

明 細 書

発明の名称：N-ヘテロ環置換アミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、血糖降下作用および／または β 細胞もしくは膵臓保護作用を有する新規なN-ヘテロ環置換アミド誘導体またはその薬学的に許容され得る塩、および、これらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主たる特徴とする代謝性疾患である。糖尿病の治療には、一般的に、食事療法および運動療法と共に薬物療法が施される。糖尿病治療薬の一種である経口血糖降下剤としては、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド剤またはチアゾリジンジオン剤、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌を促進するスルホニルウレア剤またはグリニド系薬剤、糖吸収を阻害する α -グルコシダーゼ阻害剤などが使用されている。

[0003] しかし、ビグアナイド剤には消化器症状と乳酸アシドーシス、チアゾリジンジオン剤には体重増加と浮腫、スルホニルウレア剤およびグリニド系薬剤には低血糖や長期使用による2次無効、 α -グルコシダーゼ阻害剤には下痢などの副作用があることが報告されている。従って、このような問題を解決した経口血糖降下剤の開発が望まれている。

[0004] また、近年、新たな構造を有する経口血糖降下剤としてピペリジン系化合物なども開発されている（例えば、特許文献1～4を参照のこと）。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2007/116229号パンフレット
特許文献2：国際公開第2007/003960号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/003962号パンフレット
特許文献4：国際公開第2005/061489号パンフレット

特許文献5：国際公開第2011/016469号パンフレット

特許文献6：国際公開第2012/050151号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

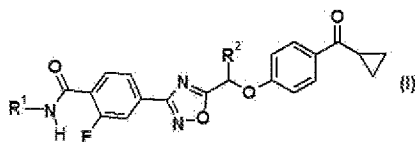
[0006] しかし、上記特許文献1～4に記載されている化合物では、十分な血糖降下作用、 β 細胞もしくは膵臓の保護作用が得られにくい問題があった。そして、上記特許文献1～6は、本発明を記載も示唆もしていない。そこで、本発明は、上記特許文献には記載も示唆もされていない新しい構造を有し、かつ、優れた血糖降下作用、 β 細胞もしくは膵臓の保護作用を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩、糖代謝異常により血糖上昇を生ずる1型糖尿病、2型糖尿病などに対して優れた治療効果および／または予防効果を有する医薬組成物、ならびに、 β 細胞または膵臓保護作用を有する医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、

(1) 一般式(I)：

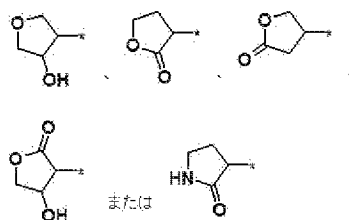
[0008] [化1]



[0009] (式中、

R¹は、

[0010] [化2]



[0011] であり、

*は、窒素原子との結合位置であり、

R²は、メチル基またはエチル基である)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(2) 以下：

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド;

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド;

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド;

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;および

4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩;

(3) 前記(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物;

(4) 1型糖尿病、2型糖尿病または肥満を治療するための、前記(3)に記載の医薬組成物;

(5) β 細胞または膵臓を保護するための、前記(3)に記載の医薬組成物;

(6) 医薬組成物を製造するための、前記(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用；

(7) 医薬組成物が1型糖尿病、2型糖尿病または肥満を治療するため、あるいは、 β 細胞または膵臓を保護するために用いられる、前記(6)に記載の使用；

(8) 前記(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療する方法；

(9) 疾病が1型糖尿病、2型糖尿病または肥満である、前記(8)に記載の方法；

(10) 前記(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、 β 細胞または膵臓を保護する方法；ならびに、

(11) 哺乳動物がヒトである前記(8)に記載の方法；
を提供する。

発明の効果

[0012] 本発明により、優れた血糖降下作用や β 細胞もしくは膵臓の保護作用を有するN-ヘテロ環置換アミド誘導体またはその薬学的に許容され得る塩、血糖上昇を引き起こす1型糖尿病、2型糖尿病などに対して優れた治療効果および／または予防効果を有する医薬組成物、ならびに、 β 細胞または膵臓の保護効果を有する医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0013] 本明細書において、「薬学的に許容され得る塩」とは、本発明の化合物と酸または塩基とを反応させることにより形成される塩をいう。

[0014] 塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；塩酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご

酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩などの金属塩；アンモニウム塩などの無機塩；*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などの有機塩などのアミン塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などが挙げられる。

