製造することができる。

[化7]



(式中、 $\text{R}^6$ は置換基を有していてもよいアルコキシ基又は置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 $\text{R}^7$ はホウ酸誘導体、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 $\text{X}$ はハロゲン原子を示す。 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記定義に同じ)

[0062] (第一工程)

本工程は、(3)をグリオキシルアルデヒドと塩基存在下で反応させて、アクリル酸誘導体(4)を製造するものである。本反応で用いられる塩基と



しては、リチウムジイソプロピルアミド、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）アミドなどのアルカリ金属アミド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウムなどが例示できるが、本反応ではリチウムビス（トリメチルシリル）アミドが好適である。

本反応に用いる溶媒は、反応に関与しなければいかなるもの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などが用いられる。反応は-80℃~80℃で、円滑に進行する。

[0063] （第二工程）

本工程は、前記第一工程で得られる前記式(4)で表される3-(3,4-ジフルオロシクロペンチル)アクリル酸誘導体を、分子状ハロゲンを用いてハロゲン化した後、塩基を作用させて3-(3,4-ジフルオロシクロペンチル)-2-ハロゲノアクリル酸誘導体を製造するものである。

本反応で用いる塩基には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムおよび炭酸バリウムなどの炭酸塩、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、ホスファゼンベースおよびペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できるが、本反応にはトリエチルアミンが好適である。

本反応に用いる溶媒は、反応に関与しなければいかなるもの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などが用

いられる。反応は $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $80^{\circ}\text{C}$ で、円滑に進行する。

[0064] (第三工程)

本工程は、触媒および塩基存在下、一般式(6)で表される化合物を前記第二工程で得られる前記式(5)で表される3-(3,4-ジフルオロシクロペンチル)-2-ハロゲンアクリル酸誘導体と反応させて、3-(3,4-ジフルオロシクロペンチル)-2-(置換フェニル)アクリル酸誘導体を製造するものである。

一般式中、 $\text{R}^7$ が、ハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合には、例えば1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム錯体と酢酸カリウムなどの酢酸塩存在下、ホウ酸またはピナコレートジボロンなどを作用させることによりホウ酸誘導体へと変換して用いることができる。かくして得られるホウ酸誘導体は単離精製して用いるか、または反応系中で調整する。

本反応で用いる触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム錯体を用いることができる。

本反応で用いる塩基には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムおよび炭酸バリウムなどの炭酸塩、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩が用いられる。

本反応に用いる溶媒は、反応に関与しなければいかなるもの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、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、およびベン

ジルアルコール等のアルコール系溶媒および水などを単一または2種類および3種類を組み合わせて用いられる。反応は $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ で、円滑に進行する。

[0065] 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。

[0066] 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。

[0067] 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。

[0068] 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 $0.01\sim 1000\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日であり、より好ましくは約 $0.5\sim 200\text{mg}/\text{kg}$ 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。

[0069] 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薬剤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又はそれ以上

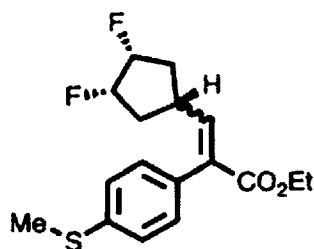
の抗糖尿病剤若しくは抗高血糖剤又は抗肥満剤との組合せで適宜用いられ得る。

[0070] 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、ペプチド又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、連続又は分割して投与することができる。

[0071] 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-(メチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル

[0072] [化8]



[0073] (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3, 4-ジフルオロシクロペンチル)メチルトリフェニルホスホニウムヨード(2.67g)をテトラヒドロフラン(10mL)に懸濁し、-40°Cアルゴン雰囲気下リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液、5.30mL)を加

えた後、同温度で2時間攪拌した。次いで反応混合物に $-40^{\circ}\text{C}$ で冷却しながら2-[(4-メチルチオ)フェニル]オキソ酢酸エチル(1.12g)のテトラヒドロフラン(3.70mL)溶液を滴下した後、同温度で2時間、さらに室温で18時間攪拌した。反応混合物に水(10mL)を加え、3mol/L塩酸でpH2とした後、テトラヒドロフランを減圧留去し、残留物を酢酸エチル(20mL $\times$ 2)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄(10mL)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(メチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(1.54g)を得た。

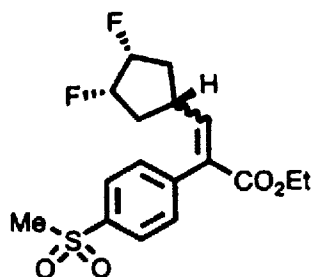
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.84-2.19 (m, 6H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.55-2.69 (m, 1H), 3.17-3.31 (m, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.68-5.04 (m, 4H), 6.13 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 6H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 327 ( $\text{MH}^+$ ).

[0074] 実施例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]アクリル酸エチル

[0075] [化9]



[0076] 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(メチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(3.00g)をジク

ロロメタン（31 mL）に溶解し、氷水浴上で冷却しながらm-クロロ過安息香酸（5.37 g）を加え、同温度で0.5時間、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾去し、濾液をジクロロメタン（42 mL）で希釈した。このジクロロメタン溶液を10%亜硫酸ナトリウム水溶液（20 mL×2）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL×2）、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、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]アクリル酸エチル（3.41 g）を得た。

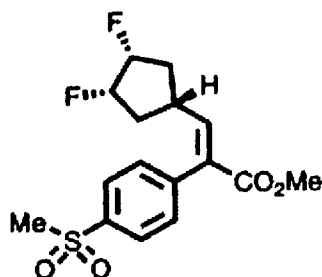
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.86–2.20 (m, 6H), 2.30–2.56 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.35–3.48 (m, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.69–5.10 (m, 4H), 6.29 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.89–7.93 (m, 2H), 7.93–7.97 (m, 2H).

MS (EI)  $m/z$ : 358 ( $\text{M}^+$ ).

[0077] 実施例3

(E)-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]アクリル酸メチル

[0078] [化10]



[0079] 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]アクリル酸エチル（5.00 g）をメタノール（26 mL）に懸濁し、室温下460 mgのナトリウムと20

mLのメタノールから調製したナトリウムメトキシド溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、得られた残渣を濾取し、メタノール(50 mL)で洗浄し、(E)-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]アクリル酸メチル(3.98 g)を得た。

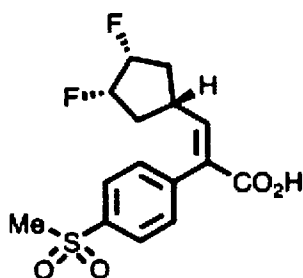
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87-2.20 (m, 4H), 2.43-2.58 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.69-4.95 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H).

MS (EI)  $m/z$ : 344 ( $\text{M}^+$ ).

[0080] 実施例 4

(E)-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]アクリル酸

[0081] [化11]



[0082] (E)-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]アクリル酸メチル(3.95 g)に濃硫酸(6.89 mL)、酢酸(37.1 mL)、および水(22.5 mL)の混液を加え、103°C(内温)で3時間加熱攪拌した。放冷後反応液を減圧留去し、残渣に水(37 mL)を加えて析出物を濾取し、水(100 mL)で洗浄した。濾取物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、ジクロロメタン抽出(15 mL $\times$ 2)した。水層に氷水浴上で冷却しながら濃塩酸を加えて酸性化し、析出物を濾取し、水(100 mL)で洗浄して(E)-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]アクリル酸(3.26 g)

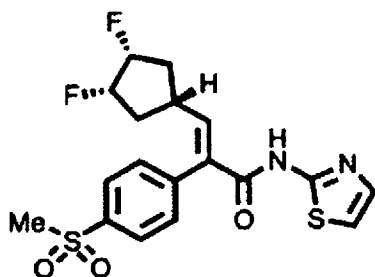
を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88–2.21 (m, 4H), 2.47–2.62 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.73–4.97 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.94–7.99 (m, 2H). MS (EI)  $m/z$ : 330 ( $\text{M}^+$ ).

[0083] 実施例 5

(E) - 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) アクリル酸アミド (発明化合物 1 A)

[0084] [化12]



[0085] (E) - 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 ] アクリル酸 (343 mg) に塩化チオニル (3.43 mL) を加え45分加熱還流した。室温に冷却後、塩化チオニルを留去し、トルエン (3 mL  $\times$  3) を加え減圧留去した。得られた残渣に食塩 - 氷水浴上で2-アミノチアゾール (104 mg) のピリジン溶液 (1.37 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、1 mol/L 塩酸 (30 mL  $\times$  2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (30 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、さらに得られた化合物をジエチルエーテルを用いて洗浄し、(E) - 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) アクリル酸アミド (154 mg) を得た。



MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 413.08051; found, 413.08048.

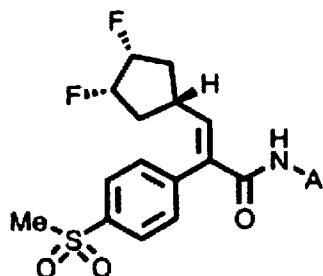
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82–2.01 (m, 2H), 2.07–2.25 (m, 2H), 2.48–2.60 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.84–5.08 (m, 2H), 7.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.4 (brs, 1H).

[0086] 実施例 6

発明化合物 2 A ~ 6 2 A を実施例 5 と同様な操作により製造した。

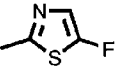
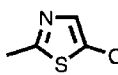
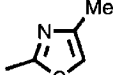
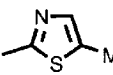
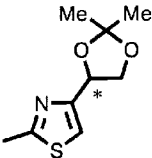
なお、表中の旋光度は、発明化合物 7 A、8 A、4 0 A、4 1 A、5 3 A、5 4 A はメタノールを溶媒として、発明化合物 5 1 A、5 2 A はジクロロメタンを溶媒として、残りはクロロホルムを溶媒として測定した。

[0087] [化13]



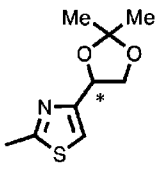
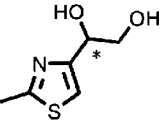
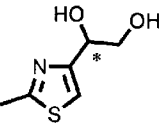
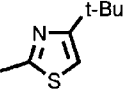
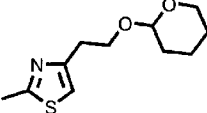
[0088]

[表1]

化合物 No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
2A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93–2.15 (m, 4H), 2.38–2.48 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 4.75–4.80 (m, 1H), 4.88–4.93 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H).	(ESI+) 431.1 (MH+)	
3A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.80–2.00 (m, 2H), 2.04–2.25 (m, 2H), 2.47–2.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.78–5.12 (m, 2H), 6.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.7 (s, 1H).	(ESI+) 447.1 (MH+)	
4A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.71–2.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.35–2.48 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 4.71–4.95 (m, 2H), 6.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.36 (brs, 1H).	(ESI+) 427.1 (MH+)	
5A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.92–2.19 (m, 4H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.44–7.47 (m, 2H), 8.04–8.10 (m, 2H), 8.30 (brs, 1H).	(ESI+) 427.1 (MH+)	
6A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.96–2.20 (m, 4H), 2.37–2.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.74–4.80 (m, 1H), 4.87–4.93 (m, 1H), 5.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).	(ESI+) 513.1 (MH+)	(+)

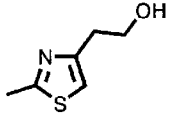
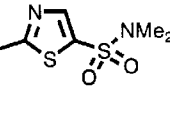
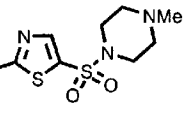

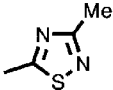

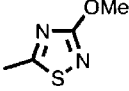
[0089]

[表2]

7A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.96–2.20 (m, 4H), 2.37–2.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.74–4.80 (m, 1H), 4.87–4.93 (m, 1H), 5.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).	513.1	(-)
8A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93–2.19 (m, 4H), 2.36 (brs, 1H), 2.40–2.52 (m, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.69–3.84 (m, 2H), 4.67–4.74 (m, 1H), 4.74–4.82 (m, 1H), 4.86–4.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H).	437.1	(+)
9A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93–2.19 (m, 4H), 2.36 (brs, 1H), 2.40–2.52 (m, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.69–3.84 (m, 2H), 4.67–4.74 (m, 1H), 4.74–4.82 (m, 1H), 4.86–4.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H).	437.1	(-)
10A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26 (s, 9H), 1.90–2.19 (m, 4H), 2.37–2.52 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 4.71–4.96 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 8.05–8.11 (m, 2H), 8.46 (brs, 1H).	469.1	(-)
11A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.42–1.85 (m, 6H), 1.90–2.19 (m, 4H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.41–3.50 (m, 1H), 3.65 (td, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 3.71–3.81 (m, 1H), 3.97 (td, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.72–4.95 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.43 (brs, 1H).	541.2	(-)


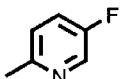
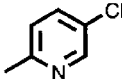
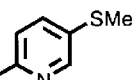
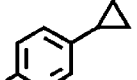
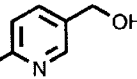
[0090]

[表3]

12A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.91–2.19 (m, 4H), 2.36–2.50 (m, 1H), 2.55 (brs, 1H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.85 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.72–4.96 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 8.06–8.11 (m, 2H), 8.48 (brs, 1H).	(ESI+)(MH+)	457.1
13A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.93–2.19 (m, 4H), 2.41–2.54 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.74–4.97 (m, 2H), 7.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.07–8.12 (m, 2H), 8.67 (brs, 1H).	(ESI+)(MH+)	520.1
14A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.82–1.99 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.39–2.41 (m, 4H), 2.51–2.65 (m, 1H), 2.90–3.00 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 4.86–4.95 (m, 1H), 5.00–5.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	(ESI+)(MH+)	575.1
15A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.93–2.22 (m, 4H), 2.42–2.56 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 4.75–4.97 (m, 2H), 7.32–7.38 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91–9.05 (m, 1H).	(ESI+)(MH+)	414.1
16A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.92–2.20 (m, 4H), 2.39–2.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.73–4.97 (m, 2H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.50 (m, 2H), 8.08–8.12 (m, 2H), 8.76 (brs, 1H).	(ESI+)(MH+)	428.1
17A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.33 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.94–2.20 (m, 4H), 2.42–2.55 (m, 1H), 2.85 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.75–4.98 (m, 2H), 7.35 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 8.09–8.14 (m, 2H), 8.76 (brs, 1H).	(ESI+)(MH+)	442.1
18A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.93–2.18 (m, 4H), 2.42–2.52 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.74–4.83 (m, 1H), 4.88–4.96 (m, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H).	(ESI+)(MH+)	444.1

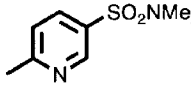

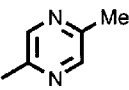
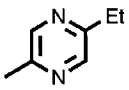
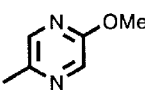
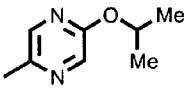
[0091]

[表4]

19A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.90–2.20 (m, 4H), 2.37–2.46 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.70–4.82 (m, 1H), 4.88–4.93 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	407.2
20A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.91–2.19 (m, 4H), 2.35–2.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43–7.51 (m, 3H), 7.64 (brs, 1H), 8.04–8.10 (m, 3H), 8.32 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	425.1
21A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.92–2.20 (m, 4H), 2.36–2.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.64 (brs, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	441.1
22A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.92–2.19 (m, 4H), 2.35–2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.04–8.09 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	453.1
23A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 0.61–0.71 (m, 2H), 0.94–1.04 (m, 2H), 1.77–1.90 (m, 1H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.33–2.48 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.70–4.95 (m, 2H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.44–7.50 (m, 2H), 7.59 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	447.2
24A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.90–2.30 (m, 4H), 2.40–2.47 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.74–4.80 (m, 1H), 4.87–4.93 (m, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	437.1

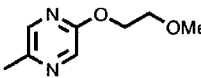
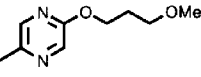
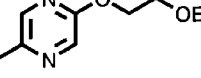
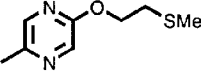
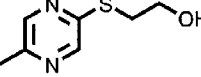
[0092]

[表5]

25A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.90–2.17 (m, 4H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 4.75–4.81 (m, 1H), 4.90–4.95 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.06–8.10 (m, 3H), 8.47 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	514.1
26A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.95–2.14 (m, 4H), 2.39–2.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.75–4.95 (m, 2H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (brs, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	408.1
27A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.94–2.18 (m, 4H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.73–4.94 (m, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	422.1
28A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.93–2.20 (m, 4H), 2.37–2.51 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.71–4.96 (m, 2H), 7.16 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 8.04–8.10 (m, 3H), 9.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	436.2
29A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.92–2.20 (m, 4H), 2.37–2.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.74–4.80 (m, 1H), 4.89–4.93 (m, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	438.1
30A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.98–2.15 (m, 4H), 2.36–2.47 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.74–4.79 (m, 1H), 4.87–4.92 (m, 1H), 5.26 (sep, J = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	466.2

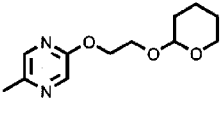
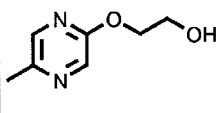
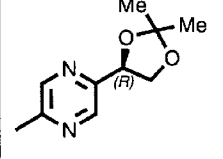
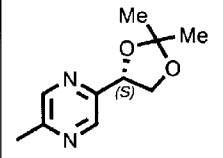
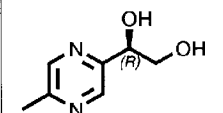
[0093]

