(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
2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/156196 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/138 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) *C07D 211/58* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *C07D 295/10* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *C12N 15/09* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/001853

(22) 国際出願日: 2014 年 3 月 28 日(28.03.2014)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2013-072391 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013) JP

(71) 出願人: 一般社団法人ファルマバレープロジェクト支援機構(GENERAL INCORPORATED ASSOCIATION PHARMA VALLEY PROJECT SUPPORTING ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒4110033 静岡県三島市文教町一丁目７番２５号 Shizuoka (JP). 国立大学法人熊本大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KUMAMOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8608555 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目３９番１号 Kumamoto (JP). 学校法人銀杏学園熊本保健科学大学(KUMAMOTO HEALTH SCIENCE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8615598 熊本県熊本市北区和泉町３２５ Kumamoto (JP).

(72) 発明者: 富澤 一仁(TOMIZAWA, Kazuhito); 〒8608555 熊本県熊本市中央区本荘１丁目１番１号国立大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP). 魏 范研(WEI, Fanyan); 〒8608555 熊本県熊本市中央区本荘１丁目１番１号国立大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP). 井上 謙吾(INOUE, Kengo); 〒4118777 静岡県駿東郡長泉町下長窪１００７公益財団法人静岡県産業振興財団ファルマバレーセンター内 Shizuoka (JP). 大川原 正(OKAWARA, Tadashi); 〒8615598 熊本県熊本市北区和泉町３２５学校法人銀杏学園熊本保健科学大学内 Kumamoto (JP).

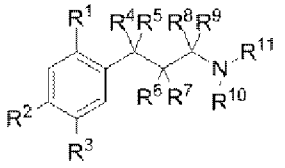
(74) 代理人: 廣田 雅紀(HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目２番１９号アドレスビル６階 Tokyo (JP).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

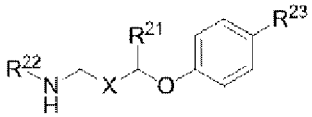
[続葉有]

(54) **Title**: THERAPEUTIC AGENT FOR TYPE 2 DIABETES

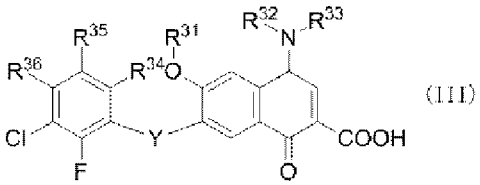
(54) 発明の名称 : ２型糖尿病治療剤



(I)



(II)



(III)

(57) **Abstract**: The present invention addresses the problem of providing a novel therapeutic agent for patients with type 2 diabetes, one of the causes thereof being abnormal synthesis of insulin due to aberrant modification of $tRNA^{Lys}$(UUU) in a pancreatic β cell with mutation in the Cdkal1 gene. By employing (1) a screening system using escherichia coli in which when a reading frame is shifted when a mistranslation occurs during protein translation, luciferase is translated correctly, (2) a screening system using pancreatic islets isolated from pancreatic β cell specific Cdkal1 knockout mice, and (3) a screening system using pancreatic β cell specific Cdkal1 knockout mice, it was found that compounds represented by formulas (I) to (III) can be therapeutic agents for patients with type 2 diabetes whose insulin secretion capability is reduced due to mutation in the Cdkal1 gene.

(57) 要約: 本発明の課題は、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異した膵臓β細胞における、ｔＲＮＡ^{Ｌｙｓ}（ＵＵＵ）の修飾異常によるインスリンの合成異常を原因のひとつとする２型糖尿病患者に対し、新規治療薬を提供することである。（１）タンパク翻訳時に誤翻訳が起こり、読み枠がずれた場合にルシフェラーゼが正しく翻訳される大腸菌を用いたスクリーニング系、（２）膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスより単離した膵臓ランゲルハンス島を用いたスクリーニング系、（３）膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスを用いたスクリーニング系を用い、以下の式（Ｉ）～（III）で表される化合物がＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病患者に対する治療薬となりうることを発見した。

WO 2014/156196 A1

LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則 5.2(a)）

明　細　書

発明の名称 ： ２型糖尿病治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病患者に対する治療剤に関する。

背景技術

[0002] ２型糖尿病は中年以降における最も一般的な生活習慣病の１つであり、我が国を含めた多くの国においてその罹患率が上昇している。２型糖尿病患者の多くは、遺伝的な要因に、環境因子（肥満、運動不足、脂肪の多い食生活など）が加わって発症すると考えられている。従って、糖尿病に関する遺伝因子を事前に診断し、発症前に糖尿病に罹患する可能性が高いと分かった人に対しては食事や運動面において注意することによって、糖尿病の発症を未然に防ぐことが可能となる。

[0003] 近年、ゲノム全体にわたる相関解析により、一塩基多型（ＳＮＰ）と呼ばれる、配列決定されたゲノムにおいて高頻度に検出される遺伝的変異の検出が可能となっている。２型糖尿病においても、いくつかのＳＮＰsが既に報告されている（特許文献１～２、及び非特許文献１～４）。Ｃｄｋａｌ１（Cdk 5 regulator subunit associated protein 1-like1）遺伝子内に存在する特異的なＳＮＰ変異は、２型糖尿病発症リスクを高める遺伝子変異として、インスリンの分泌の低下ならびに２型糖尿病の発症と有意に相関することが知られている（非特許文献５～８）。

[0004] 欧米人の２型糖尿病では肥満が著しく、かつインスリン抵抗性を発症することによりインスリンが効きにくくなるのに対し、日本人をはじめとしたアジア人の２型糖尿病では肥満の程度は軽く、かつ膵臓β細胞におけるインスリンの分泌能力そのものが減少する。これより、人種によって２型糖尿病の発症の仕組みは異なると考えられてきた。Ｃｄｋａｌ１遺伝子のＳＮＰｓは、人種を問わず２型糖尿病に関連がある。しかし、Ｃｄｋａｌ１遺伝子のＳ

ＮＰｓにおける、リスクアレル（危険対立遺伝子）を保有する割合を人種間で比較したところ、ヨーロッパ人種よりもアジア人種がより多くリスクアレルを保有している（非特許文献９～１０）。このため、Ｃｄｋａｌ１遺伝子の変異は、日本人型糖尿病の発症に関与している可能性が示唆された。

[0005] インスリンは、膵臓β細胞内でまず、プレプロインスリンとして合成される。プレプロインスリンは、シグナルペプチド、Ｂ鎖、Ｃ－ペプチド、及びＡ鎖から成る。このプレプロインスリンが２カ所のジスルフィド結合により折りたたまれ、シグナルペプチドが切断されたものが、プロインスリンである。更に、プロインスリンからＣ－ペプチド部分が切断され、残った部分がインスリンとなる。この、Ｃ－ペプチドとＡ鎖の切断部位に存在するのがリジン残基である。

[0006] Ｃｄｋａｌ１は、リジンコドンＡＡＡ及びＡＡＧに対応するｔＲＮＡであるｔＲＮＡ^{Lys}（ＵＵＵ）を特異的に認識し、アンチコドン近傍の３７番アデニンをチオメチル化していること、及びＣｄｋａｌ１によるｔＲＮＡ^{Lys}（ＵＵＵ）のチオメチル化は、ＡＡＡとＡＡＧコドンの誤翻訳を防止していることが報告されている（非特許文献１１）。そのため、Ｃｄｋａｌ１が欠損した膵臓β細胞では、プロインスリンのリジン残基の誤翻訳により、プロセッシングできない異常インスリンが産生された。以上のことから、ｔＲＮＡ^{Lys}（ＵＵＵ）の修飾異常によるインスリンの合成異常が、２型糖尿病発症リスクの増大に寄与すると考えられている。

[0007] 現在市販されているスルフォニル尿素系の抗糖尿病薬は、膵臓β細胞上のカリウムチャンネルに直接作用し、β細胞からインスリンを強制的に分泌させる。しかし、空腹時に投与すると低血糖を引き起こす危険性があり、また、長期の投与で効果が徐々に低下する二次無効現象が知られている（非特許文献１２～１３）。ＧＬＰ１作動性の抗糖尿病薬は、膵臓β細胞の表面上に存在する受容体に作用し、間接的にインスリン分泌を促進するが、長期投与の効果及び安全性がまだ確立されていない上、薬価が高く患者の負担が大きい。ビグアナイト系などに代表される抗糖尿病薬は、主にインスリンの血糖

抑制作用を補助することで糖尿病の症状を改善するが、膵臓β細胞におけるインスリンの分泌機能を根本的に改善するものではない（非特許文献１４）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開２００６－１１５８１１号公報

特許文献2：特開２００９－２１９４５８号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Steinthorsdottir V., et al. Variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. Nat. Genet. 2007, 39(6), p770-775.

非特許文献2：Saxena R., et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. 2007, 316(5829), p1331-1336.

非特許文献3：Scott L. J., et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. Science. 2007, 316(5829), p1341-1345.

非特許文献4：Zeggini E., et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science. 2007, 316(5829), p1336-1341.

非特許文献5：Dehwah M. A., et al. CDKAL1 and type 2 diabetes: a global meta-analysis. Genet. Mol. Res. 2010, 9(2), p1109-1120.

非特許文献6：Groenewoud M. J., et al. Variants of CDKAL1 and IGF2BP2 affect first-phase insulin secretion during hyperglycaemic clamps. Diabetologia. 2008, 51(9), p1659-1663.

非特許文献7：Stancakova A., et al. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Fin

nish men. Diabetes. 2009, 58(9), p2129-2136.

非特許文献8：Ruchat S. M., et al. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. Acta Diabetol. 2009, 46(3), p217-226.

非特許文献9：Wei F.Y., et al. Functional loss of Cdkal1, a novel tRNA modification enzyme, causes the development of type 2 diabetes. Endocr. J. 2011, 58(10), p819-25.

非特許文献10：富澤一仁,日本人種型糖尿病関連遺伝子、Ｃｄｋａｌ１の生理機能 医学の歩み, 2012, 240(4), p318-319.

非特許文献11：Wei F.Y., et al. Deficit of tRNALysmodification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice. J. Clin. Invest. 2011, 121(9), p3598-3608.

非特許文献12：菅野宙子他, スルホニル尿素薬の一次無効・二次無効とその対策 日本臨牀, 2002, Suppl(4), p719-723.

非特許文献13：Ishii H., et al, Glucose-incretin interaction revisited. Endocr. J. 2011, 58(7) p519-525.

非特許文献14：Nichols G.A., et al. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. Diabetes Care, 2006, 29, p504-509.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の課題は、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異した膵臓β細胞における、ｔＲＮＡ^{Lys}（ＵＵＵ）の修飾異常によるインスリンの合成異常を原因の一つとする２型糖尿病患者に対し、新規治療薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

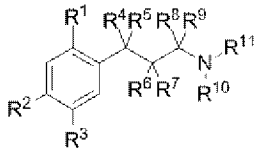
[0011] 遺伝子変異に起因するタンパク翻訳異常を原因とするインスリン分泌低下に対して作用する糖尿病治療薬は、未だ報告されていない。われわれはまず

、タンパク翻訳時に誤翻訳が起こり、読み枠がずれた場合にルシフェラーゼが正しく翻訳される大腸菌を用いたスクリーニング系を構築した。この大腸菌に低分子化合物を投与し、ルシフェラーゼの発光強度を低下させる、即ち翻訳の正確性を向上させる低分子化合物をスクリーニングした（一次スクリーニング）。次に、一次スクリーニングで陽性となった化合物を、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスより単離した膵臓ランゲルハンス島に投与し、膵臓β細胞のインスリン分泌能を上昇させる化合物をスクリーニングした（二次スクリーニング）。更に、二次スクリーニングで陽性となった化合物を、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスに投与した後、ブドウ糖液を注射し、経時的に血糖値及び血中インスリン濃度を測定することにより耐糖能を検討した（三次スクリーニング）。これらスクリーニングにより、本発明の化合物がＣｄｋａｌ１遺伝子の変異を原因のひとつとするインスリン分泌能の低下を改善する治療薬となりうることを発見した。本発明は、以上の知見に基づき完成するに至ったものである。

[0012] すなわち、本発明は、

（１）以下の一般式（Ｉ）で表される化合物；

[0013] [化1]



(I)

[0014] ［式中、

Ｒ[1]は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ[2]は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０

のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～１０の脂環式基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、置換又は非置換の炭素数１～１０のアルコキシ基、置換又は非置換の炭素数１～１１のアシル基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、置換又は非置換の炭素数１～１０のスルホニル基、並びに置換又は非置換の炭素数１～１０のスルフィド基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^3は水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^4は水素、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリールオキシ基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^5及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^5は水素又はR^4及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^6は水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^7は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^8は、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の炭素数１～４の直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^9及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^9は水素、又はR^8及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^{10}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

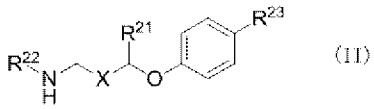
R^{11}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキ

ル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基であり、

また、R^{10}とR^{11}は、これらが結合した窒素原子と共に、置換若しくは非置換の含窒素複素環を構成していてもよい。］や、

一般式（II）で表される化合物；

[0015] [化2]



(II)

[0016] ［式中、

R^{21}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数６～１０のアリール基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数６～１０の重水素化アリール基のいずれか一つから選ばれる基であり、

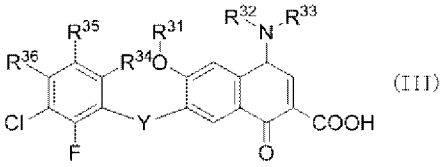
R^{22}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{23}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｘはメチレン又は重水素化メチレンである。］、

及び、一般式（III）で表される化合物；

[0017] [化3]



(III)

[0018] ［式中、

Ｒ^{31}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基、置換若しくは非置換の５～６員環の複素環基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０の芳香族基、置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基、スルホン酸基、及びスルホニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ^{32}は水素、ヒドロキシメチル基、及び炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ^{33}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の炭直鎖又は分枝の素数２～６の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６の重水素化アルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ^{34}は水素、ヒドロキシメチル基又は炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基であり、

Ｒ[35]は水素、水酸基、置換若しくは非置換の５～６員環の含窒素複素環基、及び置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基のいずれか一つから選ばれる基であり、

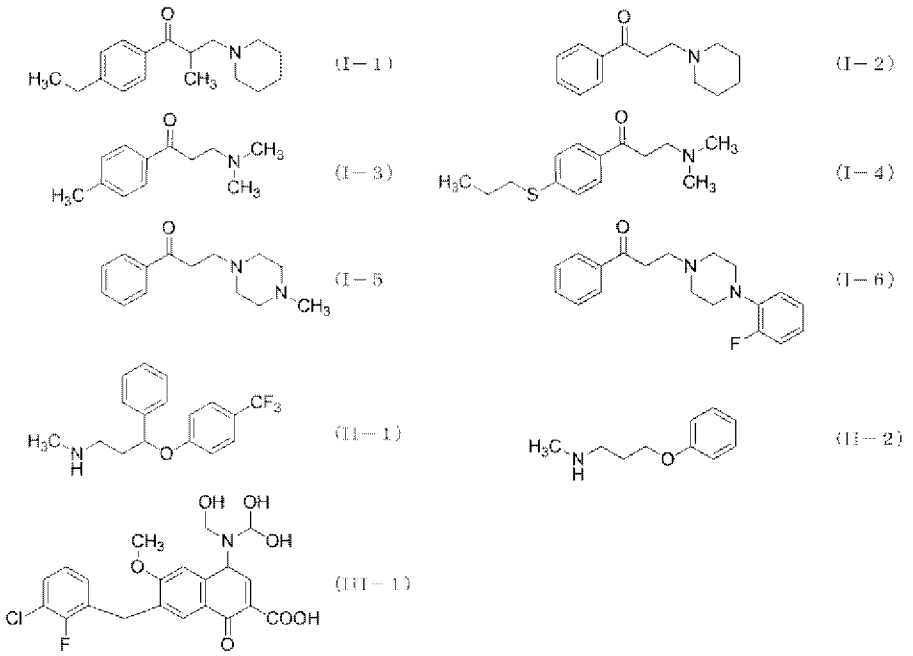
Ｒ[36]は水素、水酸基、及びハロゲンのいずれか一つから選ばれる基であり、Ｙはメチレン、重水素化メチレン、及びヒドロキシメチレンのいずれか一つから選ばれる。］、

並びに、それらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される１種又は２種以上の化合物を含む、２型糖尿病治療剤に関する。

[0019] また、本発明は、

（２）化合物が、以下の式（Ｉ－１）～（Ｉ－６）、式（II－１）、式（II－２）、及び式（III－１）で表される化合物、並びにそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする上記（１）記載の２型糖尿病治療剤。

[0020] [化4]



[0021] （３）医薬的に許容される塩が、塩酸、硝酸、硫酸、炭素数１～１０のスルホン酸、置換若しくは非置換の炭素数１～６のアルキルカルボン酸、及び置換若しくは非置換の炭素数４～８のジカルボン酸のいずれか一つから選ばれる酸との塩である上記（１）又は（２）記載の２型糖尿病治療剤や、

（４）医薬的に許容される塩が、塩酸、硝酸、メタンスルホン酸、酢酸、

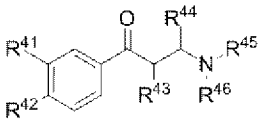
レブリン酸、乳酸、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フマル酸、マレイン酸のいずれか一つから選ばれる酸との塩である上記（３）記載の２型糖尿病治療剤や、

（５）２型糖尿病が、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病である上記（１）～（４）のいずれか記載の２型糖尿病治療剤や、

（６）プロインスリンからインスリンへの変換を活性化することを特徴とする上記（１）～（５）のいずれか記載の２型糖尿病治療剤に関する。

[0022] さらに、本発明は、（７）以下の一般式(IV)で表されることを特徴とする化合物、

[0023] [化5]



(IV)

[0024] ［式中、Ｒ^{41}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ^{42}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ^{43}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{44}は水素、カルボキシル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基のいずれか一つから選ばれる基であり、