[0015] 本発明の化合物は、例えば、大気中に放置したりすることにより、水分を吸収して吸着水が付き、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0016] 本発明の化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有する場合があるので、光学異性体が存在する。これらの異性体、およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、すなわち一般式(I)で表されている。従って、本発明は、一般式(I)で表される化合物の光学異性体、および、この光学異性体の任意の割合の混合物をすべて包含する。このような光学異性体は、例えば、後述の製造方法、参考例、実施例における原料の代わりに光学活性を有する原料を用いて製造することもできるし、後述の製造方法、参考例、実施例などを参照して製造された化合物を当該分野で公知の光学分割方法、例えば、ジアステレオマー法、酵素反応法、クロマトグラフィーによる光学分割方法などを使用して得ることもできる。

[0017] 本発明はまた、一般式(I)で表される化合物を構成する原子の1以上が、その原子の同位体で置換された化合物を包含し得る。同位体には放射性同位体

および安定同位体の2種類が存在し、同位体の例としては、例えば、水素の同位体 (^2H および ^3H)、炭素の同位体 (^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C)、窒素の同位体 (^{13}N および ^{15}N)、酸素の同位体 (^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O)、フッ素の同位体 (^{18}F) などが挙げられる。同位体で標識された化合物を含む組成物は、例えば、治療剤、予防剤、研究試薬、アッセイ試薬、診断剤、インビボ画像診断剤などとして有用である。同位体で標識された化合物、および、同位体で標識された化合物の任意の割合の混合物もすべて本発明に包含される。同位体で標識された化合物は、当該分野で公知の方法により、例えば、後述する本発明の製造方法における原料の代わりに同位体で標識された原料を用いることにより、製造することができる。

[0018] 本発明はまた、一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグを包含し得る。プロドラッグとは、一般式 (I) で表される化合物の誘導体であり、生体内で酵素的または化学的に、本発明の化合物に変換される化合物をいう。

[0019] プロドラッグとしては、分子内のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物、分子内のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物、分子内のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物などが挙げられる（例えば、Povl Krogsgaard-Larsenら、「A Textbook of Drug Design and Development」第二版、harwood academic publishers、1996年、351～385頁参照）。このようなプロドラッグは、当該分野で公知の方法により一般式 (I) で表される化合物から製造され得る。

[0020] 本発明の化合物は、公知の化合物から、後述する参考例および実施例に従って、容易に製造することができる。

[0021] 上記方法で得られる本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れた血糖降下作用を有するため、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全 (impaired glucose tolerance : IGT)、肥満、糖尿病関連疾患（例えば、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など）または糖尿病

合併症（例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosisなど）の治療および／または予防に使用され得る医薬組成物の有効成分として使用され得る。

[0022] また、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れた β 細胞または膵臓保護作用を有するため、 β 細胞または膵臓を保護するために使用され得る医薬組成物の有効成分として使用され得る。

[0023] 本発明の化合物はまた、本発明の化合物以外の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧症治療薬などと併用して使用することもできる。

[0024] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含有する医薬組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト、ウマ、ウシ、ブタなど、好ましくはヒト）に投与される場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与され得る。

[0025] 本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて適切な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。

[0026] 経口用の医薬組成物の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物は、添加剤として通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などを必要に応じて適宜選択し、常法に従って製造され得る。

[0027] 非経口用の医薬組成物の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物は、添加剤として通常用いられる安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着香剤、ゲル化剤、中和剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などを必要に応じて適

宜選択し、常法に従って製造され得る。

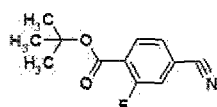
[0028] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、症状、年齢、体重などにより異なるが、経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量で1～2000mg、好ましくは1～400mgであり、非経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量0.01～500mg、好ましくは0.1～300mgである。

実施例

[0029] 以下、参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0030] (参考例1) 4-シアノ-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

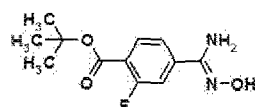
[0031] [化3]



[0032] 4-シアノ-2-フルオロ安息香酸 (100.0g、606mmol) のtert-ブチルアルコール (1000mL) -テトラヒドロフラン (500mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (145.4g、666mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (7.40g、60.6mmol) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、不溶物をセライト濾過によって除去し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を粗生成物として得た。

[0033] (参考例2) 4-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0034] [化4]



[0035] 参考例1で得られた化合物 (11.0g、66.6mmol) のエタノール (100mL) -テトラヒドロフラン (50mL) 溶液に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (60mL、100mmol) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水で洗浄し、減圧下40℃で2日間乾燥させる

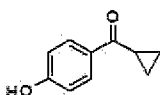
ことにより、標記化合物 (150.0g、収率：98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.89 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 4.90 (2H, s), 1.60 (9H, s).