[表6]

31A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93–2.18 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.73–3.76 (m, 2H), 4.48–4.50 (m, 2H), 4.74–4.93 (m, 2H), 7.15 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.48 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 482.2 (MH+)
32A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92–2.19 (m, 6H), 2.35–2.48 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.71–4.95 (m, 2H), 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 496.2 (MH+)
33A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.92–2.19 (m, 4H), 2.35–2.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75–3.81 (m, 2H), 4.44–4.51 (m, 2H), 4.72–4.94 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05–8.09 (m, 2H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 496.2 (MH+)
34A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94–2.17 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.37–2.48 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.73–4.81 (m, 1H), 4.86–4.94 (m, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 498.1 (MH+)
35A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92–2.20 (m, 4H), 2.37–2.51 (m, 1H), 3.07 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.72–4.96 (m, 2H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.52 (m, 3H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 484.1 (MH+)

[0094]

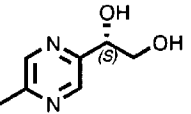
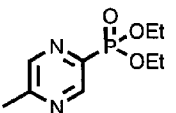
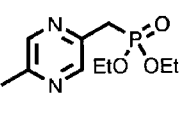
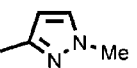
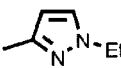
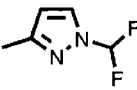
[表7]

36A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51–1.62 (m, 4H), 1.70–1.83 (m, 2H), 2.00–2.13 (m, 4H), 2.37–2.47 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.49–3.53 (m, 1H), 3.78–3.82 (m, 1H), 3.82–3.91 (m, 1H), 4.03–4.09 (m, 1H), 4.45–4.56 (m, 1H), 4.68 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.70–4.80 (m, 1H), 4.87–4.92 (m, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 552.2 (MH+)	
37A		<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85–2.00 (m, 2H), 2.05–2.25 (m, 2H), 2.52–2.56 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 5.5 Hz, 4.9 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83–4.95 (m, 1H), 4.96–5.06 (m, 1H), 6.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H).</p>	(ESI+) 468.1 (MH+)	
38A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.92–2.21 (m, 4H), 2.38–2.52 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.73–4.96 (m, 2H), 5.21 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (brs, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 508.2 (MH+)	(–)
39A		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.92–2.21 (m, 4H), 2.38–2.52 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.73–4.97 (m, 2H), 5.21 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.60 (brs, 1H), 8.06–8.10 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 508.2 (MH+)	(–)
40A		<p>(CD<sub>3</sub>OD) δ 1.85–2.05 (m, 2H), 2.08–2.28 (m, 2H), 2.56–2.70 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 4.73–4.97 (m, 3H), 6.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 2H), 8.00–8.05 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H).</p>	(ESI+) 468.1 (MH+)	(–)

[0095]

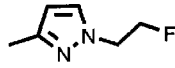
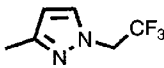
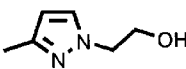
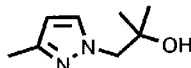
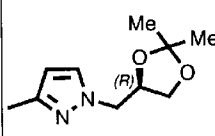


[表8]

41A		(CD3OD) $\delta$ 1.86–2.06 (m, 2H), 2.09–2.29 (m, 2H), 2.56–2.71 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 4.74–5.01 (m, 3H), 6.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 2H), 8.00–8.06 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	468.1	(+)
42A		(CDCl3) $\delta$ 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.93–2.22 (m, 4H), 2.39–2.53 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 4.15–4.33 (m, 4H), 4.74–4.97 (m, 2H), 7.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.74 (brs, 1H), 8.06–8.12 (m, 2H), 8.71–8.73 (m, 1H), 9.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	544.2	
43A		(CDCl3) $\delta$ 1.85 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.98–2.17 (m, 4H), 2.39–2.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.39 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 4.06–4.13 (m, 4H), 4.75–4.80 (m, 1H), 4.88–4.94 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).	558.2	
44A		(CDCl3) $\delta$ 1.91–2.14 (m, 4H), 2.32–2.43 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.71–4.92 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.45 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.03 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H).	410.1	
45A		(CDCl3) $\delta$ 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.88–2.18 (m, 4H), 2.30–2.45 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.01 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.69–4.94 (m, 2H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43–7.50 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	424.2	
46A		(CDCl3) $\delta$ 1.93–2.17 (m, 4H), 2.35–2.46 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.72–4.92 (m, 2H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H).	446.1	

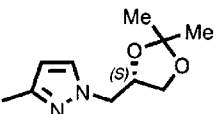
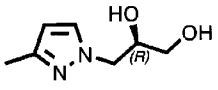
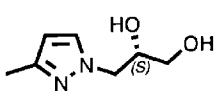

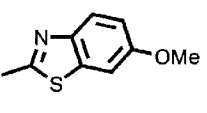
[0096]

[表9]

47A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93–2.15 (m, 4H), 2.34–2.42 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 4.21 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.71–4.78 (m, 1H), 4.85–4.90 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45–7.47 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 442.1 (MH+)	
48A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.92–2.13 (m, 4H), 2.33–2.46 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 4.52 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.72–4.92 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (brs, 1H), 8.05 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 2H).	(ESI+) 478.1 (MH+)	
49A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.91–2.16 (m, 4H), 2.33–2.45 (m, 1H), 2.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.90 (q, J = 4.89 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 4.9, 6.1 Hz, 2H), 4.72–4.93 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.46 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.05 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H).	(ESI+) 440.1 (MH+)	
50A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13 (s, 6H), 1.92–2.16 (m, 4H), 2.32–2.42 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (brs, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.72–4.80 (m, 1H), 4.84–4.92 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H).	(ESI+) 468.2 (MH+)	
51A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.96–2.11 (m, 2H), 2.33–2.44 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 8.6 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.6 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.06–4.08 (m, 2H), 4.32–4.38 (m, 1H), 4.71–4.79 (m, 1H), 4.84–4.93 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	(ESI+) 510.2 (MH+)	(+)

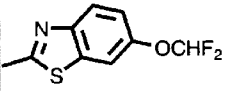
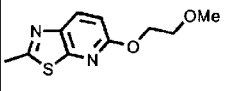
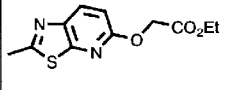
[0097]

[表10]

52A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.91–2.16 (m, 4H), 2.31–2.46 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.05–4.09 (m, 2H), 4.31–4.40 (m, 1H), 4.70–4.94 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42–7.49 (m, 3H), 8.02–8.07 (m, 2H).	(ESI+) 397.1	(-)
53A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1.83–2.01 (m, 2H), 2.09–2.24 (m, 2H), 2.54–2.66 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89–3.94 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 4.73–4.95 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 470.2	(+)
54A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1.81–2.01 (m, 2H), 2.08–2.26 (m, 2H), 2.52–2.67 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88–3.95 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 4.73–4.96 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49–7.55 (m, 3H), 7.99–8.05 (m, 2H).	(ESI+) (MH+) 470.2	(-)
55A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.92–2.20 (m, 4H), 2.36–2.50 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.88–7.99 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+) 397.1	(-)
56A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.85–2.02 (m, 2H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 4.87–4.93 (m, 1H), 5.00–5.05 (m, 1H), 6.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.6 (s, 1H).	(ESI+) 493.1	(-)

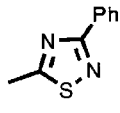
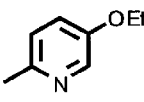
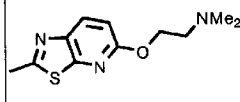
[0098]

[表11]

57A		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.82-2.15 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 4.85-4.95 (m, 1H), 5.00-5.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 86.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 12.7 (s, 1H).</p>	(ESI+) 529.1 (MH+)	
58A		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.95-2.17 (m, 4H), 2.39-2.51 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.77-3.79 (m, 2H), 4.54-4.67 (m, 2H), 4.75-4.95 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.41 (brs, 1H).</p>	(ESI+) 538.1 (MH+)	
59A		<p>(CDCl3) <math>\delta</math> 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.91-2.20 (m, 4H), 2.38-2.52 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 4.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.74-4.99 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (brs, 1H).</p>	(ESI+) 566.1 (MH+)	

[0099]

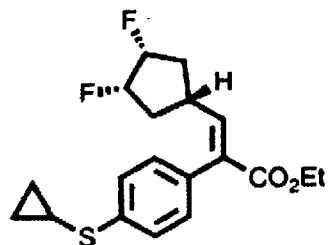
[表12]

化合物 No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)
60A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.22 (m, 2H), 1.46–1.50 (m, 2H), 1.98–2.20 (m, 4H), 2.44–2.54 (m, 1H), 2.57–2.63 (m, 1H), 4.77–4.83 (m, 1H), 4.90–4.93 (m, 1H), 7.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.42–7.45 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.11–8.14 (m, 2H), 8.88 (s, 1H).	(ESI+) 516.2 (MH+)
61A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.33–2.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.71–4.94 (m, 2H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H).	(ESI+) 451.2 (MH+)
62A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93–2.20 (m, 4H), 2.29–2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.73–4.96 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 551.2 (MH+)

## [0100] 実施例 7

(E) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルチオ) フェニル ] - 3 - [ ( 1 α , 3 α , 4 α ) - 3 , 4 - ジフルオロシクロペンチル ] アクリル酸エチル

## [0101] [化14]



[0102] ( 1 α , 3 α , 4 α ) - ( 3 , 4 - ジフルオロシクロペンチル ) メチルトリフェニルホスホニウムヨード ( 6 0 . 9 g ) をテトラヒドロフラン ( 1 8 6 m L ) に懸濁し、氷水浴上で冷却しながらリチウムビス ( トリメチルシ

リル) アミド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、120 mL) を加えた後、同温度でさらに1時間攪拌した。次いで反応混合物に氷水浴上で冷却しながら [(4-シクロプロピルチオ) フェニル] オキシ酢酸エチル (25.0 g) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液を滴下した後、同温度で1時間、さらに室温で5時間攪拌した。反応混合物に水 (230 mL) を加え、1 mol/L 塩酸で pH 6 とした後、テトラヒドロフランを減圧留去し、残留物を酢酸エチル (2 × 540 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、飽和食塩水 (180 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(E)-2-[4-(シクロプロピルチオ) フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸エチル (12.2 g)、(Z)-2-[4-(シクロプロピルチオ) フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸エチル (7.71 g)、および E、Z 混合物である 2-[4-(シクロプロピルチオ) フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸エチル (14.5 g) を得た。このうち標題化合物のみを次工程へ進めた。

MS (EI) m/z: 352 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 352.1309; found, 352.1302.

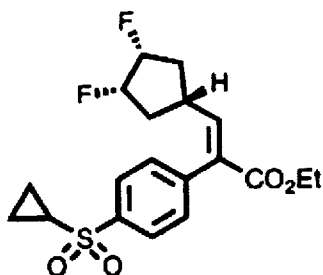
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.69-0.73 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.73-4.92 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.03-7.37 (m, 2H).

#### [0103] 実施例 8

(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸エチル

#### [0104]

[化15]



[0105] (E)-2-[4-(シクロプロピルチオ)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸エチル (8.81 g) をジクロロメタン (90 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらm-クロロ過安息香酸 (14.6 g) を加えた後、同温度で1時間、さらに室温で1時間攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾去し、濾液をジクロロメタン (150 mL) で希釈した。このジクロロメタン溶液を10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (2×35 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2×35 mL)、水 (35 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸エチル (9.54 g) を得た。

MS (EI)  $m/z$ : 384 ( $M^+$ ).

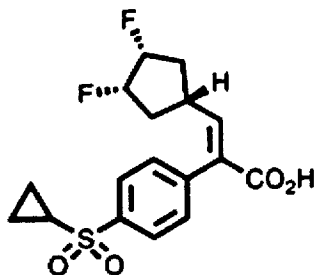
HRMS (EI) for  $C_{19}H_{22}F_2N_2O_4S(M^+)$ : calcd, 384.1207; found, 384.1163.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.03-1.10 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.91-2.17 (m, 4H), 2.47-2.58 (m, 2H), 4.24 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.74-4.94 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H).

[0106] 実施例9

(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸

[0107] [化16]



[0108] (E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸エチル (9.54 g) に濃硫酸 (15.0 mL)、酢酸 (80.0 mL)、および水 (48.0 mL) の混液を加え、98°C (内温) で6時間加熱攪拌した。放冷後反応液を減圧留去し、残渣に水 (80 mL) を加えて析出物を濾取し、水洗した。濾取物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) に溶解し、ジクロロメタン (50 mL x 2) で洗浄した。水層に氷水浴上で冷却しながら濃塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、析出物を濾取した。濾取物を水 (100 mL) で洗浄して (E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸 (7.79 g) を得た。

MS (EI) m/z: 356 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S(M<sup>+</sup>): calcd, 356.0894; found, 356.0870.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.05-1.10 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 4H), 2.46-2.62 (m, 2H), 4.76-4.94 (m, 2H), 7.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.91-7.93 (m, 2H).

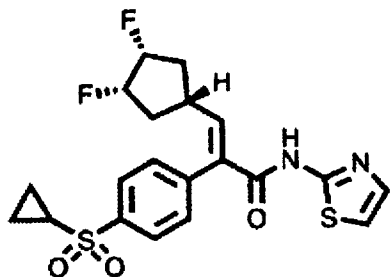
[0109] 実施例 10

(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(チアゾール-2-イル)アクリル酸アミド (発明化合物 1B)

[0110]



[化17]



[0111] (E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸 (108 mg) に塩化チオニル (1.00 mL) を加え 1.5 時間加熱還流した。室温に冷却後、塩化チオニルを留去し、トルエン (0.5 mL) を加え減圧留去した。得られた残渣を脱水テトラヒドロフラン (0.4 mL) に溶解し、食塩-氷水浴上で 2-アミノチアゾール (30.3 mg) のピリジン溶液 (0.40 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、1 mol/L 塩酸 (8 mL  $\times$  2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)、飽和食塩水 (3 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: アセトン = 20 : 1) で精製し、さらに得られた化合物をジエチルエーテルを用いて洗浄し、(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(チアゾール-2-イル)アクリル酸アミド (66.5 mg) を得た。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 439.1 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 439.09616; found, 439.09701.

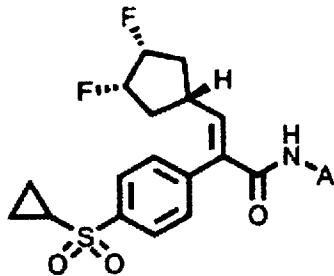
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (ddd, J = 13.4, 6.7, 2.5 Hz, 2H), 1.45 (ddd, J = 10.4, 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.93-2.17 (m, 4H), 2.37-2.17 (m, 1H), 2.57 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 4.73-4.94 (m, 2H), 7.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.67 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 8.03 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (brs, 1H).