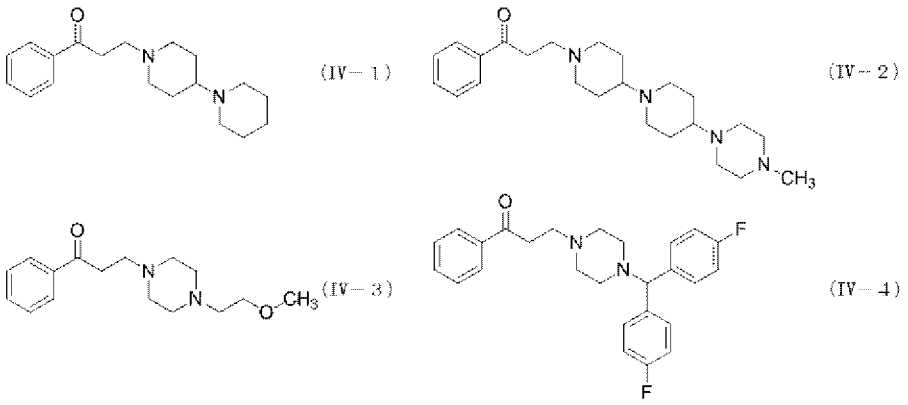
R^{45}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{46}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基、並びに置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、及び置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基からなるアリールアルキル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

また、R^{45}とR^{46}は、これらが結合した窒素原子と共に、置換若しくは非置換の含窒素複素環を構成していてもよい。］や、

（８）一般式(IV)で表される化合物が、以下の式(IV－１)～(IV－４)であることを特徴とする上記（７）に記載の化合物、

[0025] [化6]



[0026] に関する。

[0027] また、本発明の他の態様としては、上記式（Ｉ）～(III)で表される化合物

又はその薬理学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与する２型糖尿病の治療方法や、上記式（Ｉ）～(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩の、２型糖尿病の治療薬を製造するための使用や、２型糖尿病の治療に用いるための上記式（Ｉ）～(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩に関する。

発明の効果

[0028] 本発明によると、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病患者に対し、新たな治療薬を提供する。Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異した２型糖尿病患者に対して、翻訳精度の改善をせずにインスリン分泌のみを促進させる従来の治療薬は、膵臓β細胞の疲弊を引き起こし、２型糖尿病の病態の悪化に繋がる可能性が考えられる。これに対し本発明で提供する式（Ｉ）～(III)で表される化合物又はそれらの医薬的に許容される塩は、Ｃｄｋａｌ１遺伝子の変異が膵臓β細胞において引き起こす誤翻訳を改善し、その結果インスリン分泌能を上昇させる、根本的な治療が可能である。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]翻訳の正確性を向上させる低分子化合物のスクリーニング（一次スクリーニング）の概要を示した図である。

[図2]一次スクリーニングを行った化合物の、翻訳精度に対する影響を検討した図である。

[図3]既存の２型糖尿病治療薬に対し、一次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図4]エペリゾン（Eperison）に対し、一次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図5]フルオキセチン（Fluoxetin）に対し、一次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図6]エルビテグラビア（Elitegravir）に対し、一次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図7]エペリゾン及びフルオキセチンに共通する骨格をもとに改変を行った化合物群である、式Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、及びＩ－６で表される化合物に対し、一次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図8]スルホニル尿素薬に分類される２型糖尿病治療薬であるグリベンクラミド（Glibenclamide）と、一次スクリーニングにて陽性を示したエペリゾンとを、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスより単離した膵臓ランゲルハンス島に投与し、分泌されたインスリンの量を相対的に比較した（二次スクリーニング）結果を示した図である。

[図9]フルオキセチンに対し、二次スクリーニングを行った結果を示した図である。

[図10]エペリゾンを、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスに投与した後、ブドウ糖液を注射し、経時的に血糖値及び血中インスリン濃度を測定することにより耐糖能を検討した（三次スクリーニング）結果を示した図である。

[図11]エペリゾンを、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスに長期（１４日間）投与した後、ブドウ糖液を注射し、経時的に血糖値及び血中インスリン濃度を測定することにより耐糖能を検討した結果を示した図である。

[図12]フルオキセチンを、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスに長期（１４日間）投与した後、ブドウ糖液を注射し、経時的に血糖値及び血中インスリン濃度を測定することにより耐糖能を検討した結果を示した図である。

発明を実施するための形態

[0030] 上記一般式（Ｉ）におけるR^1は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0031] 前記R^1で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチ

ル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0032] 前記Ｒ[1]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0033] 前記Ｒ[1]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0034] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0035] 前記Ｒ[1]としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ビニル基、及びエチニル基であり、より好ましくは水素、メチル基、及びエチニル基であり、最も好ましくは水素である。

[0036] 上記一般式（Ｉ）におけるＲ[2]は、水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～１０の脂環式基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、置換又は非置換の炭素数１～１０のアルコキシ基、置換又は非置換の炭素数１～１１のアシル基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、置換又は非置換の炭素数１～１０のスルホニル基、並びに置換又は非置換の炭素数１～１０のスルフィド基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0037] 前記R^2で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１-メチルヘプチル基、２-メチルヘプチル基、３-メチルヘプチル基、４-メチルヘプチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブタン－２－イル基、２，３-ジメチルブタン－２－イル基、３－ヘキシル基、２-エチルペンチル基、２-メチルペンタン－３－イル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等を挙げることができる。

[0038] 前記R^2で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基、ヘプテニル基、ヘプタジエニル基、ヘプタトリエニル基、オクテニル基、オクタジエニル基、オクタトリエニル基、オクタテトラエニル基、ノネニル基、ノナジエニル基、ノナトリエニル基、ノナテトラエニル基、デセニル基、デカジエニル基、デカトリエニル基、デカテトラエニル基、デカペンタエニル基等を挙げることができる。

[0039] 前記R^2で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基、ヘプチニル基、ヘプタジ

イニル基、ヘプタトリイニル基、オクチニル基、オクタジイニル基、オクタトリイニル基、オクタテトライニル基、ノニニル基、ノナジイニル基、ノナトリイニル基、ノナテトライニル基、デシニル基、デカジイニル基、デカトリイニル基、デカテトライニル基、デカペンタイニル基等を挙げることができる。

[0040] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、後述の脂環式基等を挙げることができる。

[0041] 前記R^2で表される、炭素数３～１０の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基、シクロヘプタトリエニル基、ビシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロオクテニル基、シクロオクタジエニル基、シクロオクタトリエニル基、ビシクロオクチル基、シクロノニル基、シクロノネル基、シクロノナジエニル基、ビシクロノニル基、シクロデシル基、シクロデセニルル基、シクロデカジエニル基、ビシクロデシル基、アダマンチル基等を挙げることができる。

[0042] 前記炭素数３～１０の脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また、前記炭素数３～１０の脂環式基はアリール基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0043] 前記R^2で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、

フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また前記炭素数６～１０のアリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0044] 前記Ｒ[2]で表される、炭素数１～１０のアルコキシ基は、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等が酸素原子を介して結合した基を挙げることができる。前記、炭素数１～１０のアルコキシ基はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等で置換基されていてもよい。

[0045] 前記Ｒ[2]で表される、炭素数１～１１のアシル基は、水素、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等がカルボニルを介して結合した基を挙げることができる。前記、炭素数１～１１アシル基はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等で置換基されていてもよい。

[0046] 前記Ｒ[2]で表される、カルボキシル基のエステル誘導体としては、カルボキシル基の水素が、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等と置換したものを挙げることができる。前記エステル誘導体は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0047] 前記Ｒ[2]で表される、カルボキシル基のアミド誘導体としては、カルボキシル基の水酸基が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素

数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基と結合した窒素と置換したものを挙げることができる。前記アミド誘導体は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0048] 前記R^2で表される、炭素数１～１０のスルホニル基は、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等がスルホニル基（－SO_2－）を介して結合した基を挙げることができる。前記、炭素数１～１０のスルホニル基はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等で置換基されていてもよい。

[0049] 前記R^2で表される、炭素数１～１０のスルフィド基は、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、炭素数３～１０の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等が硫黄原子を介して結合した基を挙げることができる。前記、炭素数１～１０のスルフィド基はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等で置換基されていてもよい。

[0050] 前記R^2としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素、水酸基、エチル基、ビニル基、エチニル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基、ｎ－ノニル基、ｎ－デシル基、１-ヒドロキシエチル基、２-ヒドロキシエチル基、１，２-ジヒドロキシエチル基、１-メトキシカルボニルエチル基、１-エトキシカルボニルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、トリル基、ヒドロキシフェニル基、ナフチル基、メチルナフチル基、ヒドロキシナフチル基、インダニル基、テトラヒドロナフチ

ル基、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、イソクロトニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ｎ－プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、メチルスルフィド基、エチルスルフィド基、ｎ－プロピルスルフィド基、イソプロピルスルフィド基、及びｎ－ブチルスルフィド基であり、より好ましくは水素、フッ素、塩素、水酸基、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基、ｎ－デシル基、１-ヒドロキシエチル基、２-ヒドロキシエチル基、１，２-ジヒドロキシエチル基、１-エトキシカルボニルエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ヒドロキシナフチル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、メチルスルフィド基、エチルスルフィド基、及びｎ－プロピルスルフィド基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、塩素、水酸基、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、メタンスルホニル基、及びｎ－プロピルスルフィド基である。

[0051] 上記一般式（Ｉ）におけるR^3は、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリ

ール基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0052] 前記R^3で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0053] 前記R^3で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0054] 前記R^3で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0055] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0056] 前記R^3で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また前記炭素数６～１０のアリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0057] 前記R^3で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基は、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４

のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等が酸素原子を介して結合した基を挙げることができる。これらアルコキシ基はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等で置換基されていてもよい。

[0058] 前記R^3としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、フェニル基、ナフチル基、メトキシ基、及びエトキシ基であり、より好ましくは水素、フッ素、エチル基、フェニル基、及びメトキシ基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、及びメトキシ基である。

[0059] 上記一般式（Ｉ）におけるR^4は、水素、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリールオキシ基のいずれか一つから選ばれる基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^5及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となる基である。

[0060] 前記R^4で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、並びにハロゲン、水酸基、アミノ基、カルボキシル基等で置換されていても良い直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基等を挙げることができる。また前記炭素数６～１０のアリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0061] 前記R^4で表される、炭素数６～１０のアリールオキシ基としては、前記置換又は非置換の炭素数６～１０のアリール基が酸素原子を介して結合した基を挙げることができる。

[0062] 前記R^4としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは水素、フェニル基、メチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、フェノキシ基、メチルフェノキシ基、及びトリフルオロメチルフェノキシ基であり、より好ましくは水素、メチルフェノキシ基、及びトリフルオロメチルフェノキシ基、さらに好ましくは水素及びトリフルオロメチルフェノキシ基である。

また、前記R^4は、R^5及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよい。

[0063] 上記一般式（Ｉ）におけるR^5は、水素、又はR^4及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となる基である。

[0064] 上記一般式（Ｉ）におけるR^6は、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及びカルボキシル基、そのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0065] 前記R^6で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１-メチルヘプチル基、２-メチルヘプチル基、３-メチルヘプチル基、４-メチルヘプチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブタン－２－イル基、２，３-ジメチルブタン－２－イル基、３－ヘキシル基、２-エチルペンチル基、２-メチルペンタン－３－イル基等を挙げることができる。

[0066] 前記R^6で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基としては

、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基等を挙げることができる。

[0067] 前記Ｒ^{6}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基等を挙げることができる。

[0068] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、脂環式基、含窒素複素環基等を挙げることができる。

[0069] 前記Ｒ^{6}で表される、炭素数３～６の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基等を挙げることができる。これら脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また、前記脂環式基はアリール基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0070] 前記Ｒ^{6}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基としては、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル

基、プロピロキシカルボニル基、イソプロピロキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を挙げることができる。

[0071] 前記Ｒ[6]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基としては、具体的には、ビニルオキシカルボニル基、１－プロペニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、１－ブテニルオキシカルボニル基、２－ブテニルオキシカルボニル基、３－ブテニルオキシカルボニル基、１，３－ジブテニルオキシカルボニル基、１-エチルビニルオキシカルボニル基、１-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、２-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、及び２-メチル－２－プロペニルオキシカルボニル基を挙げることができる。

[0072] 前記Ｒ[6]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基としては、具体的には、エチニルオキシカルボニル基、１－プロピニルオキシカルボニル基、２－プロピニルオキシカルボニル基、１－ブチニルオキシカルボニル基、２－ブチニルオキシカルボニル基、３－ブチニルオキシカルボニル基、１，３－ブタンジイニルオキシカルボニル基、及び１-メチル－２－プロピニルオキシカルボニル基を挙げることができる。

[0073] 前記直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニル基、直鎖又は分枝のアルケニルオキシカルボニル基、及び直鎖又は分枝のアルキニルオキシカルボニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、シアノ基等を挙げることができる。

[0074] 前記Ｒ[6]で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また前記アリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0075] 前記Ｒ^{6}で表される、カルボキシル基のエステル誘導体としては、カルボキシル基の水素が、炭素数３～６の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等と置換したものを挙げることができる。これら、エステル誘導体は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0076] 前記Ｒ^{6}で表される、カルボキシル基のアミド誘導体としては、カルボキシル基の水酸基が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、炭素数３～６の脂環式基と結合した窒素と置換したものを挙げることができる。これら、アミド誘導体は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0077] 前記Ｒ^{6}で表される、アミノ基としては、アミノ基、並びにアミノ基上の１又は２の水素が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基で置換されたものを挙げることができる。これら、置換アミノ基はさらに置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0078] 前記Ｒ^{6}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ヒドロキシメチル基、カルボキシルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ピペリジノメチル基、メチルピペリジノメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フェニル基、トリル基、ヒドロキシフェニル基、ナフチル基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、及びジエチルアミノ基であり、より好ましくは水素、フッ素、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチ

ル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ヒドロキシメチル基、カルボキシルメチル基、シクロペンチルメチル基、ピペリジノメチル基、メチルピペリジノメチル基、メトキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、及びジメチルアミノ基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、メチル基、及びアミノ基である。

[0079] 上記一般式（Ｉ）におけるR^7は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0080] 前記R^7で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0081] 前記R^7で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0082] 前記R^7で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0083] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0084] 前記R^7としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ビニル基、及びエチニル基であり、より好まし

くは水素、メチル基、及びエチニル基であり、最も好ましくは水素である。

[0085] 上記一般式（Ｉ）におけるR^8は、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及びカルボキシル基、そのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^5及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となる基である。

[0086] 前記R^8で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１-メチルヘプチル基、２-メチルヘプチル基、３-メチルヘプチル基、４-メチルヘプチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブタン－２－イル基、２，３-ジメチルブタン－２－イル基、３－ヘキシル基、２-エチルペンチル基、２-メチルペンタン－３－イル基等を挙げることができる。

[0087] 前記R^8で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエ

ニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基等を挙げることができる。

[0088] 前記Ｒ[8]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基等を挙げることができる。

[0089] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、脂環式基、含窒素複素環基等を挙げることができる。

[0090] 前記Ｒ[8]で表される、炭素数３～６の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基等を挙げることができる。これら脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また、前記脂環式基はアリール基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0091] 前記Ｒ[8]で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基としては、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピロキシカルボニル基、イソプロピロキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニ

ル基、及びｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を挙げることができる。

[0092] 前記R^8で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基としては、具体的には、ビニルオキシカルボニル基、１－プロペニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、１－ブテニルオキシカルボニル基、２－ブテニルオキシカルボニル基、３－ブテニルオキシカルボニル基、１，３－ジブテニルオキシカルボニル基、１-エチルビニルオキシカルボニル基、１-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、２-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、及び２-メチル－２－プロペニルオキシカルボニル基を挙げることができる。

[0093] 前記R^8で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基としては、具体的には、エチニルオキシカルボニル基、１－プロピニルオキシカルボニル基、２－プロピニルオキシカルボニル基、１－ブチニルオキシカルボニル基、２－ブチニルオキシカルボニル基、３－ブチニルオキシカルボニル基、１，３－ブタンジイニルオキシカルボニル基、及び１-メチル－２－プロピニルオキシカルボニル基を挙げることができる。

[0094] 前記直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニル基、直鎖又は分枝のアルケニルオキシカルボニル基、及び直鎖又は分枝のアルキニルオキシカルボニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、シアノ基等を挙げることができる。

[0095] 前記R^8で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が酸素原子を介して置換したアルコキシ基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が硫黄原子を介して置換したスルフィド基等を挙げることができる。また前記アリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0096] 前記R^8で表される、カルボキシル基のエステル誘導体としては、カルボキシル基の水素が、炭素数３～６の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等と置換したものを挙げることができる。これら、エステル誘導体は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0097] 前記R^8で表される、カルボキシル基のアミド誘導体としては、カルボキシル基の水酸基が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、炭素数３～６の脂環式基、炭素数６～１０のアリール基等と結合した窒素と置換したものを挙げることができる。これら、アミド誘導体は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0098] 前記R^8で表される、アミノ基としては、アミノ基、並びにアミノ基上の１又は２の水素が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基で置換されたものを挙げることができる。これら、置換アミノ基はさらに置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0099] 前記R^8としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、ヒドロキシメチル基、カルボキシルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ピペリジノメチル基、メチルピペリジノメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フェニル基、トリル基、エチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、エチルチオフェニル基、ナフチル基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、及びジエチルアミ

ノ基であり、より好ましくは水素、フッ素、メチル基、エチル基、カルボキシルメチル基、メトキシカルボニル基、フェニル基、トリル基、エチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、エチルチオフェニル基、ナフチル基、カルボキシル基、シアノ基、アミノ基、及びジメチルアミノ基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、フェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、及びカルボキシル基である。

また、前記R^8は、R^9及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよい。

[0100] 上記一般式（Ｉ）におけるR^9は、水素、又はR^8及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となる基である。

[0101] 上記一般式（Ｉ）におけるR^{10}は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^{11}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となる基である。

[0102] 前記R^{10}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，

１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１-メチルヘプチル基、２-メチルヘプチル基、３-メチルヘプチル基、４-メチルヘプチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブタン－２－イル基、２，３-ジメチルブタン－２－イル基、３－ヘキシル基、２-エチルペンチル基、２-メチルペンタン－３－イル基等を挙げることができる。

[0103] 前記Ｒ[10]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基等を挙げることができる。

[0104] 前記Ｒ[10]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基等を挙げることができる。

[0105] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、後述の置換又は非置換の炭素数５～１０のアリール基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、脂環式基、含窒素複素環基等を挙げることができる。