[0036] (参考例3) シクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン

[0037] [化5]



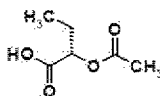
[0038] 2N水酸化ナトリウム水溶液 (283mL、566mmol) に、氷冷下にて4-クロロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン (25.1g、127mmol) を数回に分けて加えた。反応液を室温に上昇させ、6時間攪拌した後、氷冷下にて反応液がpH 2になるまで希硫酸 (1.8N) を加えた。酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1→2：1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (17.7g、収率：86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.99-7.96 (2H, m), 6.93-6.89 (2H, m), 6.16 (1H, s), 2.67-2.61 (1H, m), 1.28-1.18 (2H, m), 1.09-0.97 (2H, m).

[0039] (参考例4) (2S)-2-アセトキシ酪酸

[0040] [化6]



[0041] (2S)-2-アミノ酪酸 (10.0g、97.0mmol) の酢酸 (300mL) 溶液に酢酸ナトリウム (11.9g、146mmol)、亜硝酸tert-ブチル (15.0g、146mmol) を氷冷下で加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温にした後に、減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、さらに1,4-ジ

オキサン (50mL) で2回共沸させることにより、標記化合物 (8.4g、収率：60%) を得た。

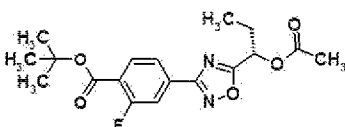
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

5.00 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.94–1.90 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 147 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0042] (参考例5) 4-{5-[(1S)-1-アセトキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0043] [化7]



[0044] 参考例4で得られた化合物 (7.8g、53.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (7.2g、53.0mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (20.3g、159mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。参考例2で得られた化合物 (13.5g、53.0mmol) を加え、30分間攪拌し、さらに100℃にて3時間攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5→85：15、v/v) で精製することにより、標記化合物 (14.7g、収率：76%) を得た。

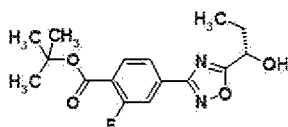
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.96 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 5.92 (1H, t, $J = 7$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.16–2.08 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0045] (参考例6) 2-フルオロ-4-{5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}安息香酸tert-ブチル

[0046] [化8]



[0047] 参考例5で得られた化合物 (14.7g、40.3mmol) のメタノール (100mL) 溶液に、氷冷下にて炭酸カリウム (8.4g、61mmol) を加え、同温にて30分撹拌した。同温にて反応液がpH6.0になるまで2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 80 : 20、v/v) で精製することにより、標記化合物 (12.9g、収率 : 84%) を得た。

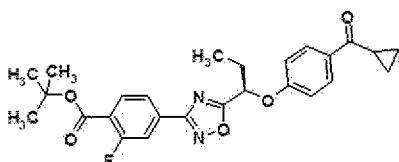
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.98 (1H, q, $J = 6$ Hz), 2.54 (1H, brs), 2.14–1.96 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.08 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0048] (参考例7) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0049] [化9]



[0050] 参考例6で得られた化合物 (300mg、0.931mmol) および参考例3で得られた化合物 (150mg、0.925mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (260mg、1.11mmol) およびトリフェニルホスフィン (300mg、1.11mmol) を加え、同温にて1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 80 : 20、v/v) で精製することにより、標記化合物 (236mg、収率 : 55%) を得た。

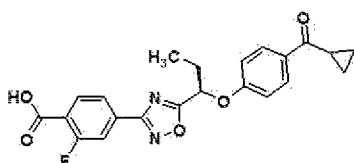
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00–7.94 (3H, m), 7.90–7.87 (1H, m), 7.84–7.81 (1H, m), 7.06–7.04 (2H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 2.63–2.57 (1H, m), 2.34–2.25 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.21–1.18 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.01–0.98 (2H, m);

MS (FAB⁺) m/z : 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0051] (参考例8) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0052] [化10]



[0053] 参考例7で得られた化合物 (236mg、0.506mmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液に室温にて、トリフルオロ酢酸 (10mL) を加え40分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し標記化合物 (195mg、94%) を得た。

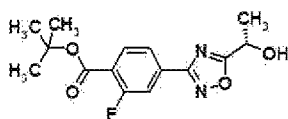
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.14 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.01–7.89 (4H, m), 7.04 (2H, dd, $J = 7, 2$ Hz), 5.54 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 2.63–2.57 (1H, m), 2.35–2.21 (2H, m), 1.22–1.18 (2H, m), 1.15 (3H, q, $J = 5$ Hz), 1.02–0.99 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0054] (参考例9) 2-フルオロ-4-{5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}安息香酸tert-ブチル