## [0112] 実施例 1 1

発明化合物 2 B ~ 1 0 9 B を実施例 1 0 と同様な操作により製造した。

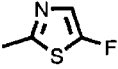
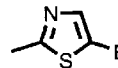
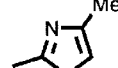
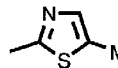
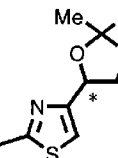
なお、表中の旋光度は、発明化合物 6 B、7 B はメタノールを溶媒として、残りはクロロホルムを溶媒として測定した。

## [0113] [化18]



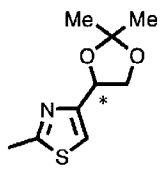
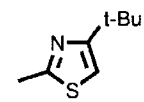
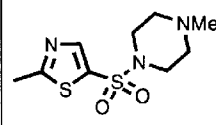
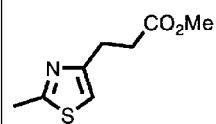

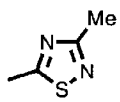
## [0114]

[表13]

化合物 No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	旋光度
2B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.20 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.89–2.18 (m, 4H), 2.34–2.48 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 4.72–4.94 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.15 (s, 1H).	(ESI+) 457.1 (MH+)	
3B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.92–2.18 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41–7.45 (m, 2H), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).	(ESI+) 517.0 (MH+)	
4B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.21 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.90–2.16 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.37–2.47 (m, 1H), 2.53–2.62 (m, 1H), 4.69–4.94 (m, 2H), 6.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40–7.54 (m, 2H), 7.99–8.05 (m, 2H), 8.40 (brs, 1H).	(ESI+) (453.1) (MH+)	
5B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0.99–1.20 (m, 4H), 1.81–2.00 (m, 2H), 2.07–2.25 (m, 2H), 2.33 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.42–2.60 (m, 1H), 2.85–2.94 (m, 1H), 4.83–5.09 (m, 2H), 6.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.88–7.93 (m, 2H).	(ESI+) 453.1 (MH+)	
6B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.45–1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.93–2.16 (m, 4H), 2.36–2.47 (m, 1H), 2.55–2.62 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.73–4.81 (m, 1H), 4.84–4.94 (m, 1H), 5.08 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).	(ESI+) 539.1 (MH+)	(+)

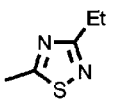
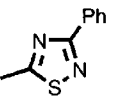

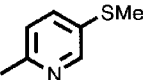
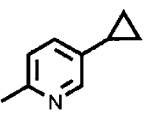
[0115]

[表14]

7B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.45–1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.93–2.16 (m, 4H), 2.36–2.47 (m, 1H), 2.55–2.62 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.73–4.81 (m, 1H), 4.84–4.94 (m, 1H), 5.08 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).	(ESI+)	539.1	(-)
8B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.20 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.41–1.49 (m, 2H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.53–2.63 (m, 1H), 4.71–4.95 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.44 (brs, 1H).	(ESI+)	495.2	
9B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.20 (m, 2H), 1.44–1.48 (m, 2H), 1.95–2.17 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.43–2.54 (m, 6H), 3.07–3.16 (m, 4H), 4.74–4.97 (m, 2H), 7.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+)	601.1	
10B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.21 (m, 2H), 1.43–1.49 (m, 2H), 1.91–2.17 (m, 4H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.54–2.68 (m, 3H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.71–4.94 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.41–7.45 (m, 2H), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.41 (s, 1H).	(ESI+)	525.2	
11B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.01–1.19 (m, 4H), 1.82–2.26 (m, 4H), 2.42–2.69 (m, 1H), 2.86–2.95 (m, 1H), 4.84–5.10 (m, 2H), 7.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90–7.94 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 13.3 (brs, 1H).	(ESI+)	440.1	
12B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.22 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.93–2.18 (m, 4H), 2.40–2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.53–2.62 (m, 1H), 4.73–4.96 (m, 2H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 8.03–8.07 (m, 2H), 8.72 (brs, 1H).	(ESI+)	454.1	

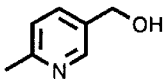
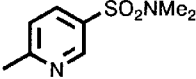

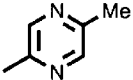
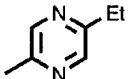
[0116]

[表15]

13B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15–1.22 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.43–1.50 (m, 2H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.39–2.52 (m, 1H), 2.53–2.63 (m, 1H), 2.83 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 4.72–4.96 (m, 2H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.73 (brs, 1H).	(ESI+)(MH+)	468.1
14B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.22 (m, 2H), 1.46–1.50 (m, 2H), 1.98–2.20 (m, 4H), 2.44–2.54 (m, 1H), 2.57–2.63 (m, 1H), 4.77–4.83 (m, 1H), 4.90–4.93 (m, 1H), 7.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.42–7.45 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.11–8.14 (m, 2H), 8.88 (s, 1H)	(ESI+)(MH+)	516.2
15B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09–1.18 (m, 2H), 1.40–1.47 (m, 2H), 1.92–2.18 (m, 4H), 2.34–2.48 (m, 1H), 2.51–2.60 (m, 1H), 4.71–4.94 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.3, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70–7.77 (m, 1H), 7.99–8.04 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	433.2
16B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.08–1.21 (m, 2H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.50–2.60 (m, 1H), 4.69–4.96 (m, 2H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43–7.47 (m, 2H), 7.64 (brs, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.98–8.04 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	479.2
17B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.60–0.73 (m, 2H), 0.93–1.04 (m, 2H), 1.08–1.20 (m, 2H), 1.39–1.47 (m, 2H), 1.79–1.90 (m, 1H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.33–2.47 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 4.70–4.94 (m, 2H), 7.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.98–8.03 (m, 3H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	473.2

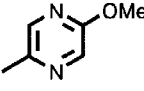
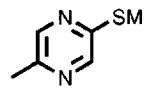
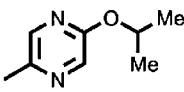
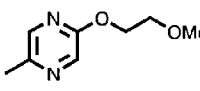
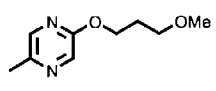
[0117]

[表16]

18B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.03–1.16 (m, 4H), 1.87–2.01 (m, 2H), 2.08–2.22 (m, 2H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.85–5.05 (m, 2H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.5 (s, 1H).	(ESI+)(MH+)	463.2
19B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.18 (m, 2H), 1.43–1.47 (m, 2H), 1.96–2.17 (m, 4H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 4.75–4.96 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	540.1
20B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.18 (m, 2H), 1.42–1.47 (m, 2H), 1.93–2.20 (m, 4H), 2.37–2.60 (m, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.02–8.06 (m, 2H), 8.18–8.20 (m, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	434.2
21B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14 (ddd, J = 14.1, 6.1, 2.3 Hz, 2H), 1.45 (ddd, J = 11.0, 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.94–2.18 (m, 4H), 2.39–2.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52–2.59 (m, 1H), 4.74–4.94 (m, 2H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	448.2
22B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10–1.18 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 1.41–1.47 (m, 2H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.51–2.60 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 4.71–4.95 (m, 2H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 8.00–8.07 (m, 3H), 9.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H).	(ESI+)(MH+)	462.2

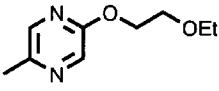
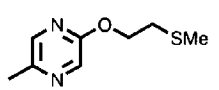
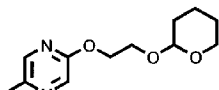
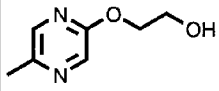
[0118]

[表17]

23B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.17 (m, 2H), 1.42–1.46 (m, 2H), 1.94–2.17 (m, 4H), 2.37–2.48 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.73–4.93 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 3H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) 464.2
24B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10–1.17 (m, 2H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.91–2.19 (m, 4H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.51–2.65 (m, 4H), 4.71–4.95 (m, 2H), 7.16 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.43–7.49 (m, 3H), 8.01–8.09 (m, 3H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) 480.1
25B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.18 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.51–2.60 (m, 1H), 4.71–4.94 (m, 2H), 5.26 (seq, J = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99–8.04 (m, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) 492.2
26B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14 (ddd, J = 14.1, 6.1, 1.2 Hz, 2H), 1.44 (ddd, J = 9.8, 6.7, 1.8 Hz, 2H), 1.94–2.18 (m, 4H), 2.36–2.47 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.73–3.77 (m, 2H), 4.47–4.51 (m, 2H), 4.72–4.91 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.46 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) 508.2
27B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.08–1.18 (m, 2H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.92–2.18 (m, 6H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.72–4.94 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00–8.04 (m, 2H), 9.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+) 522.2

[0119]

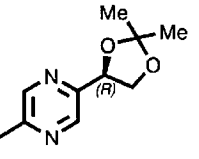
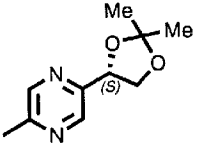
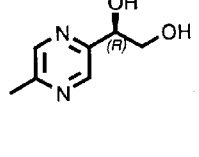
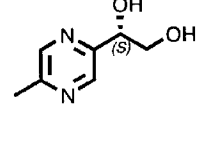
[表18]

28B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11-1.17 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.41-1.47 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 4H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 2H), 4.72-4.94 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	<p>(ESI+) 522.2 (MH+)</p>
29B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12-1.17 (m, 2H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.94-2.17 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.72-4.93 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	<p>(ESI+) 524.1 (MH+)</p>
30B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09-1.18 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 4H), 1.68-1.89 (m, 2H), 1.91-2.21 (m, 4H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.75-3.94 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 2H), 4.68 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.71-4.95 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.14-7.48 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).</p>	<p>(ESI+) 578.2 (MH+)</p>
31B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09-1.18 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.92-2.19 (m, 4H), 2.32 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 2H), 4.71-4.95 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H).</p>	<p>(ESI+) 494.2 (MH+)</p>

[0120]

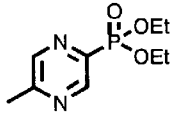
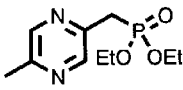
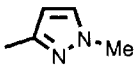
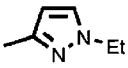
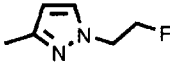


[表19]

32B		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.03–1.10 (m, 3H), 1.12–1.16 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.86–2.01 (m, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.52–2.59 (m, 1H), 2.87–2.93 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.86–5.05 (m, 2H), 5.18 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).</p>	(ESI+) 534.2 (MH+)	(-)
33B		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.03–1.16 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.86–2.01 (m, 2H), 2.10–2.22 (m, 2H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.87–2.93 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 4.85–5.06 (m, 2H), 5.18 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).</p>	(ESI+) 534.2 (MH+)	(+)
34B		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.03–1.16 (m, 4H), 1.89–2.01 (m, 2H), 2.09–2.20 (m, 2H), 2.52–2.60 (m, 1H), 2.87–2.93 (m, 1H), 3.53–3.59 (m, 1H), 3.65–3.71 (m, 1H), 4.63 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86–5.06 (m, 2H), 5.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.9 (s, 1H).</p>	(ESI+) 494.2 (MH+)	(-)
35B		<p>(DMSO-d6) <math>\delta</math> 1.03–1.16 (m, 4H), 1.85–2.01 (m, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.86–2.93 (m, 1H), 3.53–3.59 (m, 1H), 3.65–3.71 (m, 1H), 4.63 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.85–5.07 (m, 2H), 5.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.9 (s, 1H).</p>	(ESI+) 494.2 (MH+)	(+)

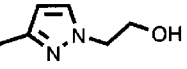
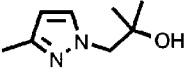
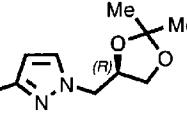
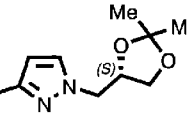
[0121]

[表20]

36B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.19 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.90–2.21 (m, 4H), 2.37–2.62 (m, 2H), 4.13–4.34 (m, 4H), 4.73–4.97 (m, 2H), 7.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	570.2
37B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10–1.18 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.92–2.20 (m, 4H), 2.37–2.61 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 4.04–4.16 (m, 4H), 4.71–4.96 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	584.2
38B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15 (ddd, J = 13.4, 5.5, 1.2 Hz, 2H), 1.44 (ddd, J = 11.4, 5.5, 1.2 Hz, 2H), 1.91–2.14 (m, 4H), 2.31–2.42 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.70–4.91 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (brs, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H).	(ESI+) (MH+)	436.2
39B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.18 (m, 2H), 1.39–1.46 (m, 5H), 1.91–2.14 (m, 4H), 2.32–2.43 (m, 1H), 2.53–2.59 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70–4.92 (m, 2H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) (MH+)	450.2
40B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.17 (m, 2H), 1.42–1.46 (m, 2H), 1.92–2.14 (m, 4H), 2.33–2.44 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 4.25 (dt, J = 26.5, 4.7 Hz, 2H), 4.67 (dt, J = 47.1, 4.9 Hz, 2H), 4.71–4.92 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) (MH+)	468.2

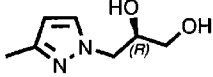
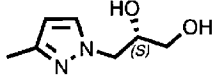

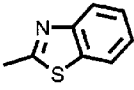
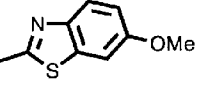
[0122]

[表21]

41B		<p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01–1.17 (m, 4H), 1.81–1.97 (m, 2H), 2.07–2.21 (m, 2H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.85–2.91 (m, 1H), 3.70 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.84–5.05 (m, 3H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.6 (s, 1H).</p>	(ESI+) 466.2 (MH+)	
42B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09–1.17 (m, 8H), 1.41–1.46 (m, 2H), 1.92–2.15 (m, 4H), 2.33–2.44 (m, 1H), 2.53–2.60 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 4.72–4.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H).</p>	(ESI+) 494.2 (MH+)	
43B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12–1.17 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42–1.47 (m, 2H), 1.91–2.13 (m, 4H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.06–4.08 (m, 2H), 4.33–4.39 (m, 1H), 4.72–4.92 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H).</p>	(ESI+) 536.2 (MH+)	(+) (+)
44B		<p>(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12–1.17 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.42–1.47 (m, 2H), 1.91–2.15 (m, 4H), 2.33–2.43 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.06–4.08 (m, 2H), 4.33–4.39 (m, 1H), 4.72–4.91 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H).</p>	(ESI+) 536.2 (MH+)	(-) (-)

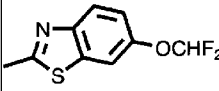
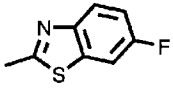
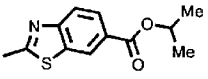
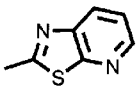
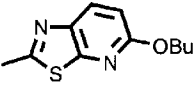
[0123]

[表22]

45B		(DMSO-d6) $\delta$ 1.03-1.16 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz 1H), 4.09 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz 1H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.85-5.05 (m, 3H), 6.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.6 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	496.2	(+)
46B		(DMSO-d6) $\delta$ 1.03-1.16 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz 1H), 4.09 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz 1H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.85-5.05 (m, 3H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.6 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	496.2	(-)
47B		(CDCl3) $\delta$ 1.13-1.19 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.91-2.15 (m, 4H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 4.73-4.94 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 2H).	(ESI+) (MH+)	423.1	
48B		(CDCl3) $\delta$ 1.17-1.22 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 4H), 2.39-2.50 (m, 1H), 4.74-4.95 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	489.1	
49B		(CDCl3) $\delta$ 1.16-1.22 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.95-2.17 (m, 4H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.74-4.94 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	519.1	

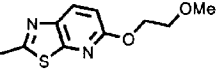
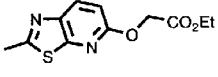
[0124]

[表23]

50B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.22 (m, 2H), 1.45–1.50 (m, 2H), 1.95–2.17 (m, 4H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.56–2.63 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.74–4.94 (m, 2H), 6.54 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H).	(ESI+) 555.1 (MH+)
51B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.22 (m, 2H), 1.45–1.50 (m, 2H), 1.97–2.13 (m, 4H), 2.39–2.50 (m, 1H), 2.56–2.62 (m, 1H), 4.75–4.95 (m, 2H), 7.16 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H).	(ESI+) 507.1 (MH+)
52B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.17–1.22 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.45–1.50 (m, 2H), 1.96–2.20 (m, 4H), 2.40–2.51 (m, 1H), 2.56–2.60 (m, 1H), 4.76–4.81 (m, 1H), 4.89–4.95 (m, 1H), 5.28 (sep, J = 6.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).	(ESI+) 575.2 (MH+)
53B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.22 (m, 2H), 1.44–1.50 (m, 2H), 1.94–2.20 (m, 4H), 2.39–2.53 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 4.73–4.96 (m, 2H), 7.32–7.40 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.04–8.08 (m, 2H), 8.46–8.54 (m, 2H).	(ESI+) 490.1 (MH+)
54B		(CD <sub>3</sub> OD) δ 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.03–1.17 (m, 2H), 1.20–1.33 (m, 2H), 1.42–1.57 (m, 2H), 1.69–1.84 (m, 2H), 1.89–2.07 (m, 2H), 2.12–2.28 (m, 2H), 2.61–2.77 (m, 2H), 4.33 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.77–4.97 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92–8.02 (m, 2H).	(ESI+) 562.2 (MH+)

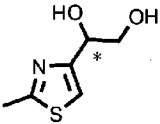
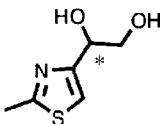
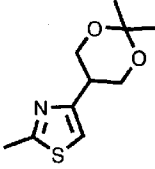
[0125]

[表24]

55B		$(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ 1.15–1.22 (m, 2H), 1.43–1.50 (m, 2H), 1.92–2.19 (m, 4H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.54–2.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.76–3.80 (m, 2H), 4.52–4.58 (m, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.39 (brs, 1H).	(ESI+) 564.2 (MH+)	
56B		$(\text{CDCl}_3)$ $\delta$ 1.15–1.22 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.44–1.50 (m, 2H), 1.92–2.19 (m, 4H), 2.36–2.50 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.73–4.98 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.39 (brs, 1H).	(ESI+) 592.1 (MH+)	

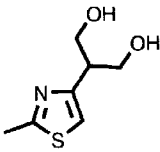
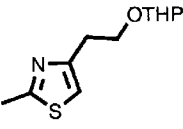
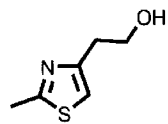
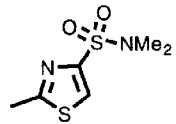
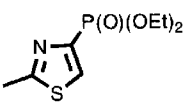
[0126]

[表25]

化合物 No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	Optical rotation
57B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.04–1.09 (m, 2H), 1.13–1.18 (m, 2H), 1.84–2.00 (m, 2H), 2.09–2.24 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.88–2.93 (m, 1H), 3.42–3.51 (m, 1H), 3.62–3.71 (m, 1H), 4.54–4.58 (m, 1H), 4.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86–4.94 (m, 1H), 4.98–5.07 (m, 1H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 499.1 (MH+)	(+)
58B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.04–1.09 (m, 2H), 1.13–1.18 (m, 2H), 1.84–2.00 (m, 2H), 2.09–2.24 (m, 2H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.88–2.93 (m, 1H), 3.42–3.51 (m, 1H), 3.62–3.71 (m, 1H), 4.54–4.58 (m, 1H), 4.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86–4.94 (m, 1H), 4.98–5.07 (m, 1H), 5.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 499.1 (MH+)	(-)
59B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.19 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.45–1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.93–2.17 (m, 4H), 2.38–2.50 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 3.04–3.12 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 22.0, 10.4 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 22.0, 10.4 Hz, 2H), 4.73–4.83 (m, 1H), 4.86–4.95 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).	(ESI+) 553.2 (MH+)	