[0106] 前記Ｒ[10]で表される、炭素数３～６の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基

、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基等を挙げることができる。これら脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また、前記脂環式基はアリール基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0107] 前記Ｒ[10]で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキルオキシカルボニル基としては、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピロキシカルボニル基、イソプロピロキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

[0108] 前記Ｒ[10]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニルオキシカルボニル基としては、具体的には、ビニルオキシカルボニル基、１－プロペニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、１－ブテニルオキシカルボニル基、２－ブテニルオキシカルボニル基、３－ブテニルオキシカルボニル基、１，３－ジブテニルオキシカルボニル基、１-エチルビニルオキシカルボニル基、１-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、２-メチル－１－プロペニルオキシカルボニル基、２-メチル－２－プロペニルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

[0109] 前記Ｒ[10]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニルオキシカルボニル基としては、具体的には、エチニルオキシカルボニル基、１－プロピニルオキシカルボニル基、２－プロピニルオキシカルボニル基、１－ブチニルオキシカルボニル基、２－ブチニルオキシカルボニル基、３－ブチニルオキシカルボニル基、１，３－ブタンジイニルオキシカルボニル基、１-メチル－２－プロピニルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

[0110] 前記直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニル基、直鎖又は分枝のアルケ

ニルオキシカルボニル基、及び直鎖又は分枝のアルキニルオキシカルボニル基はこれらが結合した窒素原子と共に炭酸アミド構造を形成する。前記炭酸アミド構造は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、シアノ基等を挙げることができる。

[0111] 前記Ｒ[10]で表される、炭素数５～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ピリジル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基が酸素原子を介して置換したアルコキシ基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキルオキシカルボニル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基が硫黄原子を介して置換したスルフィド基等を挙げることができる。また前記アリール基は脂環式基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0112] 前記Ｒ[10]で表される、カルボキシル基のエステル誘導体としては、炭素数３～６の脂環式基、炭素数５～１０のアリール基等と置換したものを挙げることができる。これら、エステル誘導体は結合した窒素原子と共に炭酸アミド構造を形成する。前記炭酸アミド構造は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0113] 前記Ｒ[10]で表される、カルボキシル基のアミド誘導体としては、カルボキシル基の水酸基が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、炭素数３～６の脂環式基、炭素数５～１０のアリール基等と結合した窒素と置換したものを挙げることができる。これら、アミド誘導体は結合した窒素原子と共にウレア構造を形成する。前記ウレア構造は置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭

素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0114] 前記Ｒ[10]で表される、アミノ基としては、アミノ基、並びにアミノ基上の１又は２の水素が、１又は２の前述の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基で置換されたものを挙げることができる。これら、置換アミノ基はさらに置換されていてもよく、置換基としては置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0115] 前記Ｒ[10]としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、ジブロモフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、ｎ－プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、ｎ-プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、フルオロフェニルメチル基、クロロフェニルメチル基、ブロモフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、エトキシフェニルメチル基、ｎ-プロピルフェニルメチル基、イソプロピルフェニルメチル基、メトキシカルボニルフェニル基、ジメトキシカルボニルメチル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、チオフェニル基、チオフェンメチル基、フラン基、フラニルメチル基、ピロール基、ピロロメチル基、カルボキシルメチル基、カルボキシルエチル基、カルボキシルプロピル基、シアノ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、及びジエチルアミノ基であり、より好ましくは、水素、メチル基、エチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フルオロフェニルメチル基、クロロフェニルメチル基、ブロモフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、エトキシフェニルメチル基、メトキシカル

ボニルフェニル基、ジメトキシカルボニルメチル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、チオフェニル基、チオフェンメチル基、シアノ基、及びジエチルアミノ基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、フルオロフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、ジメトキシカルボニルメチル基、ピリジルメチル基、チオフェンメチル基、及びカルボキシルメチル基である。

また、前記R^{10}は、R^{11}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となってもよい。

[0116] 上記一般式（Ｉ）におけるR^{11}は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^{10}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となる基である。

[0117] 前記R^{11}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、１-メチルヘプチル基、２-メチルヘプチル基、３-メチルヘプチル基、４-メチルヘプチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブチル基、３，３-ジメチルブタン－２－イル基、２，３-ジメチルブタン－２－イル基、３－ヘキシル基、２-エチルペンチル基、２-メチルペンタン－３－イル基

等を挙げることができる。

[0118] 前記R^{11}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基等を挙げることができる。

[0119] 前記R^{11}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基等を挙げることができる。

[0120] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、脂環式基、含窒素複素環基等を挙げることができる。

[0121] 前記R^{11}で表される、炭素数３～６の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基等を挙げることができる。これら脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基等を挙げることができる。また、前記脂環式基はアリール基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0122] 前記R^{11}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、より好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ビニル基、アリル基、エチニル基、１－プロピニル基、シクロペンチル基であり、さらに好ましくは水素、メチル基、エチル基である。

また、前記R^{10}は、R^{11}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となってもよい。

[0123] 前記R^{10}及びR^{11}が結合した窒素原子と一緒に構成する含窒素複素環としては、具体的には、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ヘキサヒドロトリアジン、オキサジナン、モルホリン、チアジナン、チオモルホリン、インドール、イソインドール、ピロロピリジン、プリン等を挙げることができる。これら含窒素複素環は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖若しくは分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖若しくは分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖若しくは分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体若しくはアミド誘導体、又はシアノ基、アミノ基等を挙げることができる。また、前記含窒素複素環はさらに含窒素複素環で置換されていてもよい。

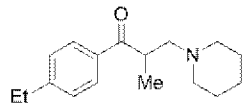
[0124] 前記R^{10}及びR^{11}が結合した窒素原子と一緒に構成する含窒素複素環としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくはピロリジン、イミダゾリジン、ピロール、イミダゾール、ピペリジン、４位に置換基を有するピペリジン、ピペラジン、４位に置換基を有するピペラジン、及びモルホリンであり、より好ましくはピロリジン、イミダゾール、ピペリジン、４位

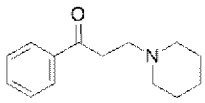
が置換又は非置換の炭素数１～６のアルキル基で置換されたピペリジン、４位が前記含窒素複素環で置換されたピペリジン、４－ヒドロキシピペリジン、４－アシルピペラジン、４位が置換又は非置換の炭素数１～６のアルキル基で置換されたピペラジン、４位が置換又は非置換のフェニル基で置換されたピペラジン、及びモルホリンであり、さらに好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン、４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン、４－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－ピペリジン－１－イル］ピペリジン、４－ヒドロキシピペリジン、４－アセチルピペラジン、４－ベンゾイルピペラジン、４－メチルピペラジン、４－エチルピペラジン、４－ｎ－プロピルピペラジン、４－イソプロピルピペラジン、４－（２－メトキシエチル）ピペラジン、４－ジフェニルメチルピペラジン、４－ジ（４－フルオロフェニル）ピペラジン、４－フェニルピペラジン、４－（２－フルオロフェニル）ピペラジン、及びモルホリンである。

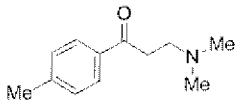
[0125] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物は、前述条件を満たす化合物であればいかなる化合物であっても構わないが、具体的には以下の化合物（Ｉ－１）～（Ｉ－６１）を挙げることができる。

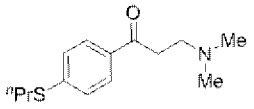
[0126]

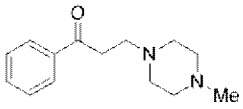
[化7]

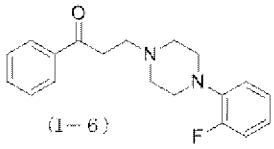

(I－1)

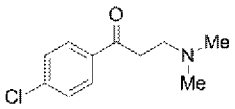

(I－2)

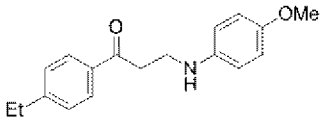

(I－3)

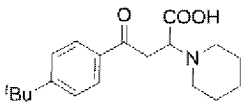

(I－4)

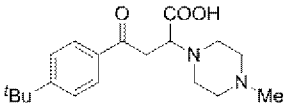

(I－5)

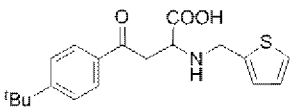

(I－6)

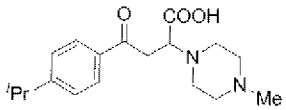

(I－7)

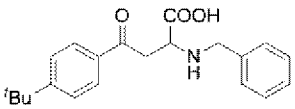

(I－8)

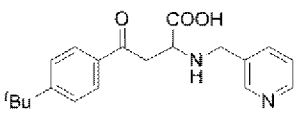

(I－9)

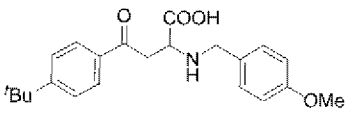

(I－10)

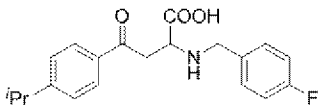

(I－11)

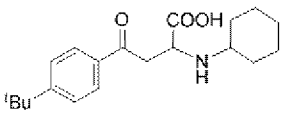

(I－12)

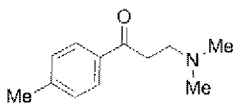

(I－13)

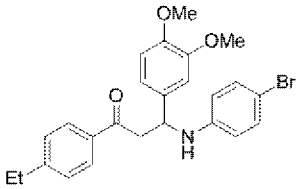

(I－14)

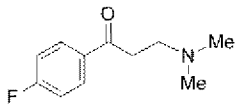

(I－15)

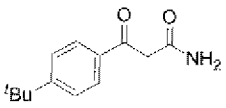

(I－16)

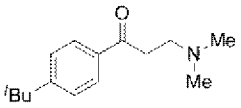

(I－17)

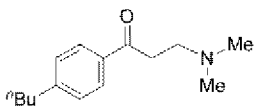

(I－18)

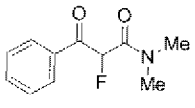

(I－19)

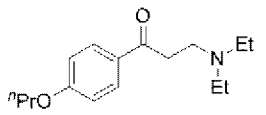

(I－20)


(I－21)

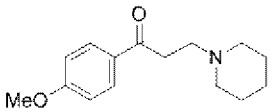

(I－22)


(I－23)

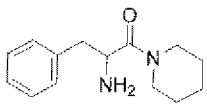

(I－24)



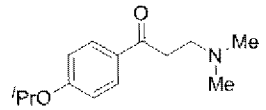
(I－２５)



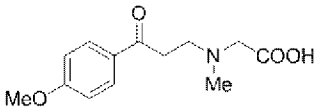
(I－２６)



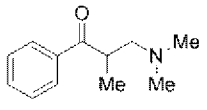
(I－２７)



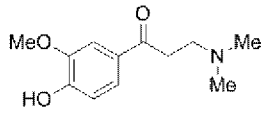
(I－２８)



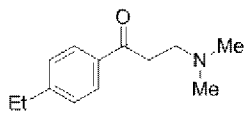
(I－２９)



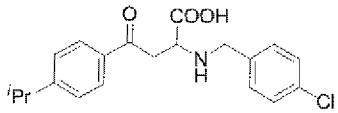
(I－３０)



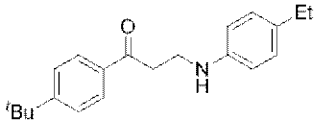
(I－３１)



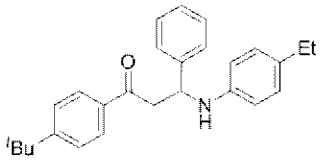
(I－３２)



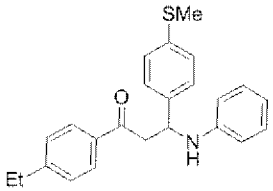
(I－３３)



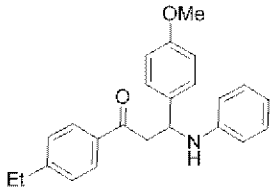
(I－３４)



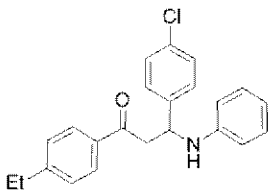
(I－３５)



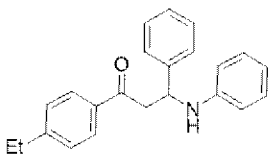
(I－３６)



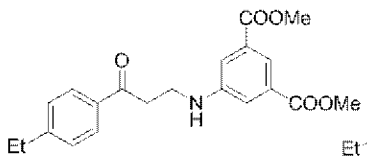
(I－３７)



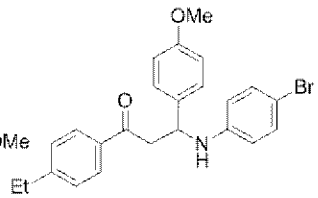
(I－３８)



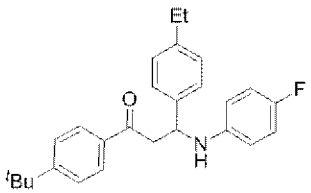
(I－３９)



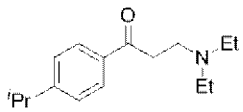
(I－４０)



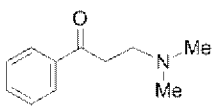
(I－４１)



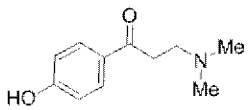
(I－４２)



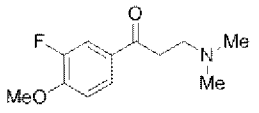
(I－４３)

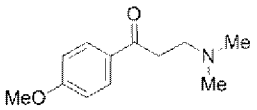


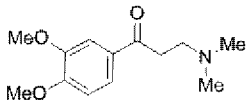
(I－４４)

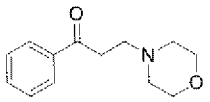


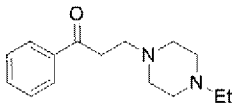
(I－４５)

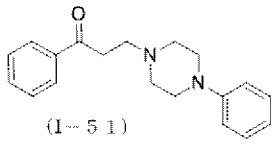

(I－４６)

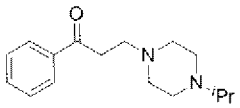

(I－４７)

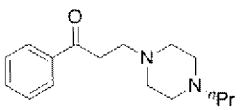

(I－４８)

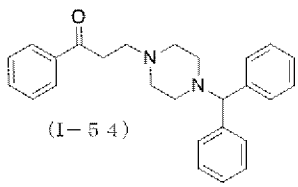

(I－４９)

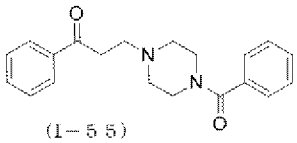

(I－５０)

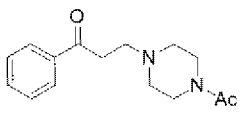

(I－５１)

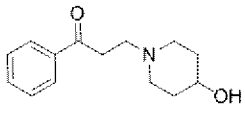

(I－５２)

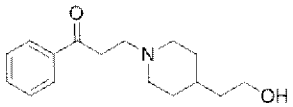

(I－５３)

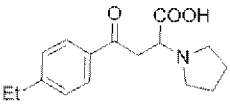

(I－５４)

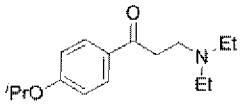

(I－５５)

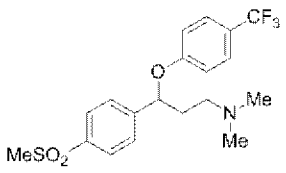

(I－５６)


(I－５７)


(I－５８)

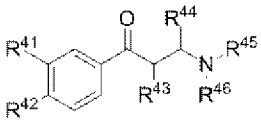

(I－５９)


(I－６０)


(I－６１)

[0127] また、上記一般式（Ｉ）で表される化合物は、以下の式（IV）表される化合物であっても良い。

[0128] [化8]


(IV)

[0129] 上記一般式（IV）におけるR^{41}は、水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0130] 前記R^{41}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0131] 前記R^{41}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0132] 前記R^{41}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0133] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0134] 前記R^{41}で表される、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基としては、前述の置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基が酸素原子を介して結合する基を挙げることができる。

[0135] 前記R^{41}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、メトキシ基、及びエトキシ基であり、より好ましくは水素、フッ素、エチル基、及びメトキシ基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、及びメトキシ基である。

[0136] 上記一般式（IV）におけるR^{42}は、水素、ハロゲン、水酸基、置換若しく

は非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、具体的には、前述のＲ^{41}と同様の基を挙げることができる。

[0137] 上記一般式（IV）におけるＲ^{43}は、水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、具体的には、前述のＲ^{41}と同様の基を挙げることができる。

[0138] 上記一般式（IV）におけるＲ^{44}は、水素、カルボキシル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0139] 前記Ｒ^{44}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。これらアルキル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基若しくはそのエステル誘導体、シアノ基、脂環式基、含窒素複素環基等を挙げることができる。

[0140] 前記Ｒ^{44}で表される、炭素数６～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が酸素原子を介して置換したアルコキシ基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が硫黄原子

を介して置換したスルフィド基等を挙げることができる。また前記アリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0141] 前記R^{44}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル基、エチル基、フェニル基、トリル基、エチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、エチルチオフェニル基、ナフチル基、及びカルボキシル基であり、より好ましくは水素、フッ素、メチル基、エチル基、フェニル基、トリル基、エチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、エチルチオフェニル基、ナフチル基、及びカルボキシル基であり、さらに好ましくは水素、フッ素、フェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、クロロフェニル基、メチルチオフェニル基、及びカルボキシル基である。

[0142] 上記一般式（IV）におけるR^{45}は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0143] 前記R^{45}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0144] 前記R^{45}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、1-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0145] 前記Ｒ^{45}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0146] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0147] 前記Ｒ^{45}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは水素、メチル基、エチル基、ビニル基、及びエチニル基であり、より好ましくは水素、メチル基、及びエチル基である。

また、前記Ｒ^{45}は、Ｒ^{46}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となってもよい。

[0148] 上記一般式（IV）におけるＲ^{46}は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基、並びに置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基及び置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基からなるアリールアルキル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0149] 前記Ｒ^{46}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0150] 前記Ｒ^{46}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－

プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0151] 前記Ｒ[46]で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0152] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、及びカルボキシル基等を挙げることができる。

[0153] 前記Ｒ[46]で表される、炭素数５～１０のアリール基としては、具体的には、フェニル基、ピリジル基、ナフチル基等が挙げられ、これらアリール基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が酸素原子を介して置換したアルコキシ基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基が硫黄原子を介して置換したスルフィド基等を挙げることができる。また前記アリール基は脂環式基、含窒素芳香族基、複素環基と縮環したものでもよい。

[0154] 前記Ｒ[46]で表される、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基及び置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基からなるアリールアルキル基とは、前述の置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基に前述の置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基が置換した基である。

[0155] 前記Ｒ[46]としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、ジブロモフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニ

ル基、ｎ－プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニルメチル基、クロロフェニルメチル基、ブロモフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、エトキシフェニルメチル基、ｎ-プロピルフェニルメチル基、イソプロピルフェニルメチル基、ピリジル基、ピリジルメチル基、及びカルボキシルメチル基であり、より好ましくは、水素、メチル基、エチル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニルメチル基、クロロフェニルメチル基、ブロモフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、エトキシフェニルメチル基、ピリジル基、及びピリジルメチル基であり、さらに好ましくは、水素、メチル基、エチル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、フェニルメチル基、フルオロフェニルメチル基、メトキシフェニルメチル基、及びピリジルメチル基である。

また、前記R^{46}は、R^{45}及び結合した窒素原子と一緒に置換若しくは非置換の含窒素複素環となってもよい。

[0156] 前記R^{45}及びR^{46}が結合した窒素原子と一緒に構成する含窒素複素環としては、具体的には、ピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピペリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ピペラジン、ヘキサヒドロトリアジン、オキサジナン、モルホリン、チアジナン、チオモルホリン、インドール、イソインドール、ピロロピリジン、プリン等を挙げることができる。これら含窒素複素環は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、前記直鎖若しくは分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖若しくは分枝の炭素数２～６のアルケニル基、直鎖若しくは分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキ

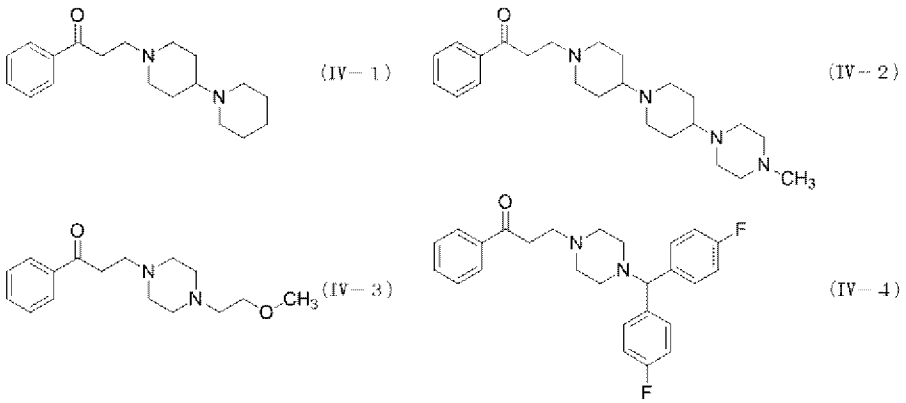
シル基、及びそのエステル誘導体若しくはアミド誘導体、又はシアノ基、アミノ基等を挙げることができる。また、前記含窒素複素環はさらに含窒素複素環で置換されていてもよい。

[0157] 前記R^{45}及びR^{46}が結合した窒素原子と一緒に構成する含窒素複素環としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくはピロリジン、イミダゾリジン、ピロール、イミダゾール、ピペリジン、４位に置換基を有するピペリジン、ピペラジン、４位に置換基を有するピペラジン、及びモルホリンであり、より好ましくはピロリジン、イミダゾール、ピペリジン、４位が置換又は非置換の炭素数１～６のアルキル基で置換されたピペリジン、４位が前記含窒素複素環で置換されたピペリジン、４－ヒドロキシピペリジン、４－アシルピペラジン、４位が置換又は非置換の炭素数１～６のアルキル基で置換されたピペラジン、４位が置換又は非置換のフェニル基で置換されたピペラジン、及びモルホリンであり、さらに好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン、４－（ピペリジン－１－イル）ピペリジン、４－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－ピペリジン－１－イル］ピペリジン、４－ヒドロキシピペリジン、４－アセチルピペラジン、４－ベンゾイルピペラジン、４－メチルピペラジン、４－エチルピペラジン、４－ｎ－プロピルピペラジン、４－イソプロピルピペラジン、４－（２－メトキシエチル）ピペラジン、４－ジフェニルメチルピペラジン、４－ジ（４－フルオロフェニル）ピペラジン、４－フェニルピペラジン、４－（２－フルオロフェニル）ピペラジン、及びモルホリンである。

[0158] 上記一般式（IV）で表される化合物は、前述条件を満たす化合物であればいかなる化合物であっても構わないが、具体的には以下の化合物(IV－１)～(IV－４)を挙げることができる。

[0159]

[化9]



[0160] 上記一般式（II）におけるR^{21}は、水素、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基又は置換若しくは非置換の炭素数６～１０の重水素化アリール基である。これらアリール基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等を挙げることができ、重水素化アリール基とは、前記フェニル基、ナフチル基等の炭素上の１又は２以上の水素が重水素に置換したものである。これらアリール基及び重水素化アリール基の置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシ基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシ基等を挙げることができる。これらの置換基は、さらに１又は２以上の重水素、ハロゲン、水酸基等で置換されていてもよい。

[0161] 前記R^{21}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、フェニル基、ペンタ重水素化フェニル基、ｐ－トリル基、１-ナフチル基、及び２-ナフチル基であり、より好ましくは水素、フェニル基、及びペンタ重水素化フェニル基であり、最も好ましくは水素及びフェニル基である。

[0162] 上記一般式（II）におけるR^{22}は、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の

炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0163] 前記Ｒ^{22}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0164] 前記Ｒ^{22}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0165] 前記Ｒ^{22}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0166] 前記Ｒ^{22}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基としては、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基の炭素上の１又は２以上の水素が重水素に置換したものを挙げることができる。

[0167] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基

、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0168] 前記R^{22}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、具体的には、メチル基、トリ重水素化メチル基、エチル基、ペンタ重水素化エチル基、ビニル基、及びエチニル基であり、より好ましくはメチル基及びトリ重水素化メチル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0169] 上記一般式（II）におけるR^{23}は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0170] 前記R^{23}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0171] 前記R^{23}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0172] 前記R^{23}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0173] 前記R^{23}で表される、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基としては、前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基の炭素上の１又は２以上の水素が重水素に置換したものを挙げることができる。

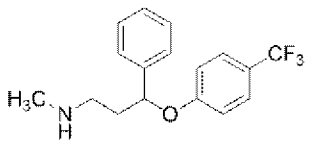
[0174] 前記置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基等を挙げることができる。

[0175] 前記R^{23}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、メチル基、トリ重水素化メチル基、エチル基、ペンタ重水素化エチル基、ビニル基、及びエチニル基であり、より好ましくは水素、メチル基、及びトリ重水素化メチル基であり、最も好ましくは水素及びメチル基である。

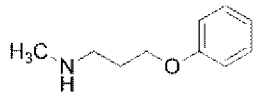
[0176] 上記一般式（II）におけるＸはメチレン若しくは重水素化メチレンであり、重水素化メチレンとはメチレン炭素上の１又は２の水素が重水素に置換したものである。これらのうち、Ｘとしてはメチレンが好ましい。

[0177] 上記一般式（IV）で表される化合物は、前述条件を満たす化合物であればいかなる化合物であっても構わないが、具体的には以下の化合物(II－１)及び(II－２)を挙げることができる。

[化10]



(II－1)



(II－2)

[0178] 上記一般式（III）におけるR^{31}は、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基、置換若しくは非置換の５～６員環の複素環基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０の芳香族基、置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基、スルホン酸基、及びスルホニル基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0179] 前記R^{31}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、及びｔｅｒｔ－ブチル基を挙げることができる。

[0180] 前記R^{31}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ジブテニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、及び２-メチル－２－プロペニル基を挙げることができる。

[0181] 前記R^{31}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ジブチニル基、及び１-メチル－２－プロピニル基を挙げることができる。

[0182] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２

～４のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、カルボキシル基、フェニル基、ピリジル基、５～６員環の複素環基等を挙げることができる。これら置換基は、さらに前述の直鎖又は分枝の１～４のアルキル基、置換又は非置換のアミノ基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４アシル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４スルホニル基等で置換されていてもよい。

[0183] 前記R^{31}で表される、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基としては、前記置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基の炭素上の１又は２以上の水素が重水素に置換したものを挙げることができる。

[0184] 前記R^{31}で表される５～６員環の複素環基としては、具体的には、ピロリジニル基、ピロリル基、テトラヒドロフラニル基、フラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チオフェニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チアジニル基、チオキサニル基等を挙げることができる。

[0185] 前記複素環基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、前述の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、炭素数２～４のアルキニル基、スルホニル基等で置換されていてもよい。これら含窒素複素環基は環内の１又は２の炭素がカルボニル化されていてもよく、１又は２のベンゼン環と縮環していてもよい。前記カルボニル化とは、CH_2が$C=O$に置き換わることを言う。

[0186] 前記R^{31}で表される炭素数６～１０の芳香族基としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。これら芳香族基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、ニトロ基、アミノカルボニル基、アセチル基、シアノ基等を挙げることができる。

[0187] 前記R^{31}で表される炭素数２～１０の含窒素芳香族基としては、具体的には、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピロロピリジニル基、ピロロピラジニル基、プリニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基等を挙げることができる。

[0188] 前記炭素数２～１０の含窒素芳香族基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、ニトロ基、アミノカルボニル基、アセチル基、シアノ基等を挙げることができる。

[0189] 前記R^{31}で表されるスルホニル基としては、具体的には、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、メシチレンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基、カンファースルホニル基等を挙げることができる。

[0190] 前記スルホニル基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。

[0191] 前記R^{31}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、イソプロピル基、イソプロ

ペニル基、トリ重水素化メチル基、ペンタ重水素化エチル基、ヘプタ重水素化イソプロピル基、１，１，１，３，３，３－ヘキサ重水素化イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ヒドロキシベンジル基、ピリジルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、モルホリノメチル基、ピペラジニルメチル基、（Ｎ－メチル－ピペラジニル）メチル基、アセトアミドメチル基、２－ピロリジニルエチル基、２－ピペリジニルエチル基、２－モルホリノエチル基、２－ピペラジニルエチル基、２－（Ｎ－メチル－ピペラジニル）エチル基、２－アセトアミドエチル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ヒドロキシピペリジル基、Ｎ－メチルピペリジル基、Ｎ－アセチルピペリジル基、Ｎ－メチルスルホニルピペリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、フェニル基、トリル基、ヒドロキシフェニル基、カルボキシルフェニル基、アミノカルボニルフェニル基、ピリジル基、及びスルホニル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、トリ重水素化メチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシベンジル基、ピリジルメチル基、２－ピロリジニルエチル基、２－ピペリジニルエチル基、２－モルホリノエチル基、２－ピペラジニルエチル基、２－（Ｎ－メチル－ピペラジニル）エチル基、アセトアミドメチル基、２－アセトアミドエチル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ヒドロキシピペリジル基、Ｎ－メチルピペリジル基、Ｎ－アセチルピペリジル基、Ｎ－メチルスルホニルピペリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、カルボキシルフェニル基、アミノカルボニルフェニル基、及びピリジル基、スルホニル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0192] 上記一般式（III）におけるR^{32}は水素、ヒドロキシメチル基又は炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基である。このうち、R^{32}としてはヒドロキシメチル基が好ましい。

[0193] 上記一般式（III）におけるR^{33}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のア

ルキニル基、重水素化された前記アルキル基、前記アルケニル基、前記アルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0194] 前記Ｒ^{33}で表される、直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１-メチルブチル基、２-メチルブチル基、３-メチルブチル基、１，１-ジメチルプロピル基、１，２-ジメチルプロピル基、２，２-ジメチルプロピル基、３－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基等を挙げることができる。

[0195] 前記Ｒ^{33}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基としては、具体的には、ビニル基、１－プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、１，３－ブタンジエニル基、１-エチルビニル基、１-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－１－プロペニル基、２-メチル－２－プロペニル基、ペンテニル基、ペンタジエニル基、ヘキセニル基、ヘキサジエニル基、ヘキサトリエニル基等を挙げることができる。

[0196] 前記Ｒ^{33}で表される、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基としては、具体的には、エチニル基、１－プロピニル基、２－プロピニル基、１－ブチニル基、２－ブチニル基、３－ブチニル基、１，３－ブタンジイニル基、１-メチル－２－プロピニル基、ペンチニル基、ペンタジイニル基、ヘキシニル基、ヘキサジイニル基、ヘキサトリイニル基等を挙げることができる。

[0197] 前記直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基は置換されていてもよく、置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシ基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシ基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシ基、シアノ基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のスルホニル基等を挙げることができる。

[0198] 前記R^{33}で表される、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６の重水素化アルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６の重水素化アルキニル基としては、前記置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基の炭素上の１又は２以上の水素が重水素に置換したものを挙げることができる。

[0199] 前記R^{33}で表される、炭素数３～６の脂環式基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロプロペニル基、シクロブチル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基等を挙げることができる。

[0200] 前記脂環式基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシ基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシ基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシ基、シアノ基、直鎖又は分枝の炭素数１～４スルホニル基等を挙げることができる。

[0201] 前記R^{31}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、メチル基、エチル基、ビニル基、エチニル基、イソプロピル基、イソプロペニル基、ｎ-ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘプタ重水素化イソプロピル基、１，１，１，３，３，３－ヘキサ重水素化イソプロピル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、２-メトキシ－２－プロピル基、２－メタンスルホニル－２－プロピル基、２-メトキシ－２－ブチル基、及び２－メタンスルホニル－２－ブチル基であり、より好ましくはイソプロピル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘプタ重水素化イソプロピル基、１，１，１，３，３，３－ヘキサ重水素化イソプロピル基、２-メトキシ－２－プロピル基、及び２－メタン

スルホニル－２－プロピル基であり、最も好ましくはイソプロピル基である。

[0202] 上記一般式（III）におけるR^{34}は水素、ヒドロキシメチル基又は炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基である。このうち、R^{34}としては水素が好ましい。

[0203] 上記一般式（III）におけるR^{35}は水素、水酸基、置換若しくは非置換の５～６員環の含窒素複素環基、及び置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基のいずれか一つから選ばれる基である。

[0204] 前記R^{35}で表される５～６員環の含窒素複素環基としては、具体的には、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロトリアジニル基、オキサジナニル基、チアジナニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等を挙げることができる。

[0205] 前記５～６員環の含窒素複素環基は環内の１又は２の炭素がカルボニル化されていてもよく、複素環に含まれる１又は２以上の窒素原子若しくは硫黄原子が酸化されていてもよい。カルボニル化とは、CH_2がＣ＝Ｏに置き換わることを言う。硫黄原子が酸化される場合、該硫黄原子は１又は２の酸素で酸化され得る。また、これら含窒素複素環基は１又は２のベンゼン環と縮環していてもよい。これら含窒素複素環基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、アセチル基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のスルホニル基等で置換されていてもよい。

[0206] 前記R^{35}で表される炭素数２～１０の含窒素芳香族基としては、具体的には、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チ

アジアゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピロロピリジニル基、ピロロピラジニル基、プリニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基等を挙げることができる。

[0207] 前記炭素数２～１０の含窒素芳香族基は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、水酸基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、アセチル基、直鎖又は分枝の炭素数１～４のスルホニル基等で置換されていてもよい。

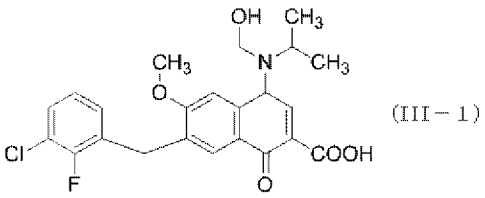
[0208] 前記R^{35}としては、前述のいかなる基であっても構わないが、好ましくは、水素、水酸基、ピロリジニル基、ヒドロキシピロリジニル基、フルオロピロリジニル基、ジフルオロピロリジニル基、オキソピロリジニル基、オキサゾリジニル基、オキソオキサゾリジニル基、イソチアゾリル基、ジオキソイソチアゾリル基、ピラゾリジニル基、メチルピラゾリジニル基、ピラゾリジニル基、メチルオキソピラゾリジニル基、ピペリジニル基、オキソピペリジニル基、ピペラジニル基、メチルピペラジニル基、アセチルピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピリジニル基、オキサジアゾリル基、メチルオキサジアゾリル基、及びチアゾリル基であり、より好ましくは水素、水酸基、ヒドロキシピロリジニル基、フルオロピロリジニル基、ジフルオロピロリジニル基、オキソピロリジニル基、オキソオキサゾリジニル基、ジオキソイソチアゾリル基、ピラゾリジニル基、メチルピラゾリジニル基、ピラゾリジニル基、メチルオキソピラゾリジニル基、オキソピペリジニル基、メチルピペラジニル基、アセチルピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピリジニル基、メチルオキサジアゾリル基、及びチアゾリル基であり、最も好ましくは水素である。

[0209] 上記一般式（III）におけるR^{36}は水素、水酸基、及びハロゲンのいずれか一つから選ばれる基である。前記ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。R^{16}として好ましい基は、水素である。

[0210] 上記一般式（III）におけるＹはメチレン、重水素化メチレン、及びヒドロキシメチレンのいずれか一つから選ばれる。重水素化メチレンとはメチレン上の１又は２の水素が重水素と置換したものであり、ヒドロキシメチレンとはメチレン上の１の水素が水酸基と置換したものである。Ｙとしては、メチレンが最も好ましい。

[0211] 上記一般式（III）で表される化合物は、前述条件を満たす化合物であればいかなる化合物であっても構わないが、具体的には以下の化合物(III－１)を挙げることができる。

[0212] [化11]



(III－1)