[0055] [化11]



[0056] (2S)-2-アセトキシプロピオン酸 (14.4g、109mmol) のジメチルホルムアミド (540mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (16

.7g、109mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (41.8g、218mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。参考例2で得られた化合物 (27.7g、109mmol) を加え、10分間攪拌し、さらに90℃にて3時間攪拌した。室温に戻した後、反応液に水および10%食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を10%食塩水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 → 85 : 15、v/v) で精製した。

[0057] 得られた4-{5-[(1S)-1-アセトキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル (32.1g、91.6mmol) のメタノール (360mL) 溶液に、氷冷下にて炭酸カリウム (12.7g、91.6mmol) を加え、同温にて30分攪拌した。同温にて反応液がpH 6.0になるまで2N塩酸を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣からヘキサンを用いて固体化させることにより、標記化合物 (26.4g、収率：93%) を得た。

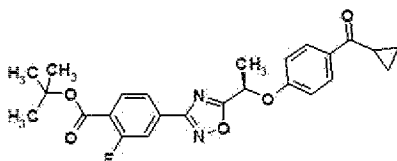
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.97 (1H, t, J = 8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5 Hz), 5.18 (1H, q, J = 7 Hz), 1.73 (4H, d, J = 7 Hz), 1.60 (9H, s);

MS (FAB) m/z: 309 [M+H]⁺.

[0058] (参考例10) 4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0059] [化12]



[0060] 参考例9で得られた化合物 (6.00g、19.5mmol) および参考例3で得られた化合物 (3.47g、21.4mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (190mL) に、室温にて

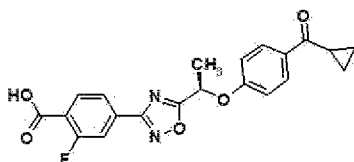
トリフェニルホスフィン (5.62g、21.4mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (4.93g、21.4mmol) を加え、同温にて40分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 75 : 25、v/v) で精製することにより、標記化合物 (7.65g、収率 : 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02–7.94 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.75 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.63–2.59 (1H, m), 1.92 (3H, d, $J = 4$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.20 (2H, m), 1.01–0.99 (2H, m).

[0061] (参考例 1 1) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0062] [化13]



[0063] 参考例10で得られた化合物 (7.65g、16.9mmol) のジクロロメタン (40mL) 溶液に室温にて、トリフルオロ酢酸 (20mL) のジクロロメタン (20mL) 溶液を加え1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣からヘキサン : 酢酸エチル (4:1、v/v) を用いて固体化させることにより、標記化合物 (4.90g、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

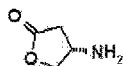
8.14 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.98–7.96 (1H, m), 7.93–7.90 (1H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.76 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.64–2.57 (1H, m), 1.92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23–1.18 (2H, m), 1.03–0.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0064] (参考例 1 2) (4S)-4-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン

[0065]

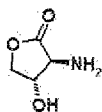
[化14]



[0066] ベンジル[(3S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]カルバメート (600mg、2.55mmol) のテトラヒドロフラン (6mL) 溶液に、室温にて20w%パラジウム炭素 (60mg) を加え、水素気流下にて2時間攪拌した。室温にてメタノール (60 μ L) を加え、水素気流下にて2時間攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、標記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。

[0067] (参考例 1 3) (3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2-(3H)-オン

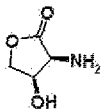
[0068] [化15]



[0069] [(3S,4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 325-328.) (94.8mg、0.377mmol) のエタノール (5.0mL) 溶液に、室温にて20%水酸化パラジウム-炭素 (9.5mg) を加え、水素気流下、同温にて3時間半攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下、溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (44.2mg) を得た。

[0070] (参考例 1 4) (3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2-(3H)-オン

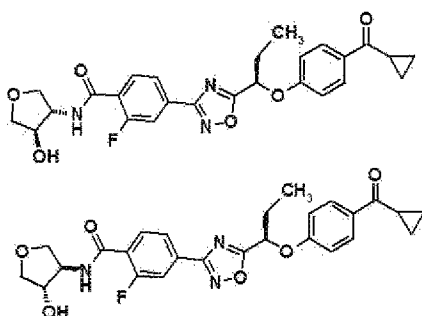
[0071] [化16]