[0127]

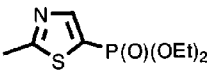
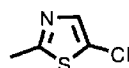
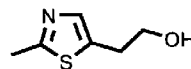
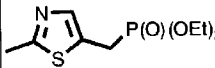
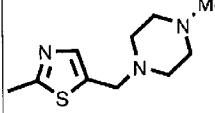
[表26]

60B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.19 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.94–2.18 (m, 4H), 2.39–2.52 (m, 1H), 2.54–2.62 (m, 1H), 3.02–3.10 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.74–4.82 (m, 1H), 4.87–4.96 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).	(ESI+) 513.1	
61B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15–1.20 (m, 2H), 1.44–1.81 (m, 10H), 1.96–2.17 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.55–2.61 (m, 1H), 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.43–3.48 (1H, m), 3.62–3.68 (m, 1H), 3.73–3.79 (m, 1H), 3.94–4.00 (1H, m), 4.57 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.73–4.94 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.51 (1H, s).	(ESI+) 567.2	
62B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.04–1.10 (m, 2H), 1.12–1.16 (m, 2H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.53–2.62 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86–2.93 (1H, m), 3.67 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.85–5.08 (m, 2H), 6.83–6.79 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 12.4 (s, 1H).	(ESI+) 483.1	
63B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15–1.20 (m, 2H), 1.44–1.48 (m, 2H), 1.94–2.17 (m, 4H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 4.75–4.96 (m, 2H), 7.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H).	(ESI+) 546.1	
64B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.17–1.26 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 1.44–1.51 (m, 2H), 1.89–2.17 (m, 4H), 2.33–2.48 (m, 1H), 2.57–2.68 (m, 1H), 4.04–4.24 (m, 4H), 4.71–4.96 (m, 2H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.57 (brs, 1H).	(ESI+) 575.1	

[0128]

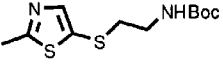
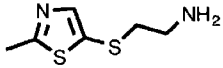
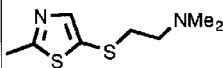
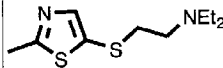



[表27]

65B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.89–2.21 (m, 4H), 2.37–2.52 (m, 1H), 2.52–2.64 (m, 1H), 4.06–4.25 (m, 4H), 4.71–4.97 (m, 2H), 7.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.79 (brs, 1H).	(ESI+)	575.1
66B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.02–1.18 (m, 4H), 1.79–2.01 (m, 2H), 2.06–2.27 (m, 2H), 2.38–2.64 (m, 1H), 2.83–2.95 (m, 1H), 4.83–5.09 (m, 2H), 6.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 12.7 (brs, 1H).	(ESI+)	473.1
67B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.19 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.92–2.16 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.53–2.61 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H).	(ESI+)	483.1
68B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15–1.20 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.92–2.16 (m, 4H), 2.34–2.48 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 3.27 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 7.0 Hz, 2H), 4.73–4.82 (m, 1H), 4.85–4.95 (m, 1H), 7.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H).	(ESI+)	589.1
69B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15–1.18 (m, 2H), 1.43–1.47 (m, 2H), 1.92–2.17 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.33–2.70 (m, 8H), 3.67 (s, 2H), 4.73–4.81 (m, 1H), 4.85–4.95 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+)	551.2

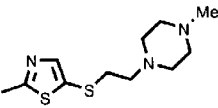
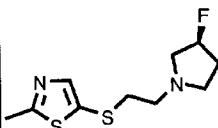
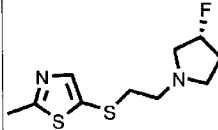
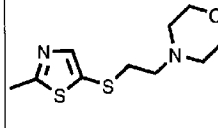
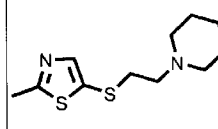
[0129]

[表28]

70B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.19 (m, 2H), 1.44–1.48 (m, 11H), (ESI+) 558.1 1.92–2.19 (m, 4H), 2.34–2.50 (m, 1H), 2.53–2.62 (m, (MH+) 1H), 2.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.73–4.96 (m, 3H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H).
71B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.17–1.18 (m, 2H), 1.44–1.46 (m, 2H), (ESI+) 513.1 1.91–2.18 (m, 4H), 2.37–2.49 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, (MH+) 1H), 2.78–2.91 (m, 4H), 4.73–4.96 (m, 2H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H).
72B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.44–1.47 (m, 2H), (ESI+) 542.1 1.92–2.17 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.37–2.46 (m, 1H), (MH+) 2.51–2.60 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.73–4.81 (m, 1H), 4.86–4.94 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).
73B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.95–1.05 (m, 6H), 1.14–1.20 (m, 2H), (ESI+) 570.2 1.42–1.48 (m, 2H), 1.93–2.18 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, (MH+) 1H), 2.48–2.61 (m, 5H), 2.66–2.76 (m, 2H), 2.78–2.89 (m, 2H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).
74B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.43–1.49 (m, 2H), (ESI+) 568.2 1.79 (brs, 4H), 1.92–2.18 (m, 4H), 2.35–2.62 (m, 6H), (MH+) 2.72 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

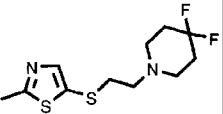
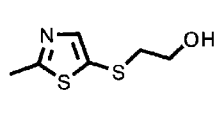
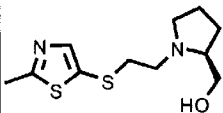
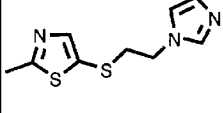
[0130]

[表29]

75B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.93–2.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.36–2.66 (m, 12H), 2.86 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	597.2	
76B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.43–1.48 (m, 2H), 1.92–2.21 (m, 6H), 2.36–2.52 (m, 2H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.71–2.91 (m, 7H), 4.73–4.94 (m, 2H), 5.06–5.25 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	586.1	(-)
77B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.43–1.48 (m, 2H), 1.92–2.21 (m, 6H), 2.36–2.52 (m, 2H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.71–2.91 (m, 7H), 4.73–4.94 (m, 2H), 5.06–5.25 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	586.1	(+)
78B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.40–2.48 (m, 5H), 2.53–2.63 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	584.2	
79B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.41–1.49 (m, 4H), 1.53–1.57 (m, 4H), 1.92–2.22 (m, 4H), 2.37–2.49 (m, 5H), 2.50–2.60 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 4.72–4.97 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H).	(ESI+) (MH+)	582.2	

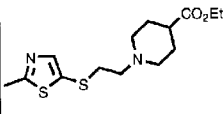
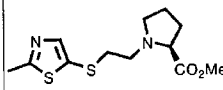
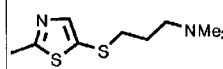
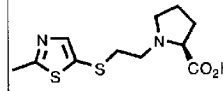
[0131]

[表30]

80B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.43–1.48 (m, 2H), 1.90–2.18 (m, 8H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.50–2.61 (m, 5H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H).	(ESI+) 618.2 (MH+)
81B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.21 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.91–2.17 (m, 5H), 2.37–2.49 (m, 1H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).	(ESI+) 515.1 (MH+)
82B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.70–1.91 (m, 4H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.23–2.32 (m, 1H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.53–2.68 (m, 3H), 2.84–2.98 (m, 3H), 3.13–3.20 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H).	(ESI+) 598.2 (MH+)
83B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16–1.20 (m, 2H), 1.44–1.48 (m, 2H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.77–4.92 (m, 2H), 6.91 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H).	(ESI+) 565.1 (MH+)

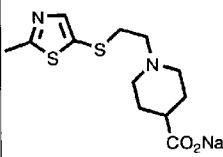
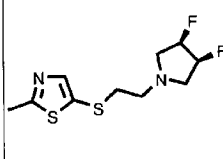
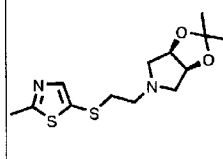
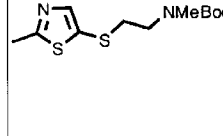
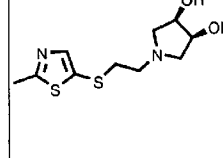
[0132]

[表31]

84B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.67–1.79 (m, 2H), 1.83–1.83 (m, 2H), 1.92–2.18 (m, 6H), 2.20–2.30 (m, 1H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.53–2.61 (m, 3H), 2.78–2.89 (m, 4H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).	(ESI+) 654.2	
85B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.76–2.19 (m, 8H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.57 (tt, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 2.67–2.73 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92–2.98 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H).	(ESI+) 626.2	(-)
86B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.21 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.74 (tt, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.92–2.17 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.36–2.47 (m, 1H), 2.57 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).	(ESI+) 556.2	
87B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.00–1.18 (m, 4H), 1.62–1.78 (m, 1H), 1.79–2.01 (m, 4H), 2.06–2.25 (m, 3H), 2.84–3.04 (m, 4H), 4.82–5.10 (m, 2H), 6.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 612.1	(-)

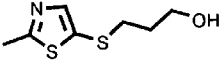
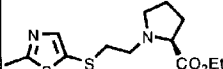
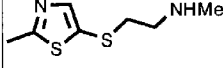
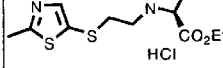
[0133]

[表32]

88B		(DMSO-d6) $\delta$ 1.01-1.20 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 13.1, 3.4 Hz, 2H), 1.82-2.01 (m, 4H), 2.08-2.24 (m, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 4.84-5.08 (m, 2H), 6.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+) 648.1 (MH+)
89B		(CDCl3) $\delta$ 1.15-1.20 (m, 2H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 6H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 6H), 3.04-3.12 (m, 2H), 4.71-5.11 (m, 4H), 5.06-5.25 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H).	(ESI+) 604.1 (MH+)
90B		(CDCl3) $\delta$ 1.14-1.20 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.92-2.19 (m, 6H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.63 (q, J = 1.4 Hz, 2H), 4.73-4.94 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).	(ESI+) 640.2 (MH+)
91B		(CDCl3) $\delta$ 1.14-1.20 (m, 2H), 1.37-1.49 (m, 11H), 1.92-2.17 (m, 4H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 5H), 3.33-3.46 (m, 2H), 4.73-4.95 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H).	(ESI+) 572.1 (MH+)
92B		(CDCl3) $\delta$ 1.13-1.20 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.91-2.17 (m, 4H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.63-2.75 (m, 6H), 2.83 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.73-4.95 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).	(ESI+) 600.1 (MH+)

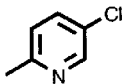
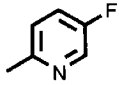
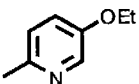
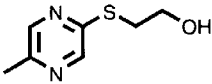
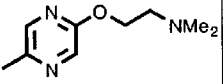
[0134]

[表33]

93B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.13–1.21 (m, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.82–1.89 (m, 2H), 1.91–2.18 (m, 4H), 2.34–2.50 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H).	(ESI+)	529.1	
94B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.21 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.74–2.19 (m, 8H), 2.36–2.49 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.66–2.75 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92–2.99 (m, 1H), 3.15 (td, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).	(ESI+)	534.2	(-)
95B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.20 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.92–2.19 (m, 4H), 2.38–2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.53–2.61 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	(ESI+)	528.1	
96B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14–1.21 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.74–2.19 (m, 8H), 2.36–2.49 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.66–2.75 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92–2.99 (m, 1H), 3.15 (td, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.73–4.94 (m, 2H), 7.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H).	(ESI+)	640.2	(-)

[0135]

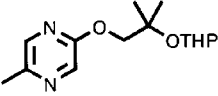
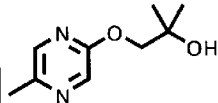
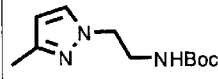
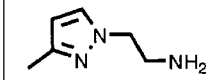
[表34]

97B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10–1.18 (m, 2H), 1.41–1.48 (m, 2H), (ESI+) 467.1 1.91–2.19 (m, 4H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.51–2.61 (m, (MH+) 1H), 4.70–4.96 (m, 2H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.00–8.05 (m, 2H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
98B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09–1.19 (m, 2H), 1.40–1.48 (m, 2H), (ESI+) 451.1 1.89–2.20 (m, 4H), 2.35–2.49 (m, 1H), 2.50–2.61 (m, (MH+) 1H), 4.71–4.95 (m, 2H), 7.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.43–7.51 (m, 3H), 7.67 (brs, 1H), 7.99–8.05 (m, 2H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H).
99B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.91–2.19 (m, (ESI+) 451.2 4H), 2.33–2.48 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 4.04 (q, J = 7.3 (MH+) Hz, 2H), 4.71–4.94 (m, 2H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03–8.08 (m, 2H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H).
100B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09–1.19 (m, 2H), 1.40–1.48 (m, 2H), (ESI+) 510.1 1.91–2.19 (m, 4H), 2.36–2.50 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, (MH+) 1H), 3.08 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 4.71–4.95 (m, 2H), 7.16 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.51 (brs, 1H), 8.01–8.05 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H).
101B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.07–1.17 (m, 2H), 1.41–1.47 (m, 2H), (ESI+) 521.2 1.93–2.17 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.33–2.46 (m, 1H), (MH+) 2.51–2.59 (m, 1H), 2.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.72–4.94 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[0136]

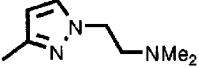
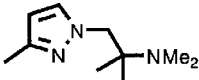
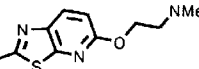
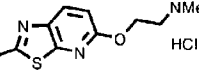


[表35]

102B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.17 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.42–1.54 (m, 6H), 1.59–1.68 (m, 1H), 1.82–1.93 (m, 1H), 1.93–2.18 (m, 4H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.51–2.60 (m, 1H), 3.37–3.95 (m, 1H), 3.88–3.95 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 15.6, 10.7 Hz, 2H), 4.73–4.94 (m, 3H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44–7.47 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)	606.2
103B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.18 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.93–2.18 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.52–2.60 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.49–7.47 (m, 3H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H).	(ESI+)	521.2
104B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09–1.19 (m, 2H), 1.34–1.49 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.89–2.18 (m, 4H), 2.31–2.46 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.45 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.65 (brs, 1H), 4.71–4.95 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.98–8.02 (m, 2H).	(ESI+)	585.2
105B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09–1.20 (m, 2H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.89–2.18 (m, 4H), 2.30–2.46 (m, 1H), 2.50–2.61 (m, 1H), 3.07 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.69–4.94 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40–7.47 (m, 2H), 7.60 (brs, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H).	(ESI+)	465.2

[0137]

[表36]

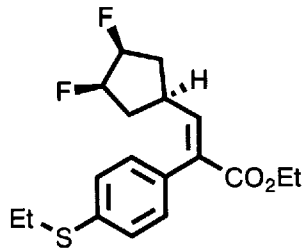
106B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.18 (m, 2H), 1.42–1.47 (m, 2H), (ESI+) 493.2 1.91–2.15 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.31–2.43 (m, 1H), (MH+) 2.52–2.60 (m, 1H), 2.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.71–4.79 (m, 1H), 4.84–4.92 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	
107B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12–1.17 (m, 2H), 1.42–1.46 (m, 2H), (ESI+) 521.2 1.49 (s, 6H), 1.91–2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), (MH+) 2.34–2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.53–2.60 (m, 1H), 4.72–4.80 (m, 1H), 4.85–4.93 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H).	
108B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.11–1.23 (m, 2H), 1.40–1.51 (m, 2H), (ESI+) 577.2 1.91–2.20 (m, 5H), 2.29–2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), (MH+) 2.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.72–4.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H).	
109B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.15–1.22 (m, 2H), 1.44–1.50 (m, 2H), (ESI+) 577.2 1.95–2.20 (m, 4H), 2.40–2.52 (m, 1H), 2.55–2.62 (m, (MH+) 1H), 2.92 (s, 6H), 3.44–3.54 (m, 2H), 4.75–4.96 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H).	

[0138] 実施例 1 2

(E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - (エチルチオ) フェニル ] アクリル酸エチル

[0139]

[化19]



[0140] 実施例1の方法に従って、(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - (3, 4-ジフルオロシクロペンチル) メチルトリフェニルホスホニウムヨージド (3.00 g)、および2-[(4-エチルチオ)フェニル]オキソ酢酸エチル(1.34 g)から、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(773 mg)、(Z)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(498 mg)、およびE, Z混合物である3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(249 mg)を得た。このうち標題化合物のみを次工程へ進めた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.88-2.18 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.97 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.70-4.96 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

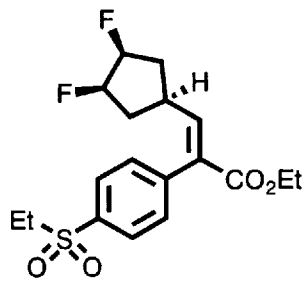
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 341.1 (MH<sup>+</sup>).

[0141] 実施例13

(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]アクリル酸エチル

[0142]

[化20]



[0143] 実施例2の方法に従って、実施例12の(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル(730 mg)から(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]アクリル酸エチル(665 mg)を得た。

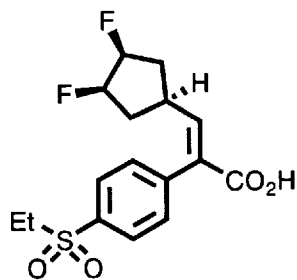
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.18-1.40 (m, 6H), 1.90-2.20 (m, 4H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.71-4.95 (m, 2H), 7.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 373.1 (MH<sup>+</sup>).