[0213] 上記一般式（Ｉ）～（IV）から選択される化合物が不斉炭素原子及び軸不斉に係わる不斉点をもつとき、かかる化合物は、考えられ得るすべての光学異性体を含み、それら光学異性体は任意の比で使用することができる。例えば、ある光学活性化合物は、エナンチオマーでもラセミでも任意の割合のエナンチオマー混合物でも使用することができ、不斉点が複数存在するときは、任意の割合のジアステレオマー混合物で使用してもよい。

[0214] また、上記一般式（Ｉ）～（IV）から選択される化合物が二重結合をもつとき、かかる化合物は、考えられ得るすべての構造異性体を含み、それら構造異性体は任意の割合の混合物で使用することができる。

[0215] 上記一般式（Ｉ）～（IV）の薬理学的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸等の各無機酸塩、及び、有機酸としてのカルボン酸類、スルホン酸類、及びアミノ酸

類等を挙げることができる。金属塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等の各アルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等の各アルカリ土類金属塩、アルミニウム、亜鉛等の各金属塩が、アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の各塩が、有機アミン塩としては、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、トルイジン等の各塩を挙げることができる。

[0216] 前記、カルボン酸類としては、特に置換若しくは非置換の炭素数１～６のアルキルカルボン酸、及び置換若しくは非置換の炭素数４～８のジカルボン酸を挙げることができる。置換若しくは非置換の炭素数１～６のアルキルカルボン酸としては、具体的には蟻酸、酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、カプロン酸、乳酸、グリコール酸、レブリン酸、オキサヘキサン酸等を挙げることができる。これらアルキルカルボン酸は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、シアノ基、ニトロ基、芳香族等を挙げることができる。特に芳香族置換されたプロピオン酸が好ましく用いられる。置換若しくは非置換の炭素数４～８のジカルボン酸としては、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、グルタル酸、オキソグルタル酸、アジピン酸、オキソアジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、シクロヘキサンジカルボン酸、シュウ酸、フタル酸、テレフタル酸等を挙げることができる。これらジカルボン酸は置換されていてもよく、置換基としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、シアノ基、ニトロ基等を挙げることができる。カルボン酸類として好ましいものは、最も好適には、酢酸、レブリン酸、乳酸、フルビプロフェン、ケトプロフェン、シュウ酸、フマル酸、及びマレイン酸である。

[0217] 前記スルホン酸類としては、特に炭素数１～１０のスルホン酸が挙げられ、具体的にはメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホニン酸、ブタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられ、好適にはメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、

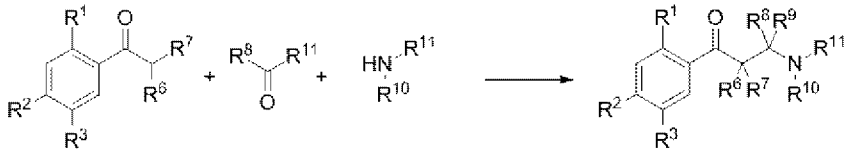
エタンスルホン酸であり、最も好適にはメタンスルホン酸である。

[0218] 上記有機アミン、カルボン酸類、スルホン酸類、及びアミノ酸類が不斉炭素原子をもつとき、かかる化合物は、考えられ得るすべての光学異性体を含み、それら光学異性体は任意の比で使用することができる。例えば、ある光学活性化合物は、エナンチオマーでもラセミでも任意の割合のエナンチオマー混合物でも使用することができ、不斉点が複数存在するときは、任意の割合のジアステレオマー混合物で使用してもよい。

[0219] 本発明の２型糖尿病治療剤として使用される化合物（Ｉ）～（IV）の製造法の例について、以下に説明するが、これらの製造法に限定されるものではなく、また、市販品として入手可能な化合物もある。

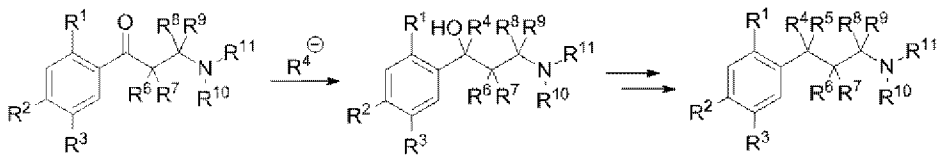
[0220] 上記一般式（Ｉ）及び（IV）で示される化合物は、マンニッヒ反応を用いて合成することができる。下式に示すように、アセトフェノン誘導体、ケトン又はアルデヒド、ピペリジン誘導体をマンニッヒ反応条件下で反応させることにより、マンニッヒ縮合物を得ることができる。このとき、触媒として、プロリン等を用いることで、一般式（Ｉ）及び（IV）で示される化合物をエナンチオ選択的に合成することも可能である。

[0221] [化12]



[0222] 得られたマンニッヒ縮合物のカルボニルに対して、求核剤を作用することでＲ^{4}を導入し、同時に生じた水酸基をメシル化、又はハロゲン等の脱離基へと変換した後にＳ$_N$２反応によりＲ^{5}を導入し、一般式（Ｉ）及び（IV）で示される化合物を得ることができる。

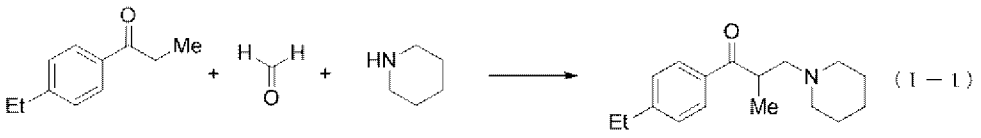
[0223] [化13]



[0224] 具体的には、以下の式で示されるように４-エチルフェニルエチルケトン、

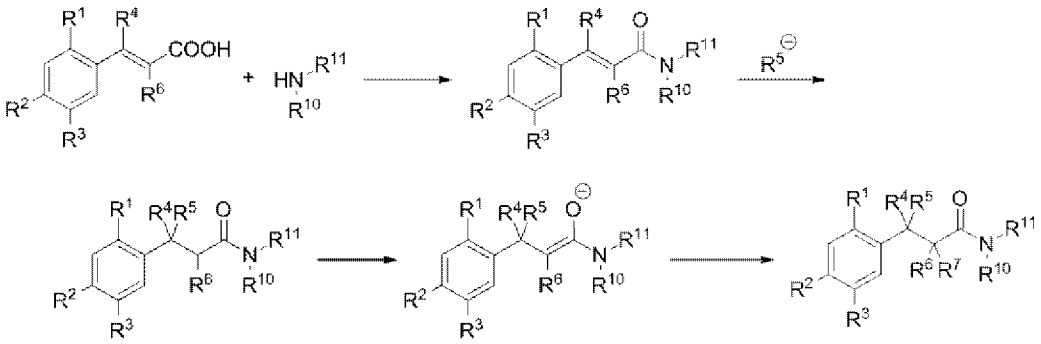
ホルムアルデヒド及びピペリジンを出発原料とし、式（Ｉ－１）で表される化合物を合成することができる。

[0225] [化14]



[0226] また、上記一般式（Ｉ）で示される化合物は、Ｒ[8]及びＲ[9]が、それらが結合した炭素と一緒にカルボニル基となっているときは、ケイヒ酸誘導体を出発物質として、Ｒ[10]及びＲ[11]を有するアミンとアミドを形成した後に、Ｒ[5]をマイケル反応により導入し、その後にエノールエーテルを求核剤とする求電子反応によりＲ[7]を導入することもできる。

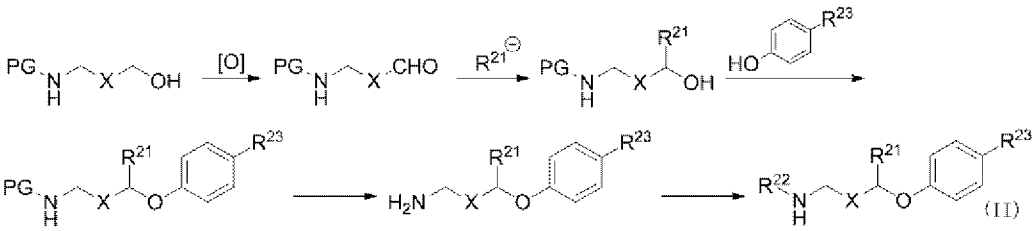
[0227] [化15]



[0228] 上記一般式（II）で示される化合物は、例えば、アミノ基が保護された３-アミノプロパノールを出発物質として合成することができる。ここで保護基（ＰＧ）としては、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）基、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）基等の炭酸アミド系の保護基や、ベンジル（Ｂｚ）基や４-メトキシベンジル（ＰＭＢ）基等のベンジル系の保護基、フタルイミド等を用いることができる。Ｒ[21]が水素である場合は、アミノ基が保護された３-アミノプロパノールを後述の光延反応に供することができる。また、Ｒ[21]が水素でない場合は、アミノ基が保護された３-アミノプロパノールのアルコール部分をアルデヒドへと酸化し、その後Ｒ[21]を導入する。酸化条件としては、いかなる条件を用いても構わないが、例えば、Ｓｗｅｒｅｎ酸化やＳＯ$_3$ピリジン酸化等のジメチルスルホキシドを利用する酸化反応や、ヨー

ドソベンゼン二酢酸やＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン等の超原子価ヨウ素を用いた酸化反応、又はＴＥＭＰＯ酸化等を利用することができる。得られたアルデヒドに対して、Ｒ[21]を求核反応させることで、Ｒ[21]を導入した二級アルコールを合成することができる。具体的な反応としては、Ｒ[21]－ハロゲン化合物を、有機リチウム試薬を用いてハロゲン－リチウム交換を行いＲ[1]アニオンを生成した後にアルデヒドと反応させる方法や、Ｒ[21]－ハロゲン化合物をＧｒｉｇｎａｒｄ試薬へと変換し後にアルデヒドと反応させる方法を挙げることができる。また、野崎－桧山－岸（ＮＨＫ）反応を用いても目的のＲ[21]を導入した二級アルコールを合成することができる。特に、エナンチオ選択的に二級アルコールを合成する際には、不斉ＮＨＫ反応を利用することが好ましい。こうして得た二級アルコール又は前述のアミノ基が保護された３-アミノプロパノールとフェノール誘導体とを光延反応によりカップリングすることで式（II）で表される化合物の基本骨格をえることができる。この後、アミノ基の保護基を適切な方法で、例えばＢｏｃ基及びＣｂｚ基であれば酸性条件で、Ｂｚ基及び４-メトキシベンジルＰＭＢ基は０価パラジウムを触媒とした水素添加反応により、フタルイミドであればヒドラジンを加えることによって除去した後に、アミノ基上にＲ[22]を導入し、式（II）で表される化合物を合成できる。

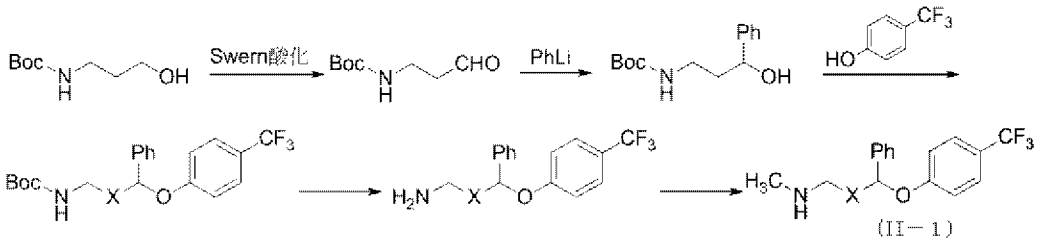
[0229] [化16]



[0230] 具体的には、以下の式で示されるようにＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－アミノプロパノールを出発原料とし、式（II－１）で表される３-フェニル－３－（４－トリフルオロメチルフェニル）－Ｎ－メチルプロピルアミンを合成することができる。

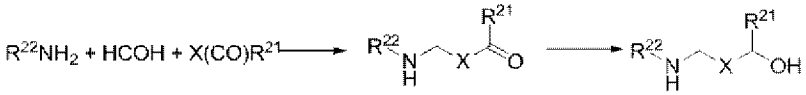
[0231]

[化17]



[0232] また、マンニッヒ反応を利用して式（II）で表される化合物を合成することもできる。マンニッヒ反応によって得たカルボニル化合物を還元し二級アルコールに導いた後に、上記と同様の方法で式（II）で表される化合物を得ることができる。また、還元反応に野依反応等の不斉還元反応を用いることで、式（II）で表される化合物のエナンチオマーを得ることもできる。

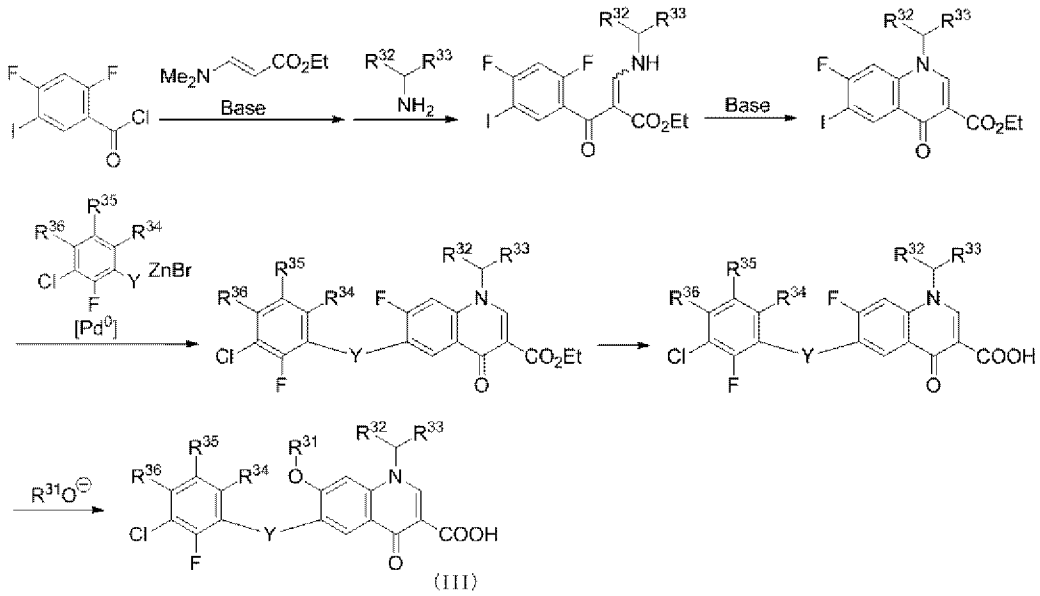
[0233] [化18]



[0234] 上記一般式（III）で示される化合物は、特開２００６－１９２７号公報に記載の方法を参考に合成できる。例えば、２，４－ジフルオロ－５-ヨード安息香酸の酸塩化物を出発物質として合成することができる。この酸塩化物を塩基条件下でたとえば、２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリル酸エチルのような２－Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノアクリル酸エステルと反応させ、続いて第１級アミンを添加し、アミンの交換反応を行った。次いで塩基を作用させることで、一般式（III）で示される化合物の右側セグメントの４－キノリノン骨格を構築した。ついでこの右側セグメントと左側セグメントを根岸カップリングにより連結し、一般式（III）で示される化合物の骨格を構築した。この時、左側セグメント由来の亜鉛試薬は、対応するベンジルブロマイド誘導体とＲｉｅｋｅ亜鉛等の活性化した亜鉛から調製することができる。その後、カルボン酸部分を加水分解し、続いてアルコキシドアニオンを求核剤としたS$_N$アリール反応を行うことで、一般式（III）で示される化合物を合成することができる。

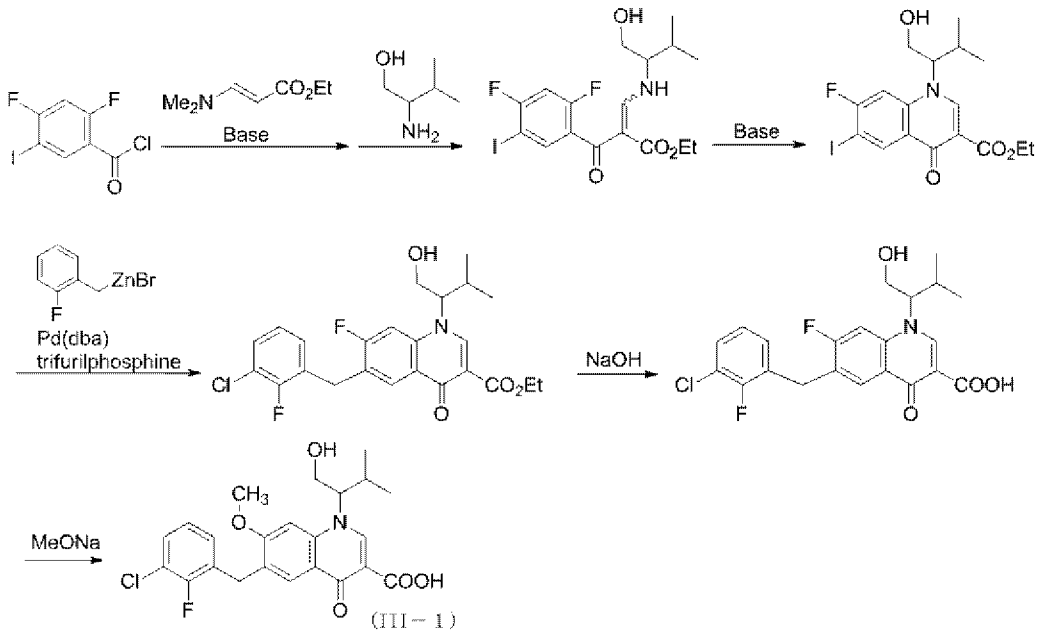
[0235]

[化19]



[0236] 具体的には、以下の式で示されるように塩化２，４－ジフルオロ－５-ヨード安息香酸を出発原料とすることで、式（III－１）で表される化合物を合成することができる。

[0237] [化20]



[0238] 本発明の化合物を合成するためには、化合物の構造に即して、適宜保護基を用いることができる。このような保護基については、Green&Wuts, “PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS” 3rded.John Wiley&Sons, Inc.を参照