[0072] [(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 325-328.) (122mg、0.486mmol) のエタノール (5.0mL) 溶液に、室温にて20%水酸化パラジウム-炭素 (12.2mg) を加え、水素気流下、同温にて3時間半攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下、溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (85.4mg) を得た。

[0073] (実施例1) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド、および、4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0074] [化17]



[0075] 参考例8で得られた化合物 (410mg、1.00mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (153mg、1.00mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (383mg、2.00mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、(3RS,4SR)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197.) (155mg、1.50mmol) を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50→0：100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (241mg、収率：49%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

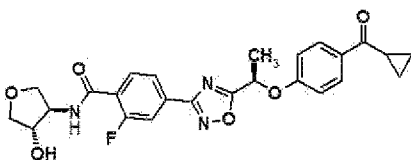
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.04-7.95 (3H, m), 7.87 (1H, d, J = 12 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 6.97-6.87 (1H, m), 5.53 (1H, t, J = 6 Hz), 4.44-4.37 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 9, 6 Hz), 3.84-3.72 (2H, m), 3.19-3.16 (1H, m), 2.63-2.55 (1H, m), 2.35-2.18

(2H, m), 1.23-1.10 (5H, m), 1.03-0.96 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 496 $[M+H]^+$.

[0076] (実施例2) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0077] [化18]



[0078] 参考例11で得られた化合物 (396mg、1.00mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (153mg、1.00mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (383mg、2.00mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3S,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197.) (155mg、1.50mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100, v/v) で精製することにより、標記化合物 (393mg、収率 : 82%) を得た。

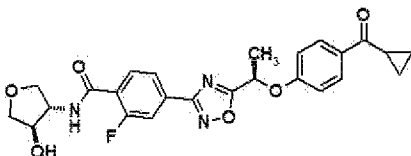
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.02-7.97 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.95-6.87 (1H, m), 5.76 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.44-4.37 (2H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10, 3$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 10, 3$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 2$ Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 1.92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22-1.19 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 482 $[M+H]^+$.

[0079] (実施例3) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0080] [化19]



[0081] 参考例11で得られた化合物 (396mg、1.00mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (153mg、1.00mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (383mg、2.00mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197.) (155mg、1.50mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100, v/v) で精製することにより、標記化合物 (410mg、収率 : 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

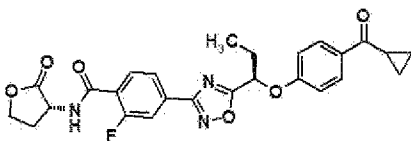
8.20 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.04-7.97 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.97-6.87 (1H, m), 5.76 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.46-4.38 (2H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 10, 5$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10, 3$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 3.21-3.18 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 1.92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24-1.18 (2H, m), 1.04-0.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0082] (実施例4) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソテト

ラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0083] [化20]



[0084] 参考例8で得られた化合物 (410mg、1.00mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (153mg、1.00mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (383mg、2.00mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3R)-3-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン塩酸塩 (206mg、1.50mmol) およびトリエチルアミン (140 μ L、1.00mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 $\rightarrow$ 50 : 50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (382mg、収率 : 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

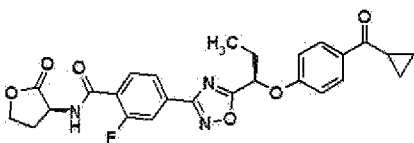
8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.03-7.96 (3H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 13, 1$ Hz), 7.42-7.24 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.53 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4.74-4.71 (1H, m), 4.56 (1H, t, $J = 9$ Hz), 4.41-4.34 (1H, m), 3.01-2.94 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.22-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.02-0.97 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0085] (実施例5) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0086]

[化21]



[0087] 参考例8で得られた化合物 (410mg、1.00mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (153mg、1.00mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (383mg、2.00mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3S)-3-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン臭化水素酸塩 (270mg、1.50mmol) およびトリエチルアミン (140 μ L、1.00mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 $\rightarrow$ 50 : 50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (390mg、収率 : 79%) を得た。

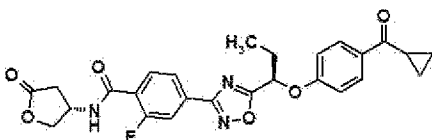
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.22 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.03-7.96 (3H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 13, 1$ Hz), 7.42-7.37 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.53 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4.74-4.71 (1H, m), 4.56 (1H, t, $J = 9$ Hz), 4.41-4.34 (1H, m), 3.01-2.94 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.22-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.02-0.97 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0088] (実施例6) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0089] [化22]