[0144] 実施例14

(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]アクリル酸

[0145] [化21]



[0146] 実施例4の方法に従って、実施例13の(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]アクリル酸エチル(634 mg)から(E)-3-[(1

$\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (エチルスルホニル) フェニル] アクリル酸 (420 mg) を得た。

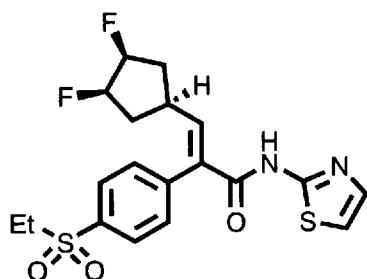
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.88-2.21 (m, 4H), 2.47-2.62 (m, 1H), 3.15 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.71-4.99 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 345.1 (MH<sup>+</sup>).

[0147] 実施例 15

(E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (エチルスルホニル) フェニル] - N - (チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド (発明化合物 1C)

[0148] [化22]



[0149] 実施例 5 の方法に従って、実施例 14 の (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (エチルスルホニル) フェニル] アクリル酸 (100 mg)、および 2-アミノチアゾール (29.0 mg) から (E) - 3 - [(1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (エチルスルホニル) フェニル] - N - (チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド (47.4 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.90-2.19 (m, 4H), 2.31-2.45 (m, 1H), 3.23 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.69-4.97 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.54 (brs, 1H)

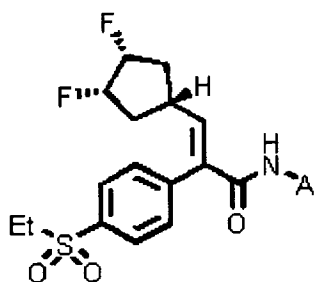
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 427.1 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 427.09616; found, 427.09624.

[0150] 実施例 1 6

発明化合物 2 C、3 C を実施例 1 5 と同様な操作により製造した。

[0151] [化23]



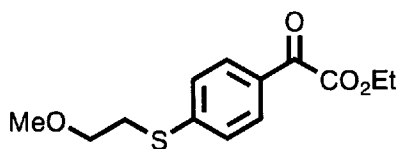
[0152] [表37]

化合物 No.	構造 (A)	1H NMR (400 MHz)	MS (m/z)
2C		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.91-2.21 (m, 4H), 2.35-2.49 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.71-4.97 (m, 2H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 436.2 (MH <sup>+</sup> )
3C		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.85-2.17 (m, 4H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.66-4.95 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H).	(ESI <sup>+</sup> ) 424.2 (MH <sup>+</sup> )

[0153] 実施例 1 7

2- [4- (2-メトキシエチルチオ) フェニル] -2-オキソ酢酸エチル

[0154] [化24]



[0155] 塩化アルミニウム（破砕状）（13.2 g）の塩化メチレン懸濁液（127 mL）に、氷冷攪拌下クロログリオキシル酸エチル（8.76 mL）を滴下し、次いで（2-メトキシエチル）フェニルスルフィド（12.0 g）を滴下した。室温下2時間攪拌し、反応混合液を氷水（200 mL）に注ぎ10分間攪拌した。分層した後有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄（40 mL x 3）し、次いで飽和食塩水で洗浄（60 mL）した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4：1）にて精製し、2-[4-(2-メトキシエチルチオ)フェニル]-2-オキソ酢酸エチル（1.98 g）を得た。

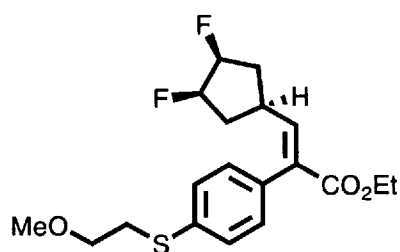
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.23 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 269.1 ( $\text{MH}^+$ ).

[0156] 実施例 18

(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(メトキシエチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル

[0157] [化25]



[0158] 実施例 1 の方法に従って、(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3, 4-ジフルオロシクロペンチル)メチルホスホニウムヨード（3.00 g）、および実施例 17 の 2-[4-(2-メトキシエチルチオ)フェニル]-2-オキソ酢酸エチル（1.51 g）から、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(メトキシエチルチオ)フェニル]アクリル酸エチル（639 mg）、(Z)-3-[(1 $\alpha$ , 3

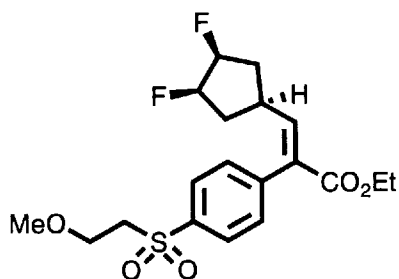
$\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (メトキシエチルチオ) フェニル] アクリル酸エチル (67 mg)、およびE、Z混合物である3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (メトキシエチルチオ) フェニル] アクリル酸エチル (1.01 g) を得た。このうち標題化合物のみを次工程へ進めた。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.86-2.19 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 1H), 3.14 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.71-4.94 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  
MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 339.1 (MH<sup>+</sup>).

[0159] 実施例 19

(E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (2-メトキシエチルスルホニル) フェニル] アクリル酸エチル

[0160] [化26]



[0161] 実施例 2 の方法に従って、実施例 18 の (E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (メトキシエチルチオ) フェニル] アクリル酸エチル (600 mg) から (E) - 3 - [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - 2 - [4 - (2-メトキシエチルスルホニル) フェニル] アクリル酸エチル (573 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.90-2.18 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.79 (t,  $J$

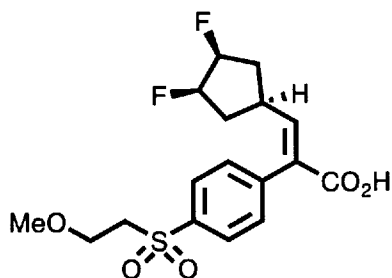


= 6.4 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.73–4.95 (m, 2H), 7.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).  
MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 403.1 (MH<sup>+</sup>).

## [0162] 実施例 20

(E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) フェニル ] アクリル酸

## [0163] [化27]



[0164] 実施例 4 の方法に従って、実施例 19 の (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) フェニル ] アクリル酸エチル (550 mg) から (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) フェニル ] アクリル酸 (428 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.91–2.19 (m, 4H), 2.49–2.61 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.74–4.96 (m, 2H), 7.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

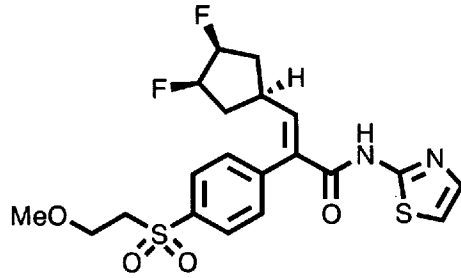
MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 375.1 (MH<sup>+</sup>).

## [0165] 実施例 21

(E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) フェニル ] - N - (チアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド

## [0166]

[化28]



[0167] 実施例5の方法に従って、実施例20の(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]アクリル酸(100 mg)、および2-アミノチアゾール(26.7 mg)から(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)フェニル]-N-(チアゾール-2-イル)アクリル酸アミド(44.8 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90–2.20 (m, 4H), 2.38–2.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.48 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.87 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.72–4.95 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.63 (brs, 1H).

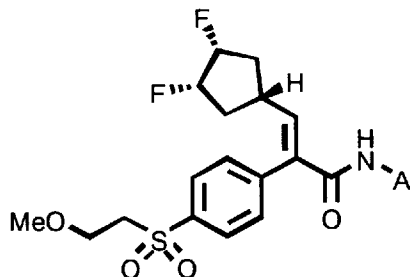
MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 457.1 (MH $^+$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (MH $^+$ ): calcd, 457.10673; found, 457.10653.

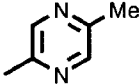
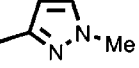
[0168] 実施例22

発明化合物2D、3Dを実施例21と同様な操作により製造した。

[0169] [化29]



[0170] [表38]

化合物 No.	構造 (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)
2D		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.90-2.22 (m, 4H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.70-4.95 (m, 2H), 7.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 9.48 (s, 1H).	(ESI+) 466.2 (MH+)
3D		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.88-2.16 (m, 4H), 2.30-2.46 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.66-4.96 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H).	(ESI+) 454.2 (MH+)

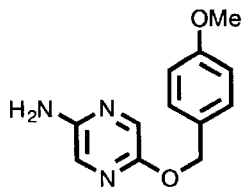
[0171] 実施例 2 3

エチル 2 - ( 5 - { ( E ) - 2 - [ 4 - ( シクロプロピルスルホニル ) フ  
ェニル ] - 3 - [ ( 1 α , 3 α , 4 α ) - 3 , 4 - ジフルオロシクロペンチ  
ル ] アクリル酸アミド } ピラジン - 2 - イルオキシ ) 酢酸

第一工程

5 - ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) ピラジン - 2 - アミン

[0172] [化30]



[0173] 4-メトキシベンジルアルコール ( 2 . 1 4 m L ) に室温アルゴン雰囲気下水素化ナトリウム ( 油性、 6 0 % ) ( 7 8 . 8 m g ) を加え、同条件下 3 0 分間攪拌した。次いで反応混合液を金属封管に移し、銅粉末 ( 1 4 6 m g ) 、及び 2-アミノ-5-ブロモピラジンを ( 3 0 0 m g ) を加え、160°C で約 6 時間加熱攪拌した。冷後 2 5 % アンモニア水溶液、及び水を反応液に注ぎ、室温下 1 時間攪拌し、反応混合液をセライトろ過した。ろ液に水 ( 2 0

mL) を加え、酢酸エチル抽出 (20 mL x 3) した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、5-(4-メトキシベンジルオキシ) ピラジン-2-アミン (104 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 3.81 (s, 3H), 4.12 (brs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

MS (EI) m/z: 231.1 (M<sup>+</sup>).

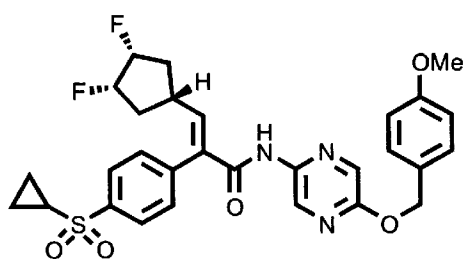
HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

(M<sup>+</sup>): calcd, 231.1008; found, 231.0988.

[0174] 第二工程

(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピラジン-2-イル]アクリル酸アミド

[0175] [化31]



[0176] 実施例 10 で得られた (E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸の酸塩化物 (146 mg) の脱水テトラヒドロフラン (0.49 mL) 溶液に、室温アルゴン雰囲気下 5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピラジン-2-アミン (90 mg) の脱水ピリジン溶液 (0.49 mL) を滴下し、室温にて約 2 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で洗浄（10 mL x 2）した後、有機層を飽和食塩水で洗浄（10 mL）した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、（E）-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピラジン-2-イル]アクリル酸アミド（160 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\cdot$  1.10-1.17 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.94-2.20 (m, 4H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.72-4.94 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 9.13 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 570.2 (MH $^+$ ).

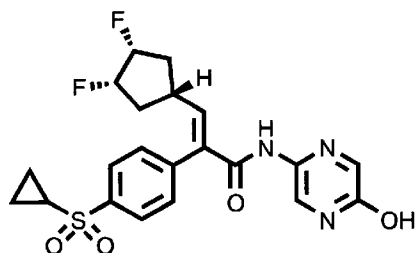
HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

(MH $^+$ ): calcd, 570.18742; found, 570.18681.

[0177] 第三工程

（E）-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)アクリル酸アミド

[0178] [化32]



[0179] （E）-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(

4-メトキシベンジルオキシ)ピラジン-2-イル]アクリル酸アミド(100mg)の脱水ジクロロメタン溶液(1mL)に、室温アルゴン雰囲気下トリフルオロ酢酸(1mL)を加え、5分間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpHを8とし、クロロホルム抽出(20mL x 2)した。有機層を飽和食塩水で洗浄(20mL)した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:アセトン=5:1)で精製し、(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-ヒドロキシピラジン-2-イル)アクリル酸アミド(41mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.11-1.18 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.92-2.18 (m, 4H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 4.74-4.95 (m, 2H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 450.1 (MH<sup>+</sup>).

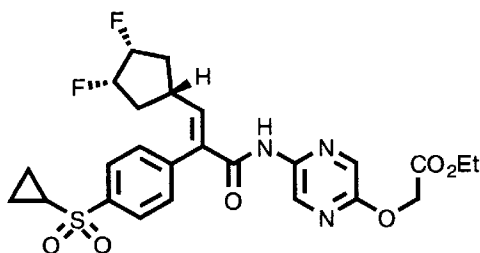
HRMS (ESI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

(MH<sup>+</sup>): calcd, 450.12991; found, 450.12959.

[0180] 第四工程

エチル 2-(5-[(E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸アミド]ピラジン-2-イルオキシ)酢酸

[0181] [化33]



[0182] (E) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル ] - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - ( 5 - ヒドロキシピラジン - 2 - イル ) アクリル酸アミド ( 150 mg ) の脱水トルエン溶液 ( 5 mL ) に、室温アルゴン雰囲気下ブromo酢酸エチル ( 74  $\mu$  L ) 、及び酸化銀 ( 92.9 mg ) を加え、アルゴン雰囲気下 100 °C で約 22 時間加熱攪拌した。冷後反応混合液をセライトろ過し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : アセトン = 5 : 1 ) で精製し、エチル 2 - ( 5 - { ( E ) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル ] - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] アクリル酸アミド } ピラジン - 2 - イルオキシ) 酢酸 ( 35 mg ) を得た。IR

(ATR) 3300, 2983, 1746, 1666, 1603, 1519, 1400, 1375, 1353, 1316, 1292, 1208, 1186, 1140, 1087, 1044, 1025, 994, 972  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.11-1.18 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.92-2.20 (m, 4H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.73-4.95 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.15 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.47 (brs, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 9.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 536.2 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

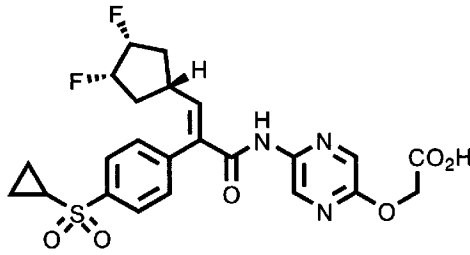
(MH<sup>+</sup>): calcd, 536.16696; found, 536.16654.

[0183] 実施例 24

2 - ( 5 - { ( E ) - 2 - [ 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル ] - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] アクリル酸アミド } ピラジン - 2 - イルオキシ) 酢酸

[0184]

[化34]



[0185] IR (ATR) 3304, 2942, 2535, 1729, 1665, 1609, 1520, 1469, 1437, 1360, 1314, 1288, 1239, 1200, 1177, 1141, 1071, 1048, 1028, 994, 973  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\cdot$  1.00–1.18 (m, 4H), 1.81–2.00 (m, 2H), 2.06–2.25 (m, 2H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.85–2.92 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.83–5.06 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 10.7 (s, 1H), 13.0 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 508.1 (MH $^+$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

(MH $^+$ ): calcd, 508.13539; found, 508.13523.

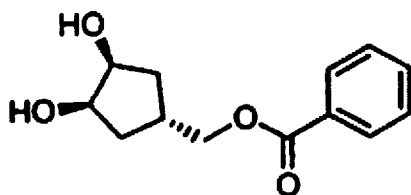
[0186] 参考例 1

(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチルメチルトリフェニルホスホニウムヨード

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

[0187] [化35]



[0188] N - メチルモルホリン N - オキシド (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（WO 93/18009、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。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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、 $^1\text{H NMR}$ の積分比から約1:2の混合物）を得た。 $^1\text{H}$

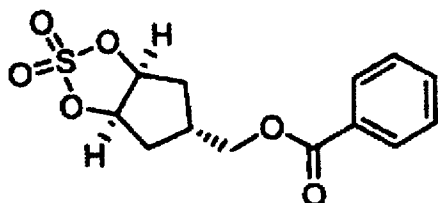
$\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.65 (m, 1.3H), 1.71-1.78 (m, 0.7H), 1.96-2.17 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 4.09-4.32 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H).

[0189] 第二工程

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

[0190]

[化36]



[0191] 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 (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )- (テトラヒドロ-4H-シクロペンター-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 (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )- (テトラヒドロ-4H-シクロペンター-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 (30 mL) 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 (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )- (テトラヒドロ-4H-シクロペンター-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。

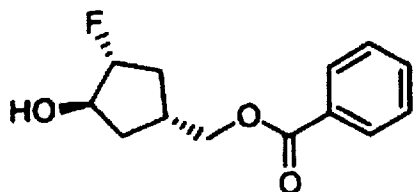
MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 299 (MH<sup>+</sup>).

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.