し、用いることができる。

[0239] また、一般式（Ｉ）～（III）で表される化合物の一部は、市販品として入手することもできる。

[0240] 本発明における「Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異する」とは、Ｃｄｋａｌ１遺伝子のＤＮＡあるいはＲＮＡの１つもしくは複数のヌクレオチドが別の塩基に置換する、Ｃｄｋａｌ１遺伝子のＤＮＡあるいはＲＮＡに１つもしくは複数のヌクレオチドが挿入する、又はＣｄｋａｌ１遺伝子のＤＮＡあるいはＲＮＡの１つもしくは複数のヌクレオチドが欠失することを意味する。これらヌクレオチドの置換、挿入、あるいは欠失は、Ｃｄｋａｌ１遺伝子のＤＮＡあるいはＲＮＡの複数の箇所で起こってもよく、異なる変異が同時に起こってもよい。

[0241] 本発明の２型糖尿病の治療剤、特にＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病の治療剤や、治療キット、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットに、さらに、各種スルホニル尿素薬、各種フェニルアラニン誘導体、各種ビグアナイド系薬、各種α－グルコシダーゼ阻害薬、各種チアゾリン誘導体、各種ＧＬＰ－１受容体作動薬等の糖尿病治療薬の１種又は２種以上を組み合わせて併用することができる。本発明の２型糖尿病の治療剤や、治療キット、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットは、これら既存の糖尿病治療薬とは作用メカニズムが異なるため、２型糖尿病の治療剤との組合せを用いると、相加的な、場合によっては相乗的な効果が期待できる。

[0242] 本発明の２型糖尿病の治療剤、特にＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病の治療剤や、治療キットの各成分や、治療学的薬剤の組合せの各成分、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットの各成分の投与経路としては、舌下投与も含む経口投与、あるい

は、点鼻投与、吸入投与、点滴を含む静脈内投与、パップ剤等による経皮投与、座薬、又は経鼻胃管、経鼻腸管、胃漏チューブ若しくは腸漏チューブを用いる強制的経腸栄養法による投与等の非経口投与などを挙げることができる。なお、治療学的薬剤の組合せにおける２型糖尿病の治療剤の投与経路は、各薬剤において既に認められている投与経路を採用することが好ましい。

[0243] 本発明の２型糖尿病の治療剤、特にＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病の治療剤や、治療キットの各成分の剤形、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットの各成分の剤形としては、上記投与経路に応じて適宜決定することができるが、注射剤、点鼻剤、点滴剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、散在、液剤、シロップ等に溶解した水剤、パップ剤、座剤等を挙げることができる。本発明の２型糖尿病の治療剤治療剤や、治療キットの各成分、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットの各成分は医薬用途の他、錠剤やカプセル剤のサプリメントの形態とすることもできる。また特に、嚥下することが困難な高齢者等には、口中において速やかな崩壊性を示す崩壊錠の形態や、経鼻胃管投与に適した液剤の形態が好ましい。

[0244] 本発明の２型糖尿病の治療剤、特にＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病の治療剤や、治療キット、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットを調製するために、必要に応じて、薬理学的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等を添加することができ、具体的には、水、生理食塩水、動物性脂肪及び油、植物油、乳糖、デンプン、ゼラチン、結晶性セルロース、ガム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアルキレングリコール、ポリビニルアルコール、グリセリンを例示する

ことができる。

[0245] 本発明の２型糖尿病の治療剤、特にＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病の治療剤や、治療キット、あるいは、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化剤や、プロインスリンからインスリンへの変換の活性化キットは、ヒトの他、家畜・家禽類やペットなど獣医分野でも使用することができる。かかる治療剤等の投与の量・頻度・期間としては、対象がヒトの場合、２型糖尿病患者の年齢、体重、症状等により異なるが、一般式（Ｉ）～（III）で表される化合物又はそれらの医薬的に許容される塩の投与量としては、それぞれの化合物換算で、成人一人当たり、０．０１ｍｍｏｌ～２５ｍｍｏｌ／日、好ましくは０．０２５ｍｍｏｌ～７．５ｍｍｏｌ／日、より好ましくは０．０７５ｍｍｏｌ～５．５ｍｍｏｌ／日、さらに好ましくは０．２ｍｍｏｌ～２ｍｍｏｌ／日、中でも０．４５ｍｍｏｌ～１．３ｍｍｏｌ／日を挙げることができ、投与頻度としては、一日一回～複数回の投与又は点滴等による連続的投与を例示することができる。投与期間は、当該技術分野の薬理学者や臨床医が既知の方法により決定することもできるが、その際に血糖値や血中インスリン量を指標にすることもできる。

[0246] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

[0247] ［化合物の合成］

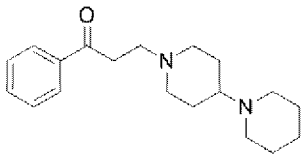
本願明細書に記載されている化合物は、公知の方法で調製することもでき、又市販品を用いることもできる。化合物（Ｉ－１）～（Ｉ－６１）、（II－１）、（II－２）、及び（III－１）は、ナミキ商事（東京、日本）から購入した。

以下に、新規化合物である化合物（IV－１）～（IV－４）の合成例を示す。

[0248] ［製造例１］

化合物（IV－１）の合成

[0249] [化21]



(IV－１)

[0250] ３－クロロ－１－フェニル－１－プロパノン（２５３ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）のアセトン（２０ｍＬ）に、無水炭酸カリウム（４１４ｍｇ，３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。その後、反応溶液に４－ピペリジノピペリジン（１．５ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（１０mL）を加え、４５～４７℃に加熱し、２０時間反応を行った。反応の完結を薄層クロマトグラフィーで確認した後に、減圧下で溶媒を留去し、残渣に水（２０ｍｌ）を加えた。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去し、目的化合物を７７％で淡黄色の固体として得た。

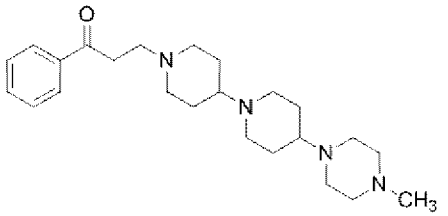
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．２４－２．３３（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．６１（ｍ，１０Ｈ），２．８２－２．９２（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．２６（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．９４－８．０３（ｍ，２Ｈ）

ＭＳ（ＴＯＦ　Ｍａｓｓ）：ｍ／ｚ　ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{19}H_{28}N_2O$（Ｍ＋１）３０１．２２；ｆｏｕｎｄ：３０１．２３．

[0251] ［製造例２］

化合物（IV－２）の合成

[0252] [化22]



(IV－２)

[0253] 製造例１における４－ピペリジノピペリジンに代えて、１－メチル－４－［１－（４－ピペリジル）－４－ピペリジル］ピペラジンを用い、化合物（IV－２）を収率７９％で白色個体として得た。

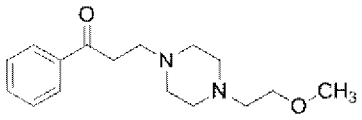
^{1}H NMR（３００MHz，CDCl$_3$）δ１．５９－１．６３（m，５H），１．７６－１．８６（m，４H），２．０３（t，J＝１２Hz，２H），２．２７（s，３H），２．４７－２．６２（m，１１H），２．８０（t，J＝１２Hz，３H），２．９０（t，１５Hz，３H），３．１９（t，J＝１３Hz，２H），７．４７（t，J＝８．０Hz，２H），７．５７（t，J＝７．２Hz，１H），７．９６（d，J＝７．３Hz，２H）

MS（TOF Mass）：m／z calcd for $C_{24}H_{38}N_4O$（M＋１）３９９．３１；found：３９９．３１．

[0254] ［製造例３］

化合物（IV－３）の合成

[0255] [化23]



(IV－３)

[0256] 製造例１における４－ピペリジノピペリジンに代えて、１－（２－メトキシエチル）ピペラジンを用い、化合物（IV－３）を収率８６％で黄色油状物として得た。

^{1}H NMR（３００MHz，CDCl$_3$）δ２．１２－２．１５（m，１０H），２．８１－２．８３（m，２H），３．３０（s，３H），３．４５－３．５０（m，２H），７．３１－７．４８（m，２H）

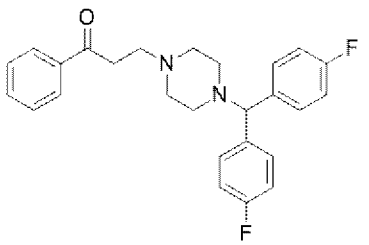
MS（TOF Mass）：m／z calcd for $C_{16}H_{24}N_2O_2$（M＋１）２７７．１９；found：２７７．１８．

[0257] ［製造例４］

化合物（IV－４）の合成

[0258]

[化24]



(IV－４)

[0259] 製造例１における４－ピペリジノピペリジンに代えて、１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］ピペラジンを用い、化合物（IV－４）を収率７３％で白色個体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．４１－２．５５（ｍ，１０Ｈ），２．８２－２．８８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．２２（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），６．９２－７．０１（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．９２－７．９８（ｍ，２Ｈ）

ＭＳ（ＴＯＦ Ｍａｓｓ）：ｍ／ｚ ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{26}H_{26}F_2N_2O$（Ｍ＋１）４２１．２０；ｆｏｕｎｄ：４２１．２３．

実施例 1

[0260] ［一次スクリーニング］

（１）プラスミドpACYCDuet-1-Pheの作製

作製したプラスミドpACYCDuet-1-Phe（配列番号１）のベクターマップを図１左に示す。ＮＮＮには、フェニルアラニンコドンであるＴＴＴを設計した。正常の読み枠に従って翻訳すると、ＴＴＴの直後に終止コドンであるＴＡＡが出現し、Firefly luciferaseが翻訳されない。一方、ＴＴＴにおいて誤翻訳が生じＴをひとつ読み飛ばすと、終止コドンを回避し、Firefly luciferaseが正しく翻訳されるようになる。すなわち、翻訳の正確性が高いほど、Firefly luciferaseの蛍光強度は下がることとなる。

一方、対照として、同プラスミドにRenilla luciferaseもクローニングした。

[0261] プラスミドpACYCDuet-1（Novagen社製）に、Firefly luciferaseの塩基配

列（配列番号２）、Renilla luciferaseの塩基配列（配列番号３）、及び誤翻訳を検出する配列（配列番号４）を導入し、pACYCDuet-1-Phe（配列番号１）を作製した。得られたpACYCDuet-1-Pheを大腸菌ＤＨ５α（タカラバイオ社製）に形質転換させ、大量培養を行った後に、Plasmid Maxi prep kit (Qiagen社製)を用いてプラスミドを抽出、精製した。

得られたpACYCDuet-1-Pheは、ABI Prism 310 genetic analysis (Applied Biosystems社製）を用いて塩基配列を確認した。

[0262] （２）Dual Luciferase Assay

pACYCDuet-1-Pheを導入した大腸菌を培地１００ｍＬを用いて、３７℃、一晩培養した。$ＯＤ_{550}$＝０．４～１に達していることを確認した後、培地を１ｍＬずつ分注し、低分子化合物を最終濃度１０μＭになるように添加した。１時間振とう培養した後、大腸菌を回収し、１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、１ｍＭ 塩化マグネシウム、０．１ｍｇ／ｍＬ lysozyme (和光純薬社製)に懸濁し溶解した。

Firefly luciferase及びRenilla luciferaseの活性は、Dual-Lucifierase Reporter Assay System (Promega社製）を用いて測定した。溶解した大腸菌液５μＬに対して、Firefly luciferase用測定液を５０μＬ加え測定した後、Renilla luciferase用測定液を５０μＬ加え測定した。対照として、ＤＭＳＯのみを添加した大腸菌溶解液を用意した。

下記式を用いて、Firefly luciferaseの発光強度をRenilla luciferaseに対して補正した。これら一連の実験手法を図解したのが図１である。

[0263] 相対発光強度＝Firefly luciferase/Renilla luciferase

相対翻訳精度＝相対発光強度（ＤＭＳＯのみ添加時）／相対発光強度（化合物添加時）

[0264] 一次スクリーニングにより、得られた化合物の翻訳精度に対する影響を検討した結果を図２に示した。グラフの下に示す表の上段は、上記式により補正した相対発光強度の値である。ここでは、数値が１より小さければ、翻訳精度が向上したことを意味する。下段の値は、一次スクリーニングに用いた

累計化合物数である。

[0265] 既存の糖尿病治療薬であるジャヌビア（Januvia）（MSD社製）、グリベンクラミド（Glibenclamide）（和光純薬社製）、アカルボース（Acarbose）（Sigma社製）、及びメトホルミン（Metformin）（和光純薬社製）を、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図３に示した。縦軸は、コントロールを１とした、相対翻訳精度を示している。コントロールと比較し、既存の糖尿病治療薬には、有意に翻訳精度を改善するものは存在しないことが示された。

[0266] エペリゾン（化合物Ｉ－１）を、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図４に示した。縦軸は、コントロールを１とした、相対翻訳精度を示している。コントロールと比較し、フルオキセチンは翻訳精度を約１．５倍向上させることが示された。

[0267] フルオキセチン（化合物II－1）を、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図５に示した。縦軸は、コントロールを１とした、相対翻訳精度を示している。コントロールと比較し、フルオキセチンは翻訳精度を約１．５倍向上させることが示された。

[0268] エルビテグラビア（化合物III－1）を、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図６に示した。縦軸は、コントロールを１とした、相対翻訳精度を示している。コントロールと比較し、エルビテグラビアは翻訳精度を約８倍向上させることが示された。

[0269] エペリゾン及びフルオキセチンに共通する骨格をもとに改変を行った低分子化合物である式Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－４、Ｉ－５、及びＩ－６で表される化合物を、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図７に示した。縦軸は、コントロールを１とした、相対翻訳精度を示している。コントロールと比較し、５つの低分子化合物のすべてが翻訳精度を１．５倍以上向上させることが示された。

実施例 2

[0270] ［二次スクリーニング］

（１）ランゲルハンス島の調整

文献（Gotoh M., et al. Transplantion, 1987, 43(5), p725-730）に従い、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウス（非特許文献１１参照）よりランゲルハンス島を単離した。マウスをエーテル麻酔下で開胸し、總胆管を剥離してコラゲナーゼ溶液（３２０Ｕ／ｍＬ、シグマ社製）をゆっくり注入し、膨らんだ膵臓を摘出した。コラゲナーゼを含んだ膵臓を３７℃のウォーターバスにて３０分間消化した後、ピペットで分散し、Ｆｉｃｏｌｌ溶液（Amersham Pharmacia社製）の濃度勾配を用いてランゲルハンス島を単離した。ランゲルハンス島を、９５％O_2および５％CO_2の混合ガスで飽和させたリンガー液（１１９ｍＭ 塩化ナトリウム、４．７４ｍＭ 塩化カリウム、１．１９ｍＭ リン酸二水素一ナトリウム、２５ｍＭ 炭酸水素ナトリウム、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、２．５４ｍＭ 塩化カルシウム、１．１９ｍＭ 塩化マグネシウム、０．２％ ＢＳＡ）中、３７℃に保ちながら３０分インキュベーションした。

[0271] （２）グルコース刺激によるインスリン分泌実験

一次スクリーニングにて陽性を示した低分子化合物をそれぞれＤＭＳＯに溶解し、終濃度１０ｍＭとなるように、グルコースを含むリンガー液に添加したリンガー液を準備した。対照として、ＤＭＳＯのみを添加したリンガー液を準備した。

単離したマウスランゲルハンス島をまず、低濃度（２．８ｍＭ）グルコースリンガー液で３０分培養した。その後リンガー液を、低分子化合物を含む低濃度グルコースリンガー液と交換した。３０分後リンガー液を回収し、続いて、低分子化合物を含む高濃度（１６．７ｍＭ）グルコースリンガー液を加えた。３０分後、リンガー液を回収した。リンガー液中に放出されたインスリン量は、インスリン検出キット（レビス インスリン－マウス（Ｓタイプ）、シバヤギ社製）を用いて、該キットのプロトコールにしたがって検出した。

[0272] スルホニル尿素薬に分類される２型糖尿病治療薬であるグリベンクラミド

と、一次スクリーニングにて陽性を示したエペリゾンとを、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図８に示した。縦軸は、高濃度グルコース刺激下におけるグリベンクラミドのインスリン分泌量を１とした、相対インスリン分泌量を示している。エペリゾンは、高濃度グルコース刺激下においてのみインスリンの分泌を促進していることが示された。また、高濃度グルコース刺激下において、グリベンクラミドよりもエペリゾンの方が、インスリン分泌をより促進させることが示された。

[0273] フルオキセチンに対し、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図９に示した。縦軸は、リンガー液中に分泌されたインスリンの濃度を示している。フルオキセチンは、低濃度グルコース刺激下において、有意にインスリン分泌を向上させることが示された。

実施例 3

[0274] ［三次スクリーニング］

膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウス、及び野生型マウスを一晩絶食させた後、１ｍｇ／ｋｇとなるようにエペリゾンを経腹注射した。対照として、膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウス、及び野生型マウスに生理食塩水を経腹注射した個体をそれぞれ用意した。３０分後、全てのマウスに対し、グルコースを１ｇ／ｋｇとなるように経腹注射した。グルコース投与直後から１５分置きに５μＬずつ採血を行い、Accu-Check AVIVA Nano (Roche社製）を用いてマウス血中の血糖値を測定した。検定は、repeated measure of two-way ANOVAにより行った。

[0275] エペリゾンに対し、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図１０に示した。縦軸は血中のグルコース濃度、横軸はグルコース投与後の経過時間を示している。エペリゾンを投与した膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスでは、生理食塩水投与群と比べ血糖値が有意に低下することが示された。

実施例 4

[0276] ［スクリーニングにて陽性を示した低分子化合物の長期投与による膵臓β細

胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスの対糖能改善］

膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスに対し、１日１回、１４日間に渡り、１ｍｇ／ｋｇとなるように、上記スクリーニングにて陽性を示した低分子化合物を経腹注射した。対照として、ＤＭＳＯを含む生理食塩水を注射したＣｄｋａｌ1欠損マウスを用意した。最後に低分子化合物を投与してから３６時間後に、全てのマウスに対し、グルコースを１ｇ／ｋｇとなるように経腹注射した。グルコース投与直後から１５分置きに５μＬずつ尾静脈から採血を行い、Accu-Check AVIVA Nano（Roche社製）を用いてマウス血中の血糖値を測定した。検定は、repeated measure of two-way ANOVAにより行った。