[0090] 参考例8で得られた化合物 (218mg、0.531mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (81.3 mg、0.531mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (204mg、1.06mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、参考例12で得られた(4S)-4-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン (76mg、0.797mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 → 50 : 50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (88.7mg、収率 : 34%) を得た。

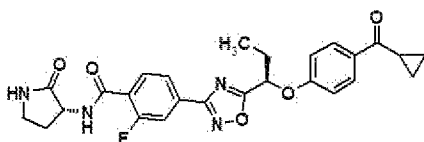
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03-7.97 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.05-6.96 (3H, m), 5.53 (1H, t, J = 7 Hz), 4.98-4.88 (1H, m), 4.66 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 10, 4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 18, 8 Hz), 2.67-2.55 (2H, m), 2.35-2.19 (2H, m), 1.23-1.10 (5H, m), 1.02-0.97 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 494 [M+H]⁺.

[0091] (実施例7) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド

[0092] [化23]



[0093] 参考例8で得られた化合物 (345mg、0.840mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (129mg、0.840mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド

ミド塩酸塩 (242mg、1.26mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、(3R)-3-アミノピロリジン-2-オン (101mg、1.01mmol) を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで5回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0→90：10、v/v) で精製することにより、標記化合物 (285mg、収率：69%) を得た。

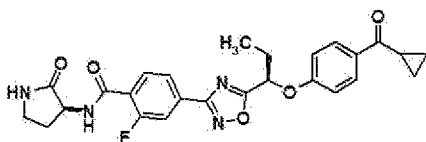
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.03-7.96 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.34-7.27 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.98-5.90 (1H, m), 5.53 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.62-4.55 (1H, m), 3.50-3.45 (2H, m), 2.97-2.89 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.35-2.19 (2H, m), 2.18-2.05 (1H, m), 1.23-1.17 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.04-0.97 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0094] (実施例8) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド

[0095] [化24]



[0096] 参考例8で得られた化合物 (345mg、0.840mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (129mg、0.840mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (242mg、1.26mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、(3S)-3-アミノピロリジン-2-オン (101mg、1.01mmol) を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで5回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0→90：10、v/v) で精製することにより、標記化合物 (285mg、収率：69%) を得た。

ウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0→90：10、v/v）で精製することにより、標記化合物（225mg、収率：54%）を得た。

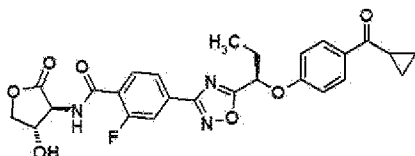
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.03–7.97 (3H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.34–7.27 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.81–5.75 (1H, m), 5.53 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.63–4.55 (1H, m), 3.51–3.42 (2H, m), 2.96–2.88 (1H, m), 2.64–2.56 (1H, m), 2.35–2.19 (2H, m), 2.18–2.05 (1H, m), 1.23–1.17 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.03–0.97 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0097] （実施例9）4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0098] [化25]



[0099] 参考例8で合成した4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸（103mg、0.252mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（46.1mg、0.301mmol）およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（57.7mg、0.301mmol）を加え、同温にて30分間攪拌した後、参考例13で合成した(3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2-(3H)-オン（44.2mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.0mL）溶液を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（へ

キサン：酢酸エチル＝70：30→30：70、v/v）で精製することにより、標記化合物（48.5mg、収率：38%）を得た。

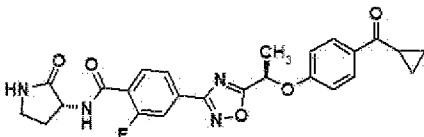
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.06–7.97 (3H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 13, 1$ Hz), 7.64–7.57 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.54 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 5.40–5.38 (1H, m), 4.69–4.60 (2H, m), 4.57–4.51 (1H, m), 4.21–4.14 (1H, m), 2.63–2.57 (1H, m), 2.36–2.20 (2H, m), 1.22–1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.03–0.97 (2H, m);

MS (ES) m/z : 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0100] (実施例 1 O) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド

[0101] [化26]



[0102] 参考例11で得られた化合物（355mg、0.896mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（4mL）溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（137mg、0.896mmol）およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（258mg、1.34mmol）を加えた。同温にて30分間攪拌した後、(3R)-3-アミノピロリジン-2-オン（108mg、1.07mmol）を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで5回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0→90：10、v/v）で精製することにより、標記化合物（14.3mg、収率：3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

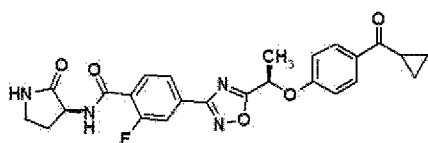
8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.02–7.97 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz)

), 7.34–7.30 (1H, m), 7.05 (2H, d, J = 9 Hz), 5.78–5.74 (2H, m), 4.62–4.54 (1H, m), 3.49–3.45 (2H, m), 2.98–2.89 (1H, m), 2.64–2.57 (1H, m), 2.17–2.07 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22–1.18 (2H, m), 1.03–0.97 (2H, m);

MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺.