[0192] 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

[0193] [化37]



[0194] テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (571 mg) を脱水アセトニトリル (5 mL) 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°C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,

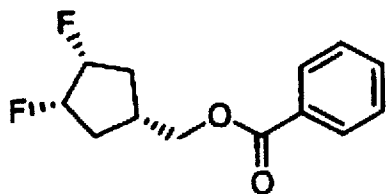
238.1005; found, 238.1046.

[0195] 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

[0196]

[化38]



[0197] 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>).

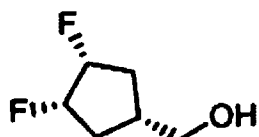
HRMS (Cl<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd,

241.1040; found, 241.1043.

[0198] 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

[0199] [化39]



[0200] 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(123mg)を得た。

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

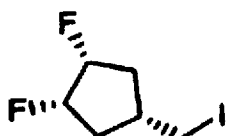
HRMS (CI<sup>+</sup>) for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>O(MH<sup>+</sup>):

calcd, 137.0778; found, 137.0801.

[0201] 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ジド

[0202] [化40]



[0203] イミダゾール(64.5mg)およびトリフェニルホスフィン(124mg)のジクロロメタン溶液(2.0mL)に氷冷下でヨウ素(120mg)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(43.0mg)のジクロロメタン溶液(0.5mL)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ジド(28.0mg)を得た。

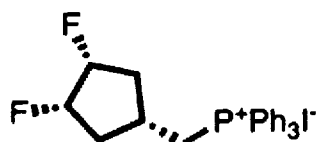
MS (EI) m/z: 246 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>I(M<sup>+</sup>): calcd, 245.9717; found, 245.9741.

[0204] 第七工程

(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3, 4-ジフルオロシクロペンチル)メチルトリフェニルホスホニウムヨージド

[0205] [化41]



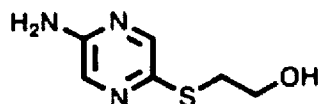
[0206] (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - (3, 4-ジフルオロシクロペンチル) メチルヨージド (9.84 g)、トリフェニルホスフィン (12.6 g)、およびアセトニトリル (3 mL) を混合し、90~95°Cで4時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル (2 mL) を追加し、90~95°Cでさらに20時間攪拌した。冷後、反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加え、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶をジエチルエーテル (50 mL) に懸濁してろ取し、結晶を適量のジエチルエーテルで洗浄後減圧乾燥し、標題化合物 (20 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.72-1.85 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.74-4.92 (m, 2H), 7.31-7.90 (m, 15H).

[0207] 参考例 2

2-(5-アミノピラジニン-2-イルチオ) エタノール

[0208] [化42]



[0209] WO 2004/052869記載の方法を参考に、2-アミノ-5-ブロモピラジニン 1.00 g (5.75 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (15.1 mL) に2-ヒドロキシー-1-エタンチオール (0.93 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3.39 g) を加え、封管中120°Cで約3時間加熱攪拌した。冷後反応混合物を水で希釈し、(ジクロロメタン: エタノール=5:1) 混液で抽出した (100 mL  $\times$  6)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1、次いで酢酸エチル、次いで酢酸エチル: メタノール=10:1) にて精製後、再結晶 (クロロホルム) に付し、470 mgの黄色針状晶である標題化合物を得た (収率44%)。

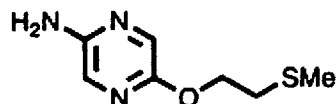
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 171 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS (M<sup>+</sup>): calcd, 171.0466; found, 171.0451.

[0210] 参考例 3

5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピラジン-2-アミン

[0211] [化43]



[0212] WO 2007007886 記載の方法を参考に、氷冷攪拌下メチルチオエタノール (7.88 mL) に水素化ナトリウム (50%油状物) (314 mg) を加え、次いで銅 (490 mg)、および 2-アミノ-5-ブロモピラジン (1.00 g) を加えた。反応混合物をオートクレーブに入れ、160 °C で約 5 時間加熱攪拌した。冷後反応混合物に水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) を入れて希釈後、25%アンモニア水 (2 mL) を加えて塩基性にした。反応混合物をセライトろ過し、有機層と水層を分層した。水層を酢酸エチル抽出 (50 mL × 2) し、合した有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)、次いでプレパラティブ TLC (クロロホルム: メタノール = 10 : 1、次いで NH シリカゲル、ヘキサン: アセトン = 3 : 1) で精製し、59.2 mg の白色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 6%)。

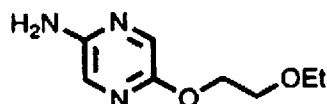
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 185 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (M<sup>+</sup>): calcd, 185.0623; found, 185.0613.

[0213] 参考例 4

5-(2-エトキシエトキシ)ピラジン-2-アミン

[0214] [化44]



[0215] 参考例 3 の方法に従って、2-アミノ-5-ブロモピラジン (3.48 g

)、およびエトキシエタノール (36.0 g) から1.50 gの黄色結晶である標題化合物を得た (収率41%)。

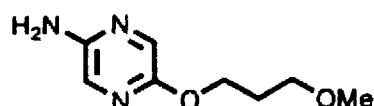
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 183 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 183.1008; found, 183.0996.

[0216] 参考例5

5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-アミン

[0217] [化45]



[0218] 参考例3の方法に従って、2-アミノ-5-ブロモピラジン (3.48 g)、およびメトキシプロパノール (18.0 g) から644 mgの黄色結晶である標題化合物を得た (収率18%)。

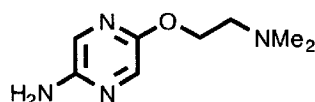
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 183 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 183.1008; found, 183.1011.

[0219] 参考例6

5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピラジン-2-アミン

[0220] [化46]



[0221] 参考例3の方法に従って、2-アミノ-5-ブロモピラジン (500 mg)、および2-ジメチルアミノエタノール (2.56 g) から、121 mgの黄色油状物である標題化合物を得た (収率23%)。

MS (CI) m/z: 183 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>): calcd, 183.1246; found, 183.1242.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (s, 6H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (brs, 2H), 4.31 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

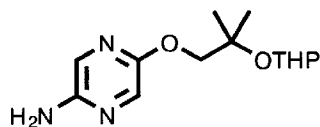


IR (ATR): 1280, 1630, 3330  $\text{cm}^{-1}$ .

[0222] 参考例 7

5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロポキシ]ピラジン-2-アミン

[0223] [化47]



[0224] 参考例 3 の方法に従って、2-アミノ-5-ブロモピラジン (299 mg) と 2-メチル-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]-1-プロパノール (1.50 g) から 60 mg の茶色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 13%)。

MS (CI)  $m/z$ : 268 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 268.1661; found, 268.1645.

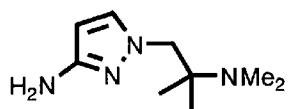
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 6H), 1.46–1.52 (m, 4H), 1.59–1.72 (m, 1H), 1.76–1.88 (m, 1H), 3.43 (td,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 11.6, 5.2, 3.7$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.88 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

IR (ATR): 1620, 1487, 1379  $\text{cm}^{-1}$ .

[0225] 参考例 8

1-[2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル]-1H-ピラゾール-3-アミン

[0226] [化48]



[0227] 3-ニトロ-1H-ピラゾール (196 mg) の脱水 DMF 溶液 (2 mL) に、氷冷下水素化ナトリウム (156 mg) を加え、室温下 15 分間攪拌

した。次いで1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロパン-2-アミンのDMF溶液(0.52 mL)を加え、室温にて約24時間攪拌した。反応混合物を氷冷しながら飽和塩化アンモニウム水溶液(25 mL)、および酢酸エチル(25 mL)を加えて攪拌し、分層した。有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、中性球状、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、90.9 mgの黄色粉末状晶であるN, N, 2-トリメチル-1-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-アミンを得た(収率2%)。

MS (CI) m/z:213 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>): calcd, 213.1352; found, 213.1314.

N, N, 2-トリメチル-1-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-アミン(70.6 mg)をエタノール-酢酸エチル混液(4:1, 5 mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(7 mg)を添加して101 kPaにて約2時間接触還元した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲルNH、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、56.8 mgの黄色油状物である標題化合物を得た(収率94%)。

MS (CI) m/z:183 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>(MH<sup>+</sup>): calcd, 183.1610; found, 183.1615.

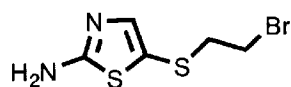
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

IR (ATR): 1617, 1541, 1492 cm<sup>-1</sup>.

[0228] 参考例9

5-(2-ブロモエチルチオ)チアゾール-2-アミン

[0229] [化49]



[0230] 5-(2-ヒドロキシエチルチオ)チアゾール-2-アミン (2.00 g) の塩化メチレン (74.6 mL) 懸濁液に、氷冷下トリフェニルホスフィン (12.1 g)、イミダゾール (3.86 g)、及び四臭化炭素 (4.44 g) を加え、氷冷下4時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレン (200 mL)、および水 (100 mL) を加え抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル中性球状、酢酸エチル：ヘキサン=1：10、次いで1：2) で精製し、さらにヘキサンで洗浄し、1.06 gの白色粉末晶である標題化合物を得た (収率39%)。

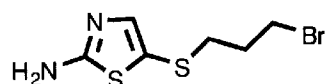
MS (EI)  $m/z$ : 238 ( $M^+$ ).

HRMS (EI) for  $C_5H_7BrN_2S_2$  ( $M^+$ ): calcd, 237.9234; found, 237.9212.

[0231] 参考例 10

5-(3-ブロモプロピルチオ)チアゾール-2-アミン

[0232] [化50]



参考例9の方法に従って、5-(3-ヒドロキシプロピルチオ)チアゾール-2-アミン (5.00 g) から450 mgの黄色油状物である標題化合物を得た (収率7%)。

MS (ESI)  $m/z$ : 253 ( $MH^+$ ).

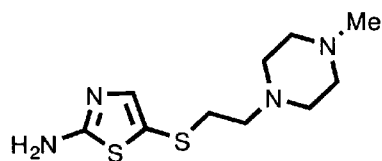
HRMS (ESI) for  $C_6H_{10}BrN_2S_2$  ( $M^+$ ): calcd, 252.94688; found, 252.94629.

[0233] 参考例 11

5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルチオ]チアゾール-2-アミン

[0234]

[化51]



[0235] 参考例9の化合物（150mg）に1-メチルピペラジン（3.47mL）を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。冷後反応混合物を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレン（10mL）、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mL）を加え抽出した。抽出を2度行い、合一した有機層を飽和食塩水（7mL）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧留去した。得られたアモルファスをジイソプロピルエーテルで洗浄し、137mgの白色粉末状晶である標題化合物を得た（収率84%）。

融点106～108℃

EIMS m/z: 258(M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>): calcd, 258.0973; found, 258.0978.

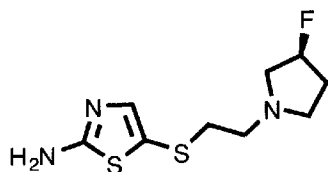
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28(s, 3H), 2.35–2.57(m, 8H), 2.61(dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 2H), 2.77(dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 7.09(s, 1H).

IR (ATR): 1653, 1527, 1485 cm<sup>-1</sup>.

[0236] 参考例12

(S) - 5 - [ 2 - ( 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) エチルチオ ] チアゾール - 2 - アミン

[0237] [化52]



[0238] 参考例11の方法に従って、参考例9の化合物（200mg）、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩（210mg）、およびトリエチルアミン（

0.50 mL) から 82.3 mg の白色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 40%)。

融点 144 ~ 145 °C

$[\alpha]_D^{24} -4^\circ$  (c0.41, DMSO)

EIMS m/z: 247(M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>): calcd, 247.0613; found, 247.0646.

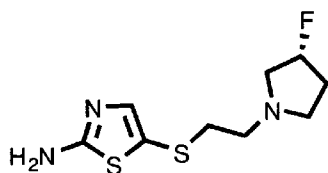
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94–2.22 (m, 2H), 2.42–2.51 (m, 1H), 2.70–2.91 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 5.06–5.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H).

IR (ATR): 1649, 1533, 1491 cm<sup>-1</sup>.

[0239] 参考例 13

(R) - 5 - [ 2 - ( 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) エチルチオ ] チアゾール - 2 - アミン

[0240] [化53]



[0241] 参考例 11 の方法に従って、参考例 9 の化合物 (200 mg)、(R) - 3 - フルオロピロリジン塩酸塩 (210 mg)、およびトリエチルアミン (0.50 mL) から 98.8 mg の白色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 48%)。

融点 147 °C

$[\alpha]_D^{23} +3^\circ$  (c0.43, DMSO)

EIMS m/z: 247(M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>): calcd, 247.0613; found, 247.0622.

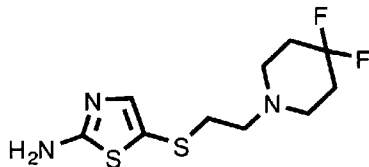
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94–2.22 (m, 2H), 2.42–2.51 (m, 1H), 2.70–2.91 (m, 7H), 4.99 (s, 2H), 5.06–5.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H).

IR (ATR): 1649, 1533, 1491 cm<sup>-1</sup>.

[0242] 参考例 1 4

5 - [ 2 - ( 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) エチルチオ ] チア  
ゾール - 2 - アミン

[0243] [化54]



[0244] 参考例 1 1 の方法に従って、参考例 9 の化合物 ( 2 0 0 m g ) 、 4, 4 -  
ジフルオロピペリジン塩酸塩 ( 2 6 3 m g ) 、 およびトリエチルアミン ( 0  
. 5 0 m L ) から 6 8. 9 m g の白色粉末状晶である標題化合物を得た ( 収  
率 3 0 % ) 。

融点 1 2 7 °C

EIMS m/z: 279 (M<sup>+</sup>).HRMS (EI) for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 279.0675; found, 279.0679.

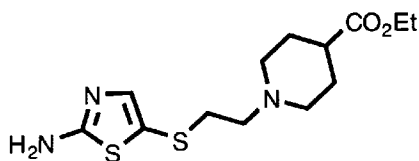
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93–2.06 (m, 4H), 2.56 (t, J = 5.5 Hz, 4H),  
2.64 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 5.21  
(s, 2H), 7.08 (s, 1H).

IR (ATR): 1609, 1519, 1478 cm<sup>-1</sup>.

[0245] 参考例 1 5

1 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 5 - イルチオ ) エチル ] ピペリジン -  
4 - カルボン酸エチル

[0246] [化55]



[0247] 参考例 1 1 の方法に従って、参考例 9 の化合物 ( 1 5 0 m g ) 、 ピペリジ  
ン - 4 - カルボン酸エチル ( 4. 8 3 m L ) から 1 5 0 m g の白色粉末状晶

である標題化合物を得た（収率 76%）。

融点 80~81°C

MS (CI) m/z: 316 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>): calcd, 316.1153; found, 316.1141.

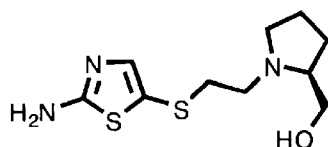
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68–1.80 (m, 2H), 1.82–1.92 (m, 2H), 2.04–2.10 (m, 2H), 2.21–2.31 (m, 1H), 2.55–2.59 (m, 2H), 2.75–2.80 (m, 2H), 2.80–2.88 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.08 (s, 1H).

IR (ATR): 1707, 1524, 1448 cm<sup>-1</sup>.

[0248] 参考例 16

(S) - [1 - [2 - (2-アミノチアゾール-5-イルチオ) エチル] ピロリジン-2-イル] メタノール

[0249] [化56]



[0250] 参考例 11 の方法に従って、参考例 9 の化合物 (150 mg)、(S) - ピロリジン-2-イルメタノール (3.10 mL) から 130 mg の白色粉末状晶である標題化合物を得た（収率 80%）。

融点 98–99°C

$[\alpha]_D^{24} -90^\circ$  (c0.54, CHCl<sub>3</sub>).

MS (CI) m/z: 260 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>): calcd, 260.0891; found, 260.0892.

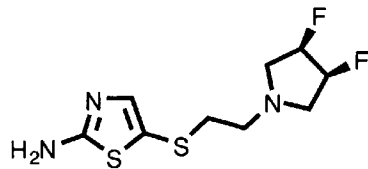
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70–1.95 (m, 4H), 2.27 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.53–2.60 (m, 1H), 2.60–2.68 (m, 1H), 2.75–2.83 (m, 2H), 2.90–2.97 (m, 1H), 3.14–3.20 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.12 (s, 1H).

IR (ATR): 3161, 1516, 1498 cm<sup>-1</sup>.

[0251] 参考例 17

5- {2- [cis-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル] エチルチオ} チアゾール-2-アミン

[0252] [化57]



[0253] 参考例 11の方法に従って、参考例 9の化合物 (200mg)、cis-3, 4-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (100mg)、およびジイソプロピルアミン (141mg) を用いて反応を行い、途中ヨウ化カリウム (12mg) を添加し、35.0mgの白色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 19%)。

MS (CI) m/z: 266 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>): calcd, 266.0597; found, 266.0577.

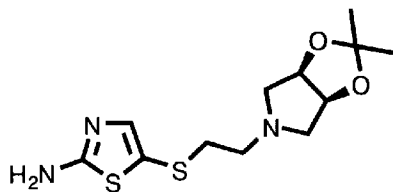
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71-2.80 (m, 4H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 2H), 4.89-5.12 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.09 (s, 1H).