[0277] エペリゾンに対し、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図１１に示した。縦軸は血中のグルコース濃度、横軸はグルコース投与後の経過時間を示している。エペリゾンを投与した膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスでは、ＤＭＳＯを投与した群と比べ血糖値が有意に低下することが示された。

[0278] フルオキセチンに対し、上記スクリーニング法を用いてスクリーニングした結果を図１２に示した。縦軸は血中のグルコース濃度、横軸はグルコース投与後の経過時間を示している。フルオキセチンを投与した膵臓β細胞特異的Ｃｄｋａｌ１欠損マウスでは、ＤＭＳＯを投与した群と比べ血糖値が有意に低下することが示された。

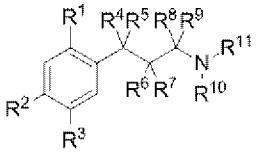
産業上の利用可能性

[0279] 本発明によると、膵臓β細胞のＣｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下している２型糖尿病患者に対し、新規治療薬を提供することが可能となる。これより、医学界、製薬業界において有用である。

請求の範囲

[請求項1] 以下の一般式一般式（Ｉ）；

[化1]



(I)

[式中、

Ｒ[1]は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ[2]は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～１０のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～１０のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～１０の脂環式基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、置換又は非置換の炭素数１～１０のアルコキシ基、置換又は非置換の炭素数１～１１のアシル基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、置換又は非置換の炭素数１～１０のスルホニル基、並びに置換又は非置換の炭素数１～１０のスルフィド基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ[3]は水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ[4]は水素、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、

及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリールオキシ基のいずれか一つから選ばれる基であるか、R^5及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^5は水素又はR^4及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

R^6は水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^7は、水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^8は、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の炭素数１～４の直鎖又は分枝のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しく

は非置換の炭素数６～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であるか、Ｒ[9]及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

Ｒ[9]は水素、又はＲ[8]及び結合した炭素と一緒にカルボニル基となってもよく、

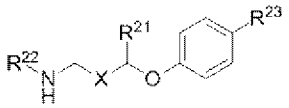
Ｒ[10]は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニルオキシカルボニル基、置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基、カルボキシル基、及びそのエステル誘導体又はアミド誘導体、並びにシアノ基、アミノ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

Ｒ[11]は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基であり、

また、Ｒ[10]とＲ[11]は、これらが結合した窒素原子と共に、置換若しくは非置換の含窒素複素環を構成していてもよい。］、

一般式（II）；

[化2]



(II)

［式中、

R^{21}は水素、置換又は非置換の炭素数６～１０のアリール基、及び置換又は非置換の炭素数６～１０の重水素化アリール基のいずれか一つから選ばれる基であり、

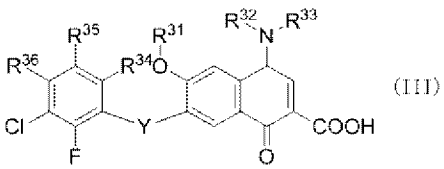
R^{22}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{23}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

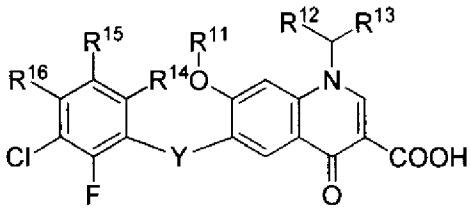
Ｘはメチレン又は重水素化メチレンである。］、

及び、一般式（III）；

[化3]



(III)



(III)

［式中、

R^{31}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４の重水素化アルキニル基、置換若しくは非置換の５～６員環の複素環基、置換若しくは非置換の炭素数６～１０の芳香族基、置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基、スルホン酸基、及びスルホニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{32}は水素、ヒドロキシメチル基、及び炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{33}は置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～６の重水素化アルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルケニル基、置換若しくは非置換の炭直鎖又は分枝の素数２～６の重水素化アルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６のアルキニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～６の重水素化アルキニル基、及び置換若しくは非置換の炭素数３～６の脂環式基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{34}は水素、ヒドロキシメチル基又は炭素上の水素が重水素に置換されたヒドロキシメチル基であり、

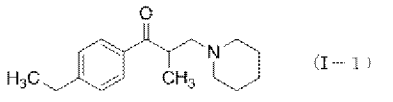
R^{35}は水素、水酸基、置換若しくは非置換の５～６員環の含窒素複素環基、及び置換若しくは非置換の炭素数２～１０の含窒素芳香族基のいずれか一つから選ばれる基であり、

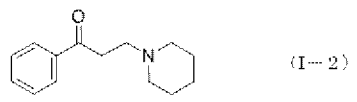
R^{36}は水素、水酸基、及びハロゲンのいずれか一つから選ばれる基であり、Ｙはメチレン、重水素化メチレン、及びヒドロキシメチレンのいずれか一つから選ばれる。]

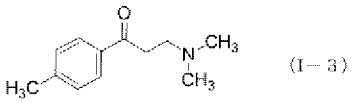
で表される化合物、並びに、それらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される１種又は２種以上の化合物を含む、２型糖尿病治療剤。

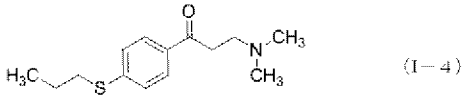
[請求項2] 化合物が、以下の式（Ｉ－１）～（Ｉ－６）、式（II－１）、式（II－２）及び式（III－１）で表される化合物、並びにそれらの医薬的に許容される塩であることを特徴とする請求項１記載の２型糖尿病治療剤。

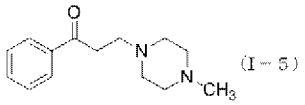
[化4]

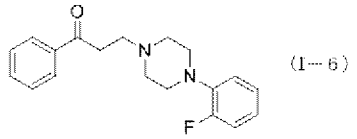


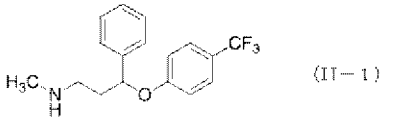


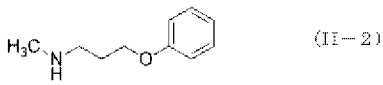


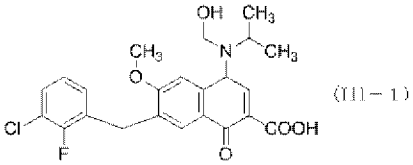












[請求項3] 医薬的に許容される塩が、塩酸、硝酸、硫酸、炭素数１～１０のスルホン酸、置換若しくは非置換の炭素数１～６のアルキルカルボン酸、及び置換若しくは非置換の炭素数４～８のジカルボン酸のいずれか一つから選ばれる酸との塩である請求項１又は２記載の２型糖尿病治

療剤。

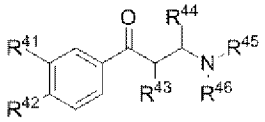
[請求項4] 医薬的に許容される塩が、塩酸、硝酸、メタンスルホン酸、酢酸、レブリン酸、乳酸、フルビプロフェン、ケトプロフェン、シュウ酸、フマル酸、及びマレイン酸のいずれか一つから選ばれる酸との塩である請求項３記載の２型糖尿病治療剤。

[請求項5] ２型糖尿病が、Ｃｄｋａｌ１遺伝子が変異することによりインスリン分泌能が低下した２型糖尿病である請求項１～４のいずれか記載の２型糖尿病治療剤。

[請求項6] プロインスリンからインスリンへの変換を活性化することを特徴とする請求項１～５のいずれか記載の２型糖尿病治療剤。

[請求項7] 以下の一般式(IV)で表されることを特徴とする化合物。

[化5]



(IV)

[式中、

R^{41}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{42}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{43}は水素、ハロゲン、水酸基、置換若しくは非置換の直鎖又は

分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルコキシ基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{44}は水素、カルボキシル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、及び置換若しくは非置換の炭素数６～１０のアリール基のいずれか一つから選ばれる基であり、

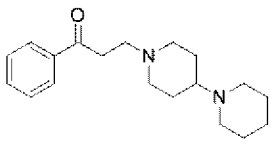
R^{45}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、及び置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

R^{46}は水素、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルケニル基、置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数２～４のアルキニル基、置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基、並びに置換若しくは非置換の直鎖又は分枝の炭素数１～４のアルキル基及び置換若しくは非置換の炭素数５～１０のアリール基からなるアリールアルキル基のいずれか一つから選ばれる基であり、

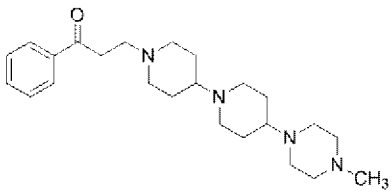
また、R^{45}とR^{46}は、これらが結合した窒素原子と共に、置換若しくは非置換の含窒素複素環を構成していてもよい。]

[請求項8] 一般式(IV)で表される化合物が、以下の式(IV－１)～(IV－４)であることを特徴とする請求項７に記載の化合物。

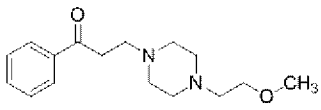
[化6]



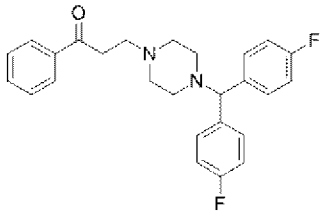
(IV－1)



(IV－2)

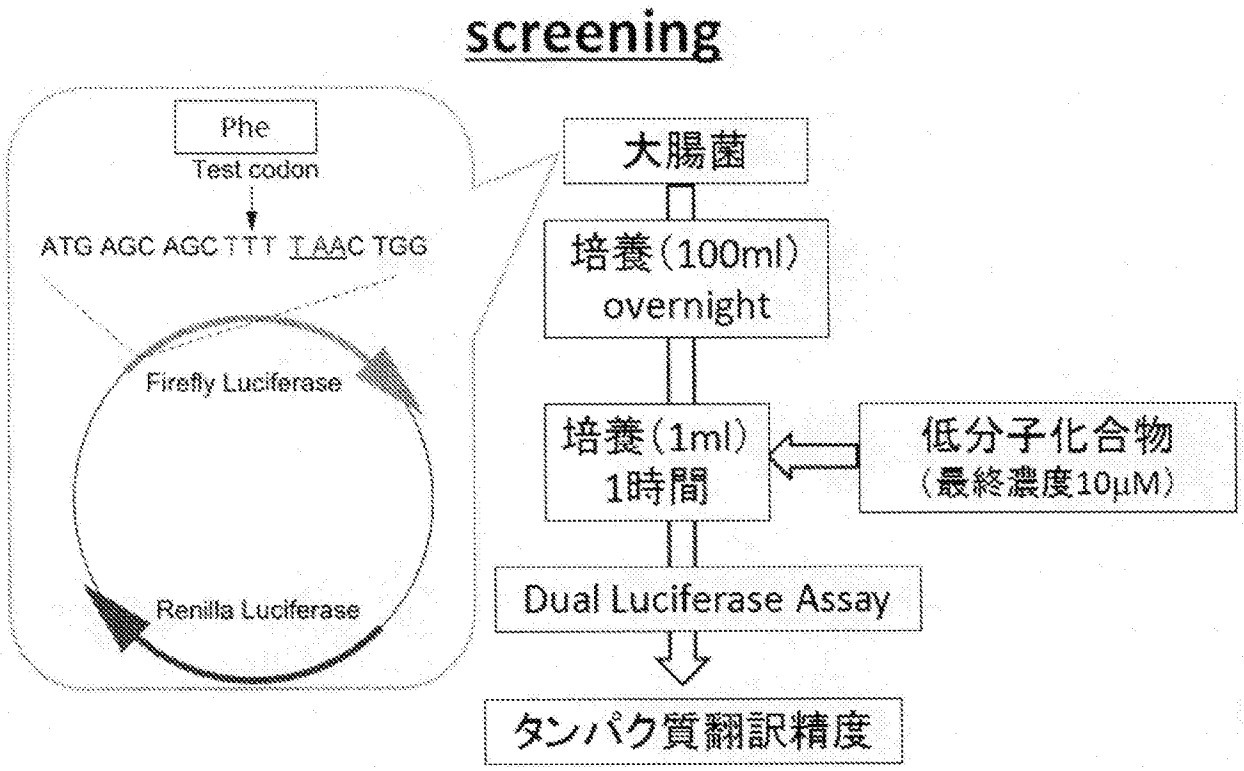


(IV－3)

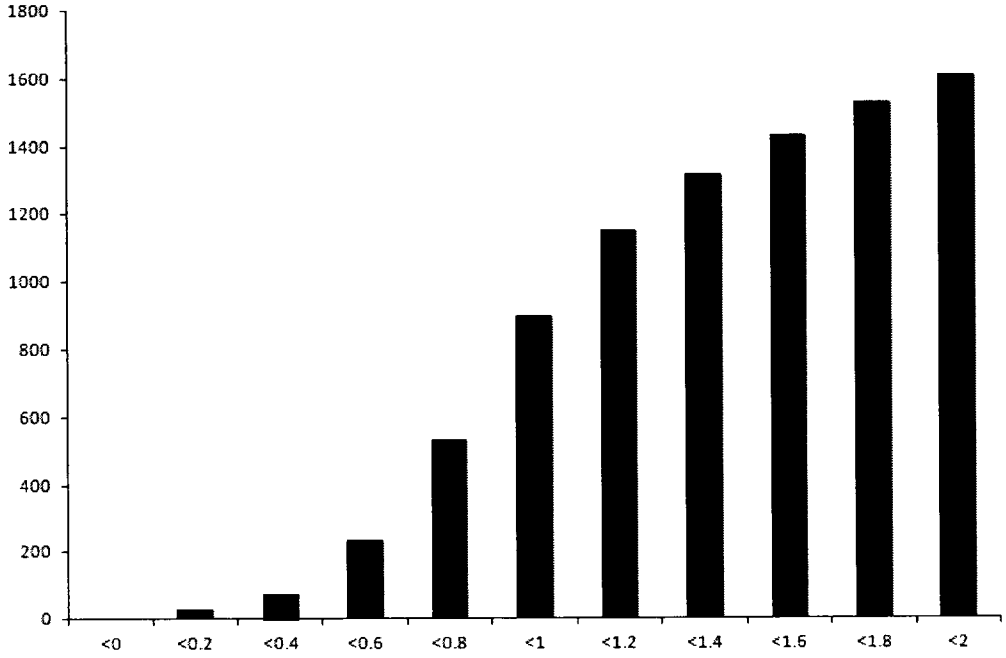


(IV－4)

[図1]

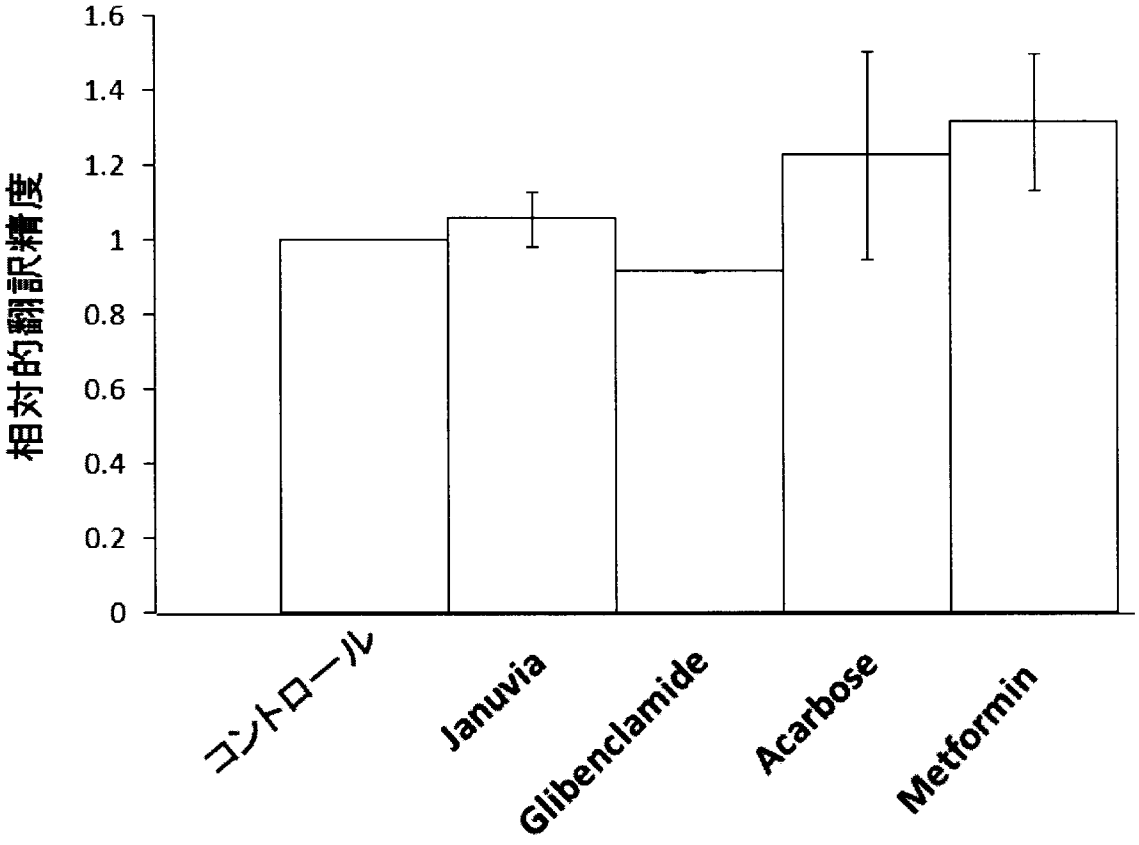


[図2]