[0103] (実施例 1 1) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド

[0104] [化27]



[0105] 参考例11で得られた化合物 (355mg、0.896mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (137mg、0.896mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (258mg、1.34mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、(3S)-3-アミノピロリジン-2-オン (108mg、1.07mmol) を加え、同温にて更に30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで5回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0→90：10、v/v) で精製することにより、標記化合物 (257mg、収率：60%) を得た。

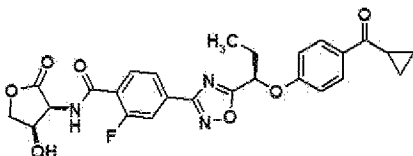
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.08–7.96 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.38–7.30 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 5.90–5.75 (2H, m), 4.64–4.55 (1H, m), 3.53–3.43 (2H, m), 2.98–2.89 (1H, m), 2.68–2.57 (1H, m), 2.19–2.07 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.25–1.17 (2H, m), 1.09–0.96 (2H, m);

MS(ESI) m/z: 479 [M+H]⁺.

[0106] (実施例 1 2) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0107] [化28]



[0108] 参考例8で合成した4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ安息香酸 (99.6mg、0.243mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (44.6mg、0.291mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (55.8mg、0.291mmol) を加え、同温にて30分間撹拌した後、参考例13で合成した粗製の(3S,4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2-(3H)-オン (85.4mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=70：30→30：70、v/v) で精製することにより、標記化合物 (22.5mg、収率：18%) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

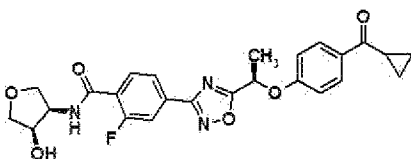
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.97 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 12 Hz), 7.35-7.28 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.53 (1H, dd J = 7, 6 Hz), 4.09-4.86 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11 Hz), 2.64-2.56 (2H, m), 2.36-2.20 (2H, m), 1.22-1.17 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.98 (2H, m);

MS (ES) m/z: 510 [M+H]⁺.

[0109] (実施例 1 3) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エ

チル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0110] [化29]



[0111] 参考例11で得られた化合物 (343mg、0.864mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (132mg、0.864mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (249mg、1.30mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3R,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197.) (181mg、1.30mmol) およびトリエチルアミン (181 μ L、1.30mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50 $\rightarrow$ 0：100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (240mg、収率：58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

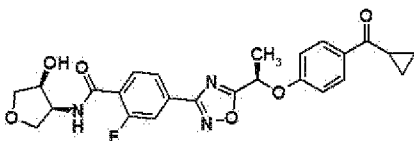
8.20 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.02-7.96 (3H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.47-7.42 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.76 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.70-4.63 (1H, m), 4.54-4.49 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 9, 7$ Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 2.29-2.23 (1H, m), 1.92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0112] (実施例14) 4-(5-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ

シテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド

[0113] [化30]



[0114] 参考例11で得られた化合物 (343mg、0.864mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (132mg、0.864mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (249mg、1.30mmol) を加えた。同温にて30分間撹拌した後、(3S,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール (J. Org. Chem. 1997, 62, 4197.) (181mg、1.30mmol) およびトリエチルアミン (181 μ L、1.30mmol) を加え、同温にて更に30分間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50 $\rightarrow$ 0：100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (275mg、収率：66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.02–7.96 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.47–7.42 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.76 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.70–4.63 (1H, m), 4.54–4.49 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 9, 7$ Hz), 2.63–2.57 (1H, m), 2.15 (1H, d, $J = 5$ Hz), 1.92 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22–1.18 (2H, m), 1.03–0.98 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0115] (製剤例)

実施例で得られた化合物5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをブレンダーで混合した後、

打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0116] (試験例1) マウスoGTT (oral glucose tolerance test) 試験