IR (ATR): 1645, 1530, 1490 cm<sup>-1</sup>.

[0254] 参考例 18

5- {2- [cis-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-5H-1, 3-ジオキソロ [4, 5-c] ピロール-5-イル] エチルチオ} チアゾール-2-アミン

[0255] [化58]



参考例 11の方法に従って、参考例 9の化合物 (330mg)、cis-



2, 2-ジメチルテトラヒドロ-5H-1, 3-ジオキソロ [4, 5-c] ピロール (280 mg) から 127 mg の白色粉末状晶である標題化合物を得た (収率 30%)。

MS (ESI) m/z: 302 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI) for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 302.09969; found, 302.09926.

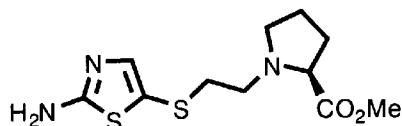
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.10–2.17 (m, 2H), 2.62–2.66 (m, 2H), 2.74–2.78 (m, 2H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.62–4.65 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.08 (s, 1H).

IR (ATR): 1644, 1513, 1483 cm<sup>-1</sup>.

[0256] 参考例 19

(S) - 1 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 5 - イルチオ ) エチル ] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル

[0257] [化59]



[0258] 参考例 11 の方法に従って、参考例 9 の化合物 (200 mg)、(S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル塩酸塩 (277 mg)、およびトリエチルアミン (0.50 mL) から 85.7 mg の黄色油状物である標題化合物を得た (収率 36%)。

$[\alpha]_D^{25}$  -85° (c0.25, CHCl<sub>3</sub>).

MS (CI) m/z: 288 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 288.0840; found, 288.0837.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74–1.87 (m, 1H), 1.87–2.00 (m, 2H), 2.04–2.18 (m, 1H), 2.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.66–2.72 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 2.90–2.96 (m, 1H), 3.15 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.10 (s

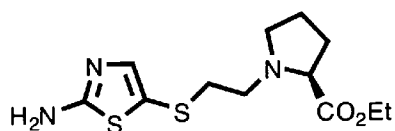
, 1H).

IR (ATR): 3293, 3124, 2949, 2815, 1732, 1517, 1484  $\text{cm}^{-1}$ .

[0259] 参考例 20

(S) - 1 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 5 - イルチオ ) エチル ] ピロ  
リジン - 2 - カルボン酸エチル

[0260] [化60]



[0261] 参考例 11の方法に従って、参考例9の化合物(800mg)、(S)-ピロリジン-2-カルボン酸エチル塩酸塩(15g)、およびイソプロピルアミン(9.00g)から580mgの黄色油状物である標題化合物を得た(収率58%)。

$[\alpha]_D^{25} - 61^\circ$  (c0.28,  $\text{CHCl}_3$ ).

MS (CI) m/z: 302 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 302.0997; found, 302.1012.

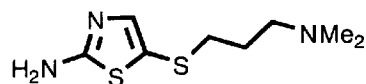
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.27 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 2H), 4.17 (qd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.07 (s, 1H).

IR (ATR): 1728, 1619, 1517  $\text{cm}^{-1}$ .

[0262] 参考例 21

5 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルチオ ] チアゾール - 2 - アミン

[0263] [化61]



[0264] 参考例 11の方法に従って、参考例10の化合物(100mg)、ジメチ

ルアミン（2 Mメタノール溶液、9.90 mL）から53.5 mgの無色粉末状晶である標題化合物を得た（収率62%）。

MS (APCI)  $m/z$ : 216 ( $MH^+$ ).

HRMS (APCI) for  $C_8H_{14}N_3S_2$  ( $MH^+$ ): calcd, 216.06291; found, 216.06354.

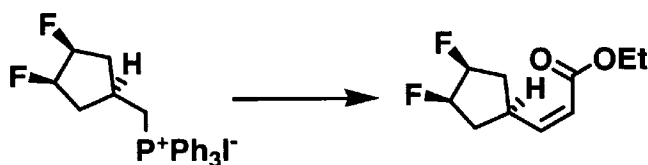
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.72–1.79 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.07 (s, 1H).

IR (ATR): 1647, 1514, 1493  $cm^{-1}$ .

[0265] 参考例 2 2

(Z) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] アクリル酸エチル

[0266] [化62]



[0267] 参考例 1 で合成した [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - (3, 4 - ジフルオロシクロペンチル) メチル ] トリフェニルホスホニウムヨード (20.3 g, 40 mmol) の無水テトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、4°C でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 41.1 mL, 41.1 mmol) を加えて、同温度で 1 時間攪拌した。次いで、4°C でグリオキシル酸エチル (4.24 g, 41.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。次に 4°C で、水 (20 mL) を加えた後に、1 mol/L 塩酸水溶液を加えて、有機層を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出して、有機層を飽和食塩水で洗浄し、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クロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で分離精製し、薄黄色油状物の表題化合物 5.25 g を得た。

MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 204 ( $M^+$ ).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

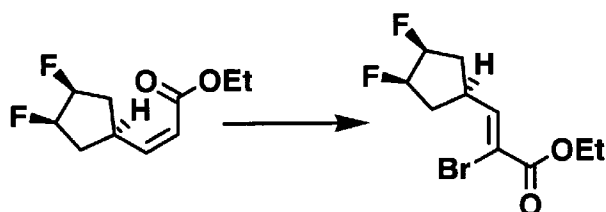
(M<sup>+</sup>): calcd, 204.0962; found, 204.0942.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.74–1.90 (m, 2H), 2.26–2.42 (m, 2H), 3.84–3.98 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80–4.90 (m, 1H), 4.92–5.02 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 11.6, 1.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 11.0, 9.8 Hz, 1H).

[0268] 参考例 23

(Z)-2-ブromo-3-[(1α, 3α, 4α)-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸エチル

[0269] [化63]



[0270] 参考例 22 の化合物 (5.00 g, 24.5 mmol) の四塩化炭素 (15 mL) の溶液にアルゴン雰囲気下、-6°C で臭素 (1.19 mL, 23.2 mmol) を加えた後、室温で 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、残渣に無水ジクロロメタン (40 mL) を加えた。次にアルゴン雰囲気下、4°C でトリエチルアミン (4.10 mL, 29.4 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて分層した後、水層をジクロロメタンで抽出して、有機層を合わせて 1 mol/L 塩酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、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クロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) で分離精製し、無色油状物の表題化合物 7.33 g を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 282 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(M<sup>+</sup>): calcd, 282.0067; found, 282.0081.

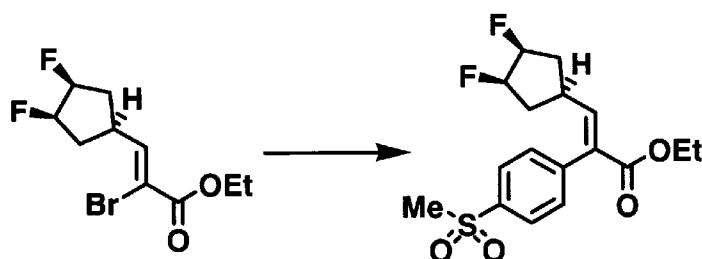
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.86–2.02 (m, 2H),

2.28–2.44 (m, 2H), 3.08–3.20 (m, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.84–4.94 (m, 1H), 4.96–5.06 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).

[0271] 参考例 2 4

(E) - 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 ] アクリル酸エチル

[0272] [化64]



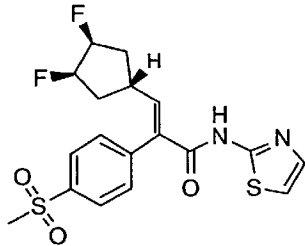
[0273] 4-ブロモメチルスルホニルベンゼン (79.0 mg, 0.33 mmol) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にピナコレートジボロン (88.0 mg, 0.35 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド (8 mg)、および酢酸カリウム (98.0 mg, 1.00 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、120°Cで80分間攪拌した。次に、(Z)-2-ブromo-3-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-3,4-ジフルオロシクロペンチル]アクリル酸エチル (100.0 mg, 0.33 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド (10 mg) および2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出して、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、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クロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で分離精製し、表題化合物 39.3 mg を得た。

[0274] 参考例 2 5

(E) - 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) アクリル酸アミド (比較化合物 1)

[0275] [化65]



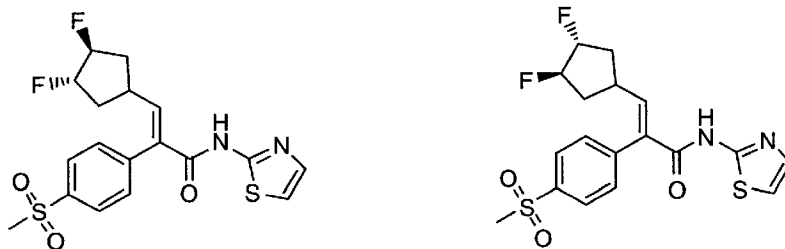
[0276] 参考例 1 の第一工程で得られた安息香酸 [(1β, 3β, 4β) - 3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルを用いて参考例 1 の第二工程以下第七工程と同様に反応を行って (1β, 3α, 4α) - (3, 4-ジフルオロシクロペンチル) メチルトリフェニルホスホニウムヨードを合成し、さらに実施例 1 から実施例 5 に至る変換を行って標題化合物を得た。

[0277] 参考例 2 6

(E) - 3 - [(3α, 4β) - 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) アクリル酸アミド (比較化合物 2)、および

(E) - 3 - [(3β, 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] - N - (チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド (比較化合物 3)

[0278] [化66]



[0279] 参考例 1 の第三工程で得られた安息香酸 [(1α, 3α, 4β) - 3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロペンチル] メチルを用いて、水酸基の光延反応による立体反転に次ぐ参考例 1 の第四工程と同じくするフッ素化を経た後

、エステル基の加水分解、ヒドロキシメチル基の酸化によりカルボン酸体へ変換した。これを(S)-4-フェニルオキサゾリジノンと縮合した後ジアステレオマーを分割し、不斉補助基を除去した後にメタノール体へ還元し、参考例1の第六工程以下の反応を順次行って標題化合物を得た。

[0280] 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。

[0281] (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)<sub>6</sub>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。

[0282] 精製後、この酵素を、12.5mM HEPES (pH7.3)、75mM KCl、0.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM DTT、2.5mM Glucose、50% Glycerolにて-80°Cに保存した。

[0283] (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°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<sub>2</sub> (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。

[0284] 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<sub>2</sub>、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。

[0285] 発明化合物1A、26A、27A、31A、44A、49A、1B、2B、4B、31B、38B、41B、53B、21B、26Bは、それを含まないウェルと比較して10 $\mu$ Mで200%以上のヒト肝臓GK活性化作用が認められた。特に発明化合物1AのEC<sub>50</sub>は、1 $\mu$ M以下を示したが、発明化合物1Aの立体異性体である比較化合物1~3のEC<sub>50</sub>は、いずれも10 $\mu$ M以上であった。

[0286] 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Gelucire 44/14（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。



[0287] 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10 $\mu$ L/穴をセットして発色液を150 $\mu$ L/穴添加後、37°Cに5分間静置して発色させた。測定はEn Vision 2103 Multilabel Reader（商品名、PerkinElmer社製）を使用しOD505nmで測定した。各採血ポイントのPre値に対する低下率からグルコース低下率（各採血ポイントのPre値に対する低下率の平均）を算出した。

[0288] 発明化合物1A、26A、27A、31A、44A、1B、2B、11B、12B、21B、26B、62A、31B、79B、103B、108B、4B、38B、53B、46A、58A、41Bは、35%以上のグルコース低下率が認められた。特に発明化合物1Aは50%以上の低下率を示したが、発明化合物1Aの立体異性体である比較化合物1~3は、いずれも30%未満の低下率であった。

[0289] 試験例3 血糖降下およびインスリン分泌促進試験の用量依存性

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およびインスリン分泌への作用を測定した。各々の化合物をGelucire 44/14（商品名、Gatfosse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、1、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 $\times$ g、3分間）して血漿サンプルを得た。

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10 $\mu$ L/穴をセ

ットして発色液を150 $\mu$ L/穴添加後、37 $^{\circ}$ Cに5分間静置して発色させた。測定はEn Vision 2103 Multilabel Reader (商品名、PerkinElmer社製)を使用しOD505nmで測定した。各採血ポイントの血糖値からGlucose Area Under the Curve<sub>0.5-4 hr</sub> (Glucose AUC<sub>0.5-4 hr</sub>)を算出した。

各サンプルの原液を用いてモリナガインスリン測定キット (商品名、森永生科学研究所製)を用いてインスリン濃度を測定した。各採血ポイントのインスリン値からInsulin Area Under the Curve<sub>0.5-4 hr</sub> (Insulin AUC<sub>0.5-4 hr</sub>)を算出した。

[0290] 試験例4 重症糖尿病db/dbマウスの耐糖能異常に対する作用

重症糖尿病db/dbマウスの耐糖能異常に対する被験化合物の作用を、Fyfeらの方法 (Diabetologia, 2007 Jun; 50 (6) : 1277-87) に準じた方法にて試験した。db/dbマウス (雄性、7週齢; 日本チャールス・リバー) を使用し、被験化合物の耐糖能異常に対する作用を測定した。被験化合物をGelucire 44/14 (商品名、Gatefosse社製) : PEG 400 = 60 : 40の混合液に溶解させ、餌を16~20時間抜いたマウスに経口投与し、薬液投与1時間後にグルコース溶液5g/kg投与による糖負荷を行った。薬液投与1時間前、糖負荷前、糖負荷後0.25、0.5、1、2及び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、遠心分離して血漿サンプルを得た。各サンプルを生理食塩水で10倍希釈してグルコースC-11キット (商品名、和光純薬工業社製) を用いて血糖値を測定し、糖負荷後0.25-4時間の血糖値AUCを算出して「糖負荷後血糖」とした。

EC<sub>50</sub>及びED<sub>50</sub>は、コントロール群のデータを0としたときの各群の血糖低下率を薬効の指標として、血中被験化合物濃度 (C<sub>max</sub>) 及び投与量を用いて算出した。

**[0291] 試験例 5 h E R G 電流抑制試験**

humam ether-a-go-go-related gene (h E R G) をトランスフェクトした H E K 2 9 3 細胞を用い、電位固定下で細胞膜全体を通過した h E R G 電流をホールセルパッチクランプ法で記録した。細胞の h E R G 電流を確認するため、膜電位を  $-80\text{ mV}$  に保持して定期的に脱分極パルスを加えた。発生する電流が安定した後、被験物質を溶解させた灌流液(適用液)を 10 分間灌流させた。被験物質の h E R G チャネルに対する作用は  $+20\text{ mV}$ 、1.5 秒間の脱分極パルスに続く  $-50\text{ mV}$ 、1.5 秒間の再分極パルスによって誘導される t a i l 電流の変化によって評価した。刺激は 10 秒に 1 回の頻度で行った。実験は  $34^{\circ}\text{C}$  で行った。保持膜電位における電流値を基準に最大 t a i l 電流の絶対値を求め、被験物質適用前の最大 t a i l 電流に対する適用 10 分後の変化率(抑制率)を算出した。

発明化合物 1 A、1 2 A、4 4 A、1 8 B、3 1 B、4 1 B、7 1 B、1 0 3 B、4 B、3 1 A、3 8 B、6 8 B を  $30\text{ }\mu\text{M}$  添加した際の h E R G は、いずれも 50%以下であった。

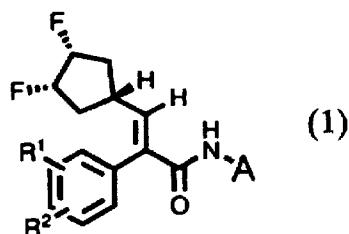
**産業上の利用可能性**

**[0292]** 本発明のグルコキナーゼ活性化物質は、優れた G K 活性化作用又は血糖降下作用を有し、副作用(例えば、Q T 間隔延長(h E R G 電流抑制に関連する)、インスリン誘導性低血糖症など)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

[請求項1] 一般式 (1)

[化1]



(式中、 $R^1$ 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、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ 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。

[請求項2]  $R^1$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_6$ 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。

[請求項3]  $R^1$ が水素原子又はハロゲン原子であり、 $R^2$ 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。

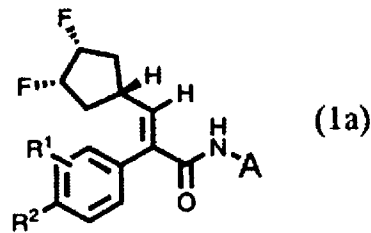
[請求項4]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ が $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基である請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[請求項5]  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がシクロプロピ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。

[請求項6]  $R^1$ 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。

[請求項7] 一般式 (1 a)

[化2]

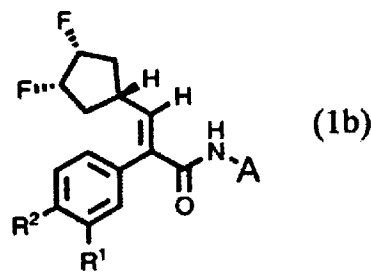


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAは前記定義に同じ)

で表される請求項1～6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。

[請求項8] 一般式 (1 b)

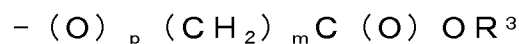
[化3]



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

で表される請求項1～6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。

[請求項9] Aが、無置換又はハロゲン原子、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい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の整数を示し、pは0又は1を示す。)で表される基でモノ置換されたヘテロアリール基である請求項1～8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。

[請求項10] Aが、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_6$ のヒドロキシ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1～8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。

[請求項11] Aが、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基でモノ置換されたヘテロアリアル基である請求項1～8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。

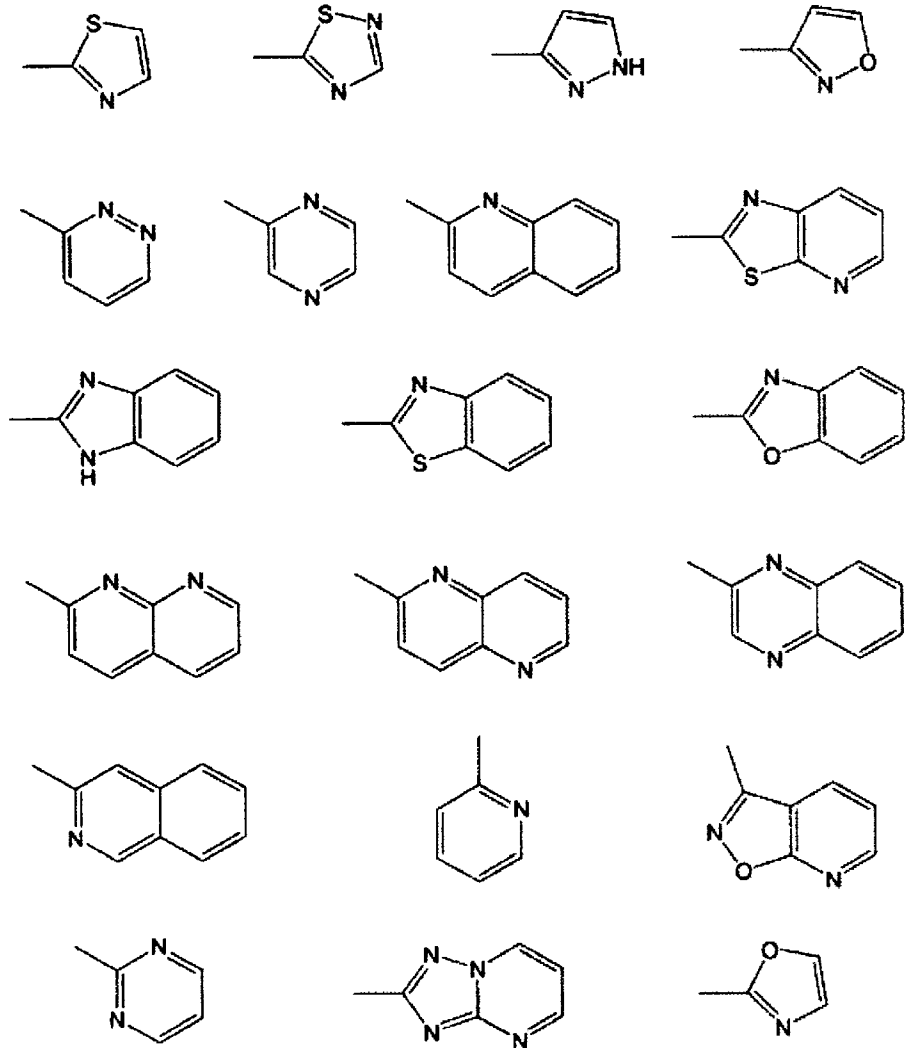
[請求項12] Aが、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基でモノ置換されたヘテロアリアル基である請求項1～8のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[請求項13] 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個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9～12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。

[請求項14] 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個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9～12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。

[請求項15] 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請求項9～12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。

[化4]



[請求項16]

(E) - 3 - [ ( 1  $\alpha$  , 3  $\alpha$  , 4  $\alpha$  ) - 3 , 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - ( 5 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 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 ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル ) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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-メチルチアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、 (+) - (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (-) - (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (+) - (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (-) - (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル) -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) アクリル酸アミド、 (E) - 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-[4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] チアゾール-2-イル] アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[4-(2-ヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(N, N-ジメチルスルファモイル) チアゾール-2-イル] -2-(4-(メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) - 3 - [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4



$\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - ( 4 - メチルピペラジン-1-イルスルホニル) チアゾール-2-イル] - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 3-メトキシ-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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 - ( ピリジン-2-イル) アクリル酸アミド、 ( E ) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 5-フルオロピリジン-2-イル) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 ( E ) - N - ( 5-クロロピリジン-2-イル) - 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) アクリル酸アミド、 ( E ) - 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 - ( メチルチオ) ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、 ( E ) - N - ( 5-シクロプロピルピリジン-2-イル) - 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)

ル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 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 - (ピラジン - 2 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - エチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (2 - メチルエトキシ) ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (2 - メトキシエトキシ) ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (3 - メトキシプロポキシ) ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 5 - (2 - エトキシエトキシ

) ピラジン-2-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル  
 ) アクリル酸アミド、 (E) -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- [2- (メチルチオ) エトキシ] ピラジン-2-  
 イル} アクリル酸アミド、 (E) -2- (4- (メチルスルホニル)  
 ) フェニル) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシ  
 クロペンチル] -N- [5- (2-ヒドロキシエチルチオ) ピラジン  
 -2-イル] アクリル酸アミド、 (E) -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- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラ  
 ン-2-イルオキシ) エトキシ] ピラジン-2-イル} アクリル酸ア  
 ミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシ  
 クロペンチル] -N- [5- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラジン-  
 2-イル] -2- (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸  
 アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロ  
 シクロペンチル] -N- {5- [ (4R) -2, 2-ジメチル-1,  
 3-ジオキサラン-4-イル] ピラジン-2-イル} -2- (4- (メ  
 チルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3,  
 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (4S) -2, 2-ジメチル-1,  
 3-ジオキサラン-4-イル] ピラジン-2-イル} -2- (4- (メチルスルホニル) フェ  
 ニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3,  
 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2R) -1, 2-  
 ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} -2- (4- (メチルス  
 ルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 (E) -3- [ (1 $\alpha$ , 3  
 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N- {5- [ (2S)  
 -1, 2-ジヒドロキシエチル] ピラジン-2-イル} -2-  
 (4- (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、 5- { (

E) -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)] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、(5-{(E)-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)] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イル) メチルホスホン酸ジエチル、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-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-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル] -2-(4-(メチルスルホニル)フェニル) アクリル酸アミド、(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$

) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4 R) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4 S) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - {1 - [ (2 R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - {1 - [ (2 S) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (イソキサゾール-3-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - (6-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [6-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、(E) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4-ジフルオロシクロペンチル] - N - [5-(2-メトキシエトキシ) チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル] - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) アクリル酸アミド、及び (E) - 2 - [2 - [ (R) - 2 - (4 - (メチ

ルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 5 - イルオキシ} 酢酸エチルからなる群より選ばれる請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

## [請求項17]

(E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、(E) - N - ( 5 - ブロモチアゾール - 2 - イル) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アクリル酸アミド、(+ ) - (E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、(- ) - (E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] アクリル酸アミド、(E) - N - ( 4 - t e r t - ブチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - ( 4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル]

—N— [5— (4—メチルピペラジン—1—イルスルホニル) チアゾール—2—イル] アクリル酸アミド、3— {2— [(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾール—4—イル} プロピオン酸メチル、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (1, 2, 4—チアジアゾール—5—イル) アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (3—メチル—1, 2, 4—チアジアゾール—5—イル) アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (3—エチル—1, 2, 4—チアジアゾール—5—イル) アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (3—フェニル—1, 2, 4—チアジアゾール—5—イル) アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— (ピリジン—2—イル) アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— [5— (メチルチオ) ピリジン—2—イル] アクリル酸アミド、(E)—N— (5—シクロプロピルピリジン—2—イル) —2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E)—2— (4— (シクロプロピルスルホニル) フェニル) —3— [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) —3, 4—ジフルオロシクロペンチル] —N— [5— (ヒドロ

キシメチル) ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(N, N-ジメチルスルファモイル)ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(ピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-メチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-エチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-(5-メトキシピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(メチルチオ)ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(2-メチルエトキシ)ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(2-メトキシエトキシ)ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル]-N-[5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(



シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - エトキシエトキシ) ピラジン - 2 - イル ] アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ 2 - ( メチルチオ) エトキシ ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - [ 5 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) ピラジン - 2 - イル ] アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ ( 4 R ) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ ( 4 S ) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ ( 2 R ) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ ( 1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$  ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - N - { 5 - [ ( 2 S ) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル ] ピラジン - 2 - イル } アクリル酸アミド、 5 - { ( E ) - 2 - ( 4 - ( シクロプロピルスルホニル

) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イルホスホン酸ジエチル、(5 - { (E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ピラジン-2-イル) メチルホスホン酸ジエチル、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [1 - メチル-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [1 - エチル-1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [1 - (2-フルオロエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [1 - (2-ヒドロキシエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - [1 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1H-ピラゾール-3-イル] アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4R) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] メチル} - 1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - [ (1  $\alpha$ , 3  $\alpha$ , 4  $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル] - N - (1 - { [ (4S) - 2, 2-ジメチル-

1, 3-ジオキソラン-4-イル] メチル} -1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-{1-[ (2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] -1H-ピラゾール-3-イル} アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(1-{ [(4S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル] メチル} -1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(イソキサゾール-3-イル) アクリル酸アミド、(E)-N-(ベンゾ [d] チアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(6-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[6-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル] アクリル酸アミド、(E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、2-{ (E)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル)-3-[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド} ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボン酸2-メチルエチル、(E)-2-(4-(シクロプロピ

ルスルホニル) フェニル) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-(チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) アクリル酸アミド、(E) -N-(5-ブトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド、(E) -2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -N-[5-(2-メトキシエトキシ) チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル] アクリル酸アミド、及び2-[2-[(R) -2-(4-(シクロプロピルスルホニル) フェニル) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] アクリル酸アミド] チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-イルオキシ] 酢酸エチルからなる群より選ばれる請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[請求項18]

(E) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -2-[4-(エチルスルホニル) フェニル] -N-(チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、(E) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -2-[4-(エチルスルホニル) フェニル] -N-(5-メチルピラジン-2-イル) アクリル酸アミド、及び(E) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -2-[4-(エチルスルホニル) フェニル] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸アミドからなる群より選ばれる請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[請求項19]

(E) -3- [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) -3, 4-ジフルオロシクロペンチル] -2-[4-(2-メトキシエチルスルホニル) フェニル] -N-(チアゾール-2-イル) アクリル酸アミド、(E) -3-

[ (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシエチルスルホニル ) フェニル ] - N - ( 5 - メチルピラジン - 2 - イル ) アクリル酸アミド、及び ( E ) - 3 - [ ( 1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ ) - 3, 4 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシエチルスルホニル ) フェニル ] - N - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アクリル酸アミドからなる群より選ばれる請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

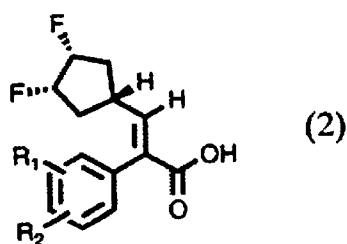
[請求項20] 請求項1～19のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与する糖尿病の治療又は予防方法。

[請求項21] 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1～19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。

[請求項22] 請求項1～19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うる担体を含有する医薬組成物。

[請求項23] 一般式(2)

[化5]



(式中、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、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基を示す。)で表される化合物。

[請求項24] R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がシクロプロピルスルホニル基である請求項23記載の化合物。

[請求項25] 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請求項23記載の化合物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/001907

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

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)  
See extra sheet.

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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.
Y	WO 2007/026761 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) , 08 March, 2007 (08.03.07) , & EP 1921074 A1                      & NO 200801540 A & AU 2006285834 A1                  & CN 101228143 A & KR 2008040046 A	1-19, 21-25
Y	JP 2007-533722 A (PROSIDION LTD.) , 22 November, 2007 (22.11.07) , & WO 2005/103021 A1                  & NO 200605260 A & EP 1740560 A1                      & AU 2005235798 A1 & IN 200601202 P3                    & KR 2006134179 A & MX 2006012008 A1                  & CN 1946702 A & BR 200510163 A                      & ZA 200608489 A & US 2008/242869 A1	1-19, 21-25

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 29 May, 2009 (29.05.09)	Date of mailing of the international search report 23 June, 2009 (23.06.09)
--	--

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/001907

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-535589 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F.), 24 November, 2005 (24.11.05), & WO 2003/095438 A1 & US 2003/225283 A1 & AU 2003232204 A1 & EP 1501815 A1 & BR 200309546 A & NO 200404534 A & KR 2004104633 A & MX 2004010605 A1 & TW 200402418 A & CN 1649859 A & US 2006/178429 A1 & US 7105671 B2 & EP 1501815 B1 & DE 60309856 E & AU 2003232204 B2 & DE 60309856 T2 & ES 2276097 T3 & US 7259166 B2 & NZ 535706 A & IN 200402410 P4 & CN 1329386 C & KR 669587 B1 & TW 281917 B1 & JP 4091600 B2 & MX 251082 B	1-19,21-25
P,Y	WO 2008/111473 A1 (KYORIN PHARM CO., LTD., JP), 18 September, 2008 (18.09.08), (Family: none)	1-19,21-25
P,Y	WO 2008/078674 A1 (KYORIN PHARM CO., LTD., JP), 03 July, 2008 (03.07.08), (Family: none)	1-19,21-25
P,A	WO 2008/012227 A2 (HOFFMANN LA ROCHE & CO. AG. F., CH), 31 January, 2008 (31.01.08), & US 2008/021032 A1	1-19,21-25



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/001907

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

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D231/38(2006.01)i, C07D241/20(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i, C07D277/44(2006.01)i, C07D277/82(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, C07F9/6509(2006.01)i, C07F9/6539(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))

C07D277/20, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/4965, A61K31/497, A61K31/5377, A61P3/10, A61P43/00, C07D213/75, C07D231/38, C07D241/20, C07D261/14, C07D277/44, C07D277/82, C07D285/08, C07D405/04, C07D405/06, C07D405/12, C07D417/04, C07D417/12, C07D513/04, C07F9/6509, C07F9/6539

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/001907

**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.: 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It 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 Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, 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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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 請求項の番号
Y	WO 2007/026761 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 2007. 03. 08, & EP 1921074 A1 & NO 200801540 A & AU 2006285834 A1 & CN 101228143 A & KR 2008040046 A	1-19, 2 1-25
Y	JP 2007-533722 A (PROSIDION LTD) 2007. 11. 22, & WO 2005/103021 A1 & NO 200605260 A & EP 1740560 A1 & AU 2005235798 A1 & IN 200601202 P3 & KR 2006134179 A & MX 2006012008 A1 & CN 1946702 A & BR 200510163 A & ZA 200608489 A & US 2008/242869 A1	1-19, 2 1-25

C欄の続きにも文献が列挙されている。

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

29. 05. 2009

国際調査報告の発送日

23. 06. 2009

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/JP)  
 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)

齋藤 恵

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9164

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 請求項の番号
Y	JP 2005-535589 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2005. 11. 24, & WO 2003/095438 A1 & US 2003/225283 A1 & AU 2003232204 A1 & EP 1501815 A1 & BR 200309546 A & NO 200404534 A & KR 2004104633 A & MX 2004010605 A1 & TW 200402418 A & CN 1649859 A & US 2006/178429 A1 & US 7105671 B2 & EP 1501815 B1 & DE 60309856 E & AU 2003232204 B2 & DE 60309856 T2 & ES 2276097 T3 & US 7259166 B2 & NZ 535706 A & IN 200402410 P4 & CN 1329386 C & KR 669587 B1 & TW 281917 B1 & JP 4091600 B2 & MX 251082 B	1 - 19, 2 1 - 25
P Y	WO 2008/111473 A1 (KYORIN PHARM CO LTD, JP) 2008. 09. 18, (ファミリーなし)	1 - 19, 2 1 - 25
P Y	WO 2008/078674 A1 (KYORIN PHARM CO LTD, JP) 2008. 07. 03, (ファミリーなし)	1 - 19, 2 1 - 25
P A	WO 2008/012227 A2 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F, CH) 2008. 01. 31, & US 2008/021032 A1	1 - 19, 2 1 - 25

## 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.  請求項 20 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、治療による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.  請求項 \_\_\_\_\_ 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.  請求項 \_\_\_\_\_ 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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

## 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

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,  
A61K31/42(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,  
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i,  
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,  
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D231/38(2006.01)i,  
C07D241/20(2006.01)i, C07D261/14(2006.01)i, C07D277/44(2006.01)i,  
C07D277/82(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i,  
C07D405/06(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i,  
C07D417/12(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, C07F9/6509(2006.01)i,  
C07F9/6539(2006.01)i

## 調査を行った最小限資料

C07D277/20, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/4965, A61K31/497, A61K31/5377, A61P3/10, A61P43/00, C07D213/75, C07D231/38, C07D241/20, C07D261/14, C07D277/44, C07D277/82, C07D285/08, C07D405/04, C07D405/06, C07D405/12, C07D417/04, C07D417/12, C07D513/04, C07F9/6509, C07F9/6539