化合物の投与液は、0.5w/v%メチルセルロース溶液を用い、メノウ乳鉢で粉砕しながら1mg/mLの濃度になるように懸濁液を調製した。動物は、雄性C57/BL6Jマウス（日本チャールスリバー株式会社）を6週齢から8週齢で入荷し、9週齢から13週齢で使用した。試験日前日の17時から18時の間を目安に絶食を開始し、16時間から17時間程度の絶食下で試験を開始した。各群5匹ずつを用いた。尾静脈から採血を行った後、化合物懸濁液を10mg/kgとなるように経口投与した。陰性対照群には0.5w/v%メチルセルロース溶液を投与した。経口投与から25分後に尾静脈から採血を行い、経口投与から30分後に30w/v%グルコース溶液を10mL/kgで経口投与した。グルコース負荷から15分、30分、60分、120分後に尾静脈から採血を行った。採取した血液を遠心して血漿を分取し、Glucoroder-GXT（株式会社エイアンドティー）で血漿血糖値（mg/dL）を測定した。個体毎に、糖負荷5分前、糖負荷15分、30分、60分、120分後の血糖値を用いてAUC（mg/dL・min）を算出した。群毎におけるAUC平均値を算出し、陰性対照群と比較したAUC低下率（%）を算出し、薬効の指標とした。

[0117] その結果、実施例3、8、10、13の化合物は5%以上15%未満のAUC低下率を示し、実施例1、2、4～7、9、11、12、14の化合物は15%以上のAUC低下率を示した。

[0118] (試験例2) ラットoGTT試験例および血中化合物濃度測定試験

化合物を秤量し、溶媒（0.5w/v%メチルセルロースまたは20w/v%シクロデキストリン）中で1～10mg/mLの濃度になるように懸濁し、投与液を調製する。化合物の用量をふる場合は調製した投与液を前記溶媒を用いて順次希釈し、投与液を調製する。動物はZucker fatty ラット（日本チャールスリバー）またはZucker daibabetic fatty(ZDF) ラット（日本チャールスリバー）、雄10～18週齢を使用する。試験の2日前に血糖値、体重、血中インスリン値を測定し、各パラメータが均等になるように各群n=5から8に割り付ける。試験実施日の前日15時頃に絶食を行う。試験当日、ラットに前述の方法によって調

製される化合物投与液を1～5mL/kgで経口投与し、その30分後に25～50w/v% グルコース溶液を4mL/kgで経口投与する。採血は化合物投与前、グルコース投与5分前、グルコース投与30、60、120および180分後に、ラット尾静脈より行う。得られた血液を遠心後プラズマを分離し、プラズマ血糖値をGlucoroder-GXT（株式会社エイアンドティー）で測定する。各群におけるグルコース投与後の血糖値のAUCを算出し、vehicle投与群の血糖値AUCに対する低下率（%）を化合物の薬効として表記する。

[0119] 上述の方法で得られた血漿を被検化合物の血中濃度の測定に用いる。また、被検化合物の血中濃度を測定するために、投与後4時間から8時間、そして24時間後にも採血を行う。血漿を除タンパク処理した後、液体クロマトグラフィー・質量分析器に供して血中の化合物濃度を算出する。

[0120] （試験例3） β 細胞（膵臓）の保護試験

Junko Ogawa, et al., Life Sciences Vol.65, No.12 pp.1287-1296 (1999) に記載の方法を参照して被検化合物の β 細胞（膵臓）保護作用を確認することができる。

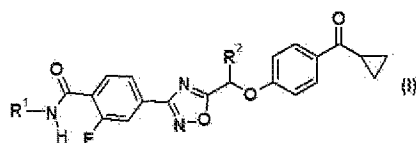
産業上の利用可能性

[0121] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患、糖尿病合併症などを治療および／または予防するため、 β 細胞または膵臓の保護をするための医薬組成物の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式(I)：

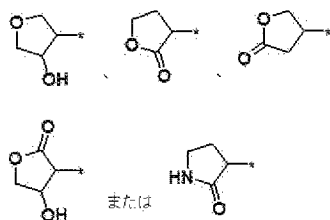
[化1]



(式中、

R¹は、

[化2]



であり、

*は、窒素原子との結合位置であり、

R²は、メチル基またはエチル基である)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項2] 以下：

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S, 4R)-4-ヒドロ

キシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4R)-4-ヒドロキシ-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド；

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;および

4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロ-N-[(3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズアミド;

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項3] 請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項4] 1型糖尿病、2型糖尿病または肥満を治療するための、請求項3に記載の医薬組成物。

[請求項5] β 細胞または膵臓を保護するための、請求項3に記載の医薬組成物。

[請求項6] 医薬組成物を製造するための、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

[請求項7] 請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療する方法。

[請求項8] 哺乳動物がヒトである請求項7に記載の方法。