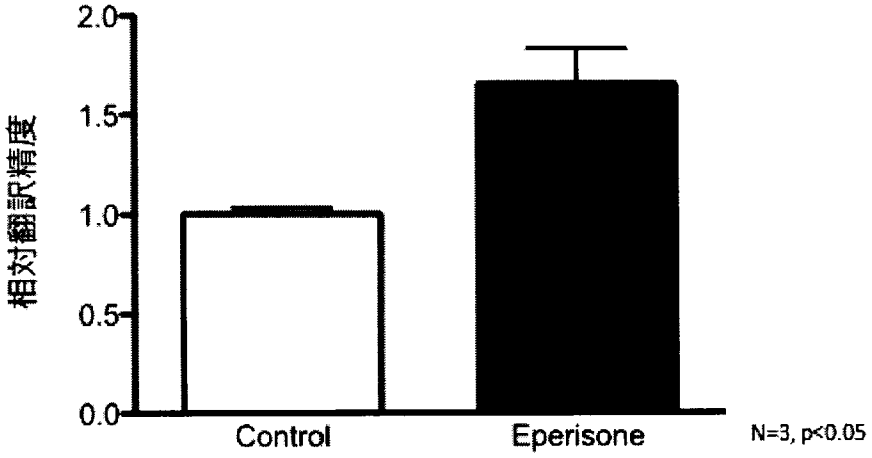


<0.2	<0.4	<0.6	<0.8	<1	<1.2	<1.4	<1.6	<1.8	<2
27	72	233	533	896	1154	1320	1434	1532	1612

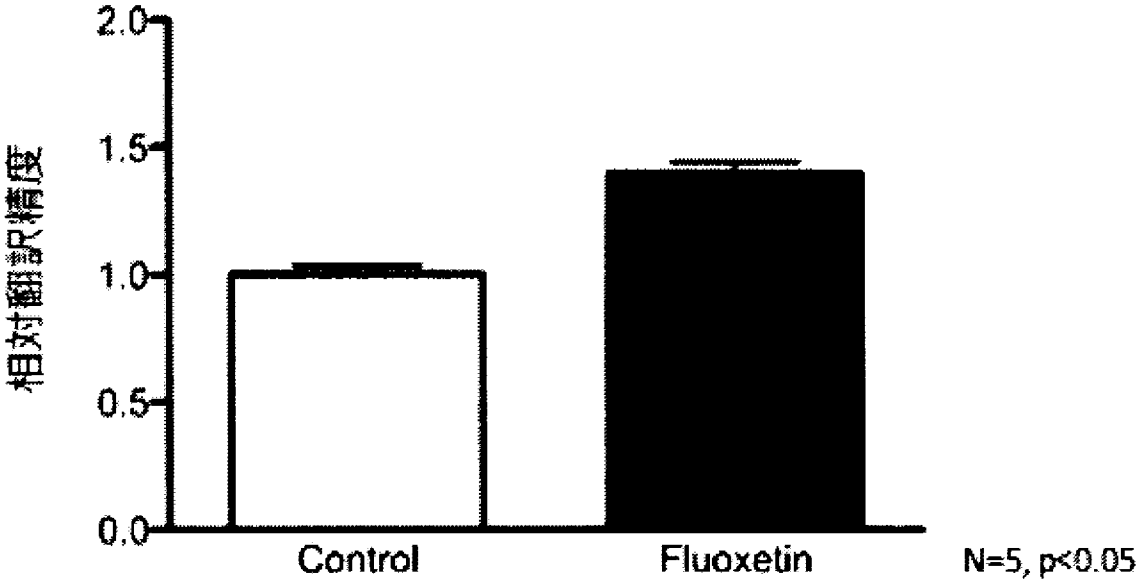
[図3]


相対的翻訳精度
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
コントロール
Januvia
Glibenclamide
Acarbose
Metformin

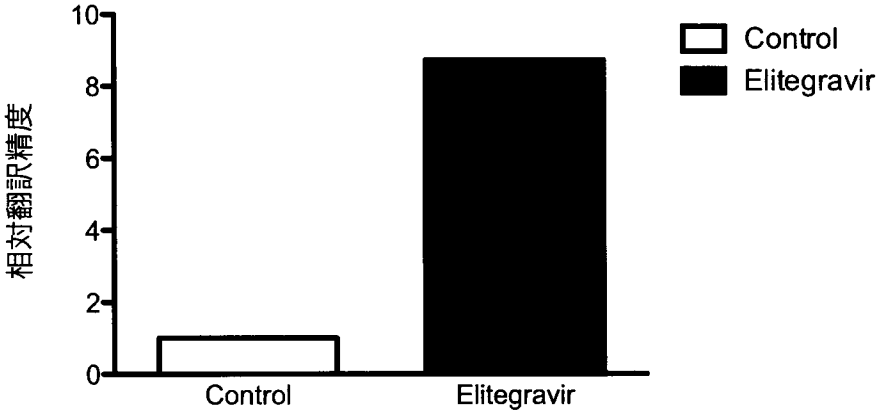
[図4]


相対翻訳精度
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Control
Eperisone
N=3, p<0.05

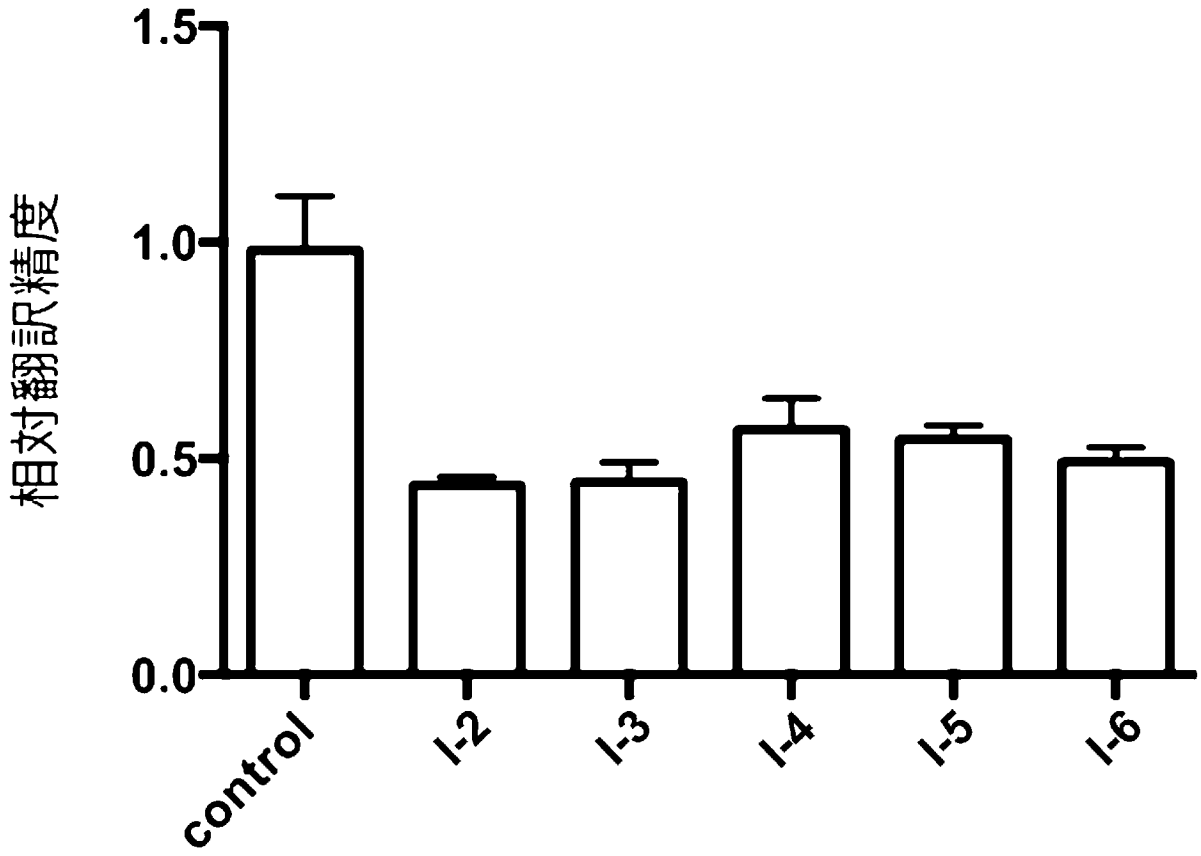
[図5]


相対翻訳精度
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Control
Fluoxetin
N=5, p<0.05

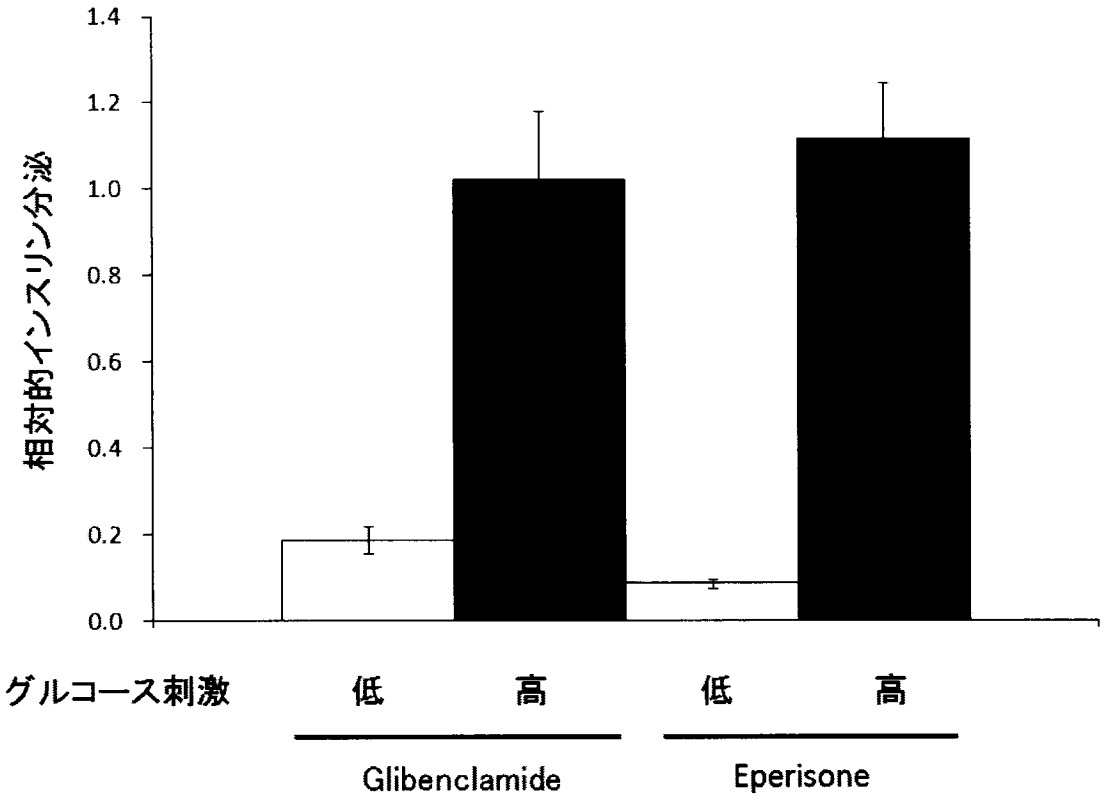
[図6]


相対翻訳精度
10
8
6
4
2
0
Control
Elitegravir
Control
Elitegravir

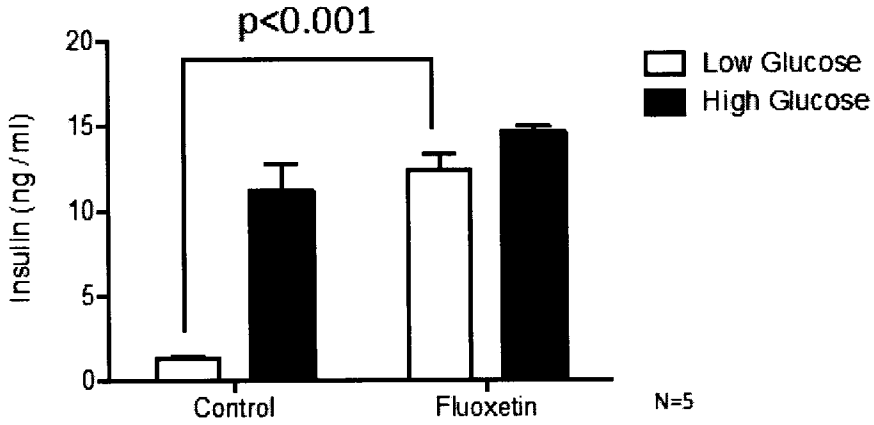
[図7]


相対翻訳精度
1.5
1.0
0.5
0.0
control
I-2
I-3
I-4
I-5
I-6

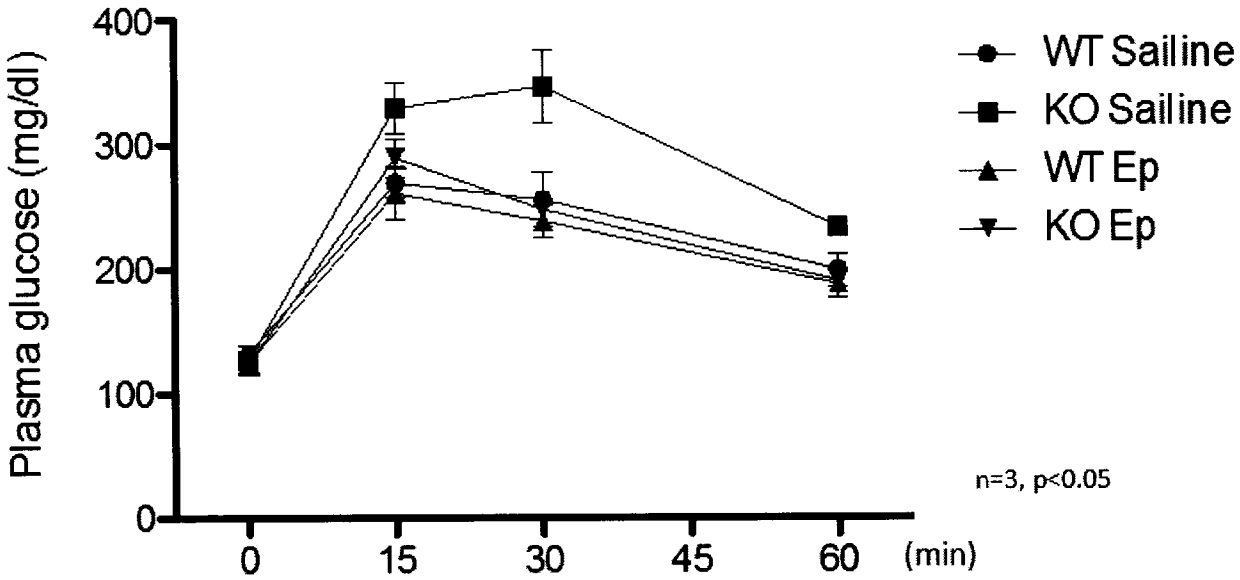
[図8]


相対的インスリン分泌
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
グルコース刺激
低
高
低
高
Glibenclamide
Eperisone

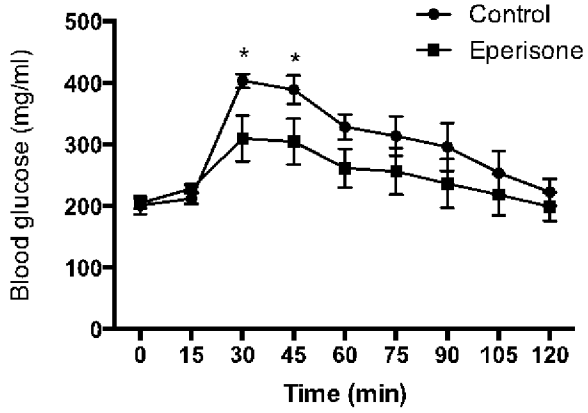
[図9]


p<0.001
Insulin (ng / ml)
20
15
10
5
0
Control
Fluoxetin
Low Glucose
High Glucose
N=5

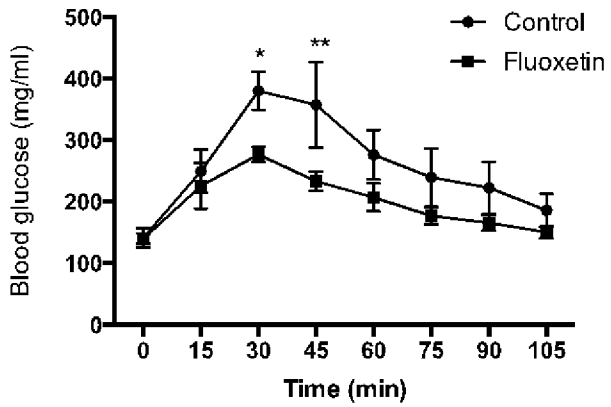
[図10]


Plasma glucose (mg/dl)
400
300
200
100
0
0
15
30
45
60
(min)
WT Sailine
KO Sailine
WT Ep
KO Ep
n=3, p<0.05

[図11]


Blood glucose (mg/ml)
500
400
300
200
100
0
0 15 30 45 60 75 90 105 120
Time (min)
Control
Eperisone
*
*

[図12]


Control
Fluoxetin
Blood glucose (mg/ml)
500
400
300
200
100
0
*
**
0
15
30
45
60
75
90
105
Time (min)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/001853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/138(2006.01)i, *A61K31/135*(2006.01)i, *A61K31/4453*(2006.01)i, *A61K31/47*(2006.01)i, *A61K31/495*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *C07D211/58*(2006.01)i, *C07D295/10*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/138, A61K31/135, A61K31/4453, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/496, A61P3/10, C07D211/58, C07D295/10, C12N15/09

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 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAHEUX,P. et al., Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss, International Journal of Obesity, 1997, Vol.21, No.2, p.97-102 Abstract	1-4
X	WO 2009/051119 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 23 April 2009 (23.04.2009), claims 1 to 30; page 18, no.93 to 95 & US 2010/0292259 A1 & EP 2210886 A1 & AU 2008312948 A & CA 2710182 A & CN 101896481 A & MX 2010004232 A & NZ 585284 A & KR 10-2010-0071068 A & IL 205057 D & TW 200922588 A & RU 2010119487 A	1,3-6

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 June, 2014 (06.06.14)	17 June, 2014 (17.06.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/001853

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-505088 A (Applied Research Systems ARS Holding N.V.), 08 March 2007 (08.03.2007), claims 1 to 10; page 6, lines 18 to 19; page 17, lines 37 to 38 & JP 4870562 B & US 2007/0043027 A1 & US 7705052 B2 & EP 1663193 A & WO 2005/025558 A1 & CA 2534312 A & NO 20061598 A & IL 174251 D & AU 2004271741 A & AT 551997 T & ES 2385219 T	1,3,4
X	JP 2010-529022 A (Veroscience, LLC), 26 August 2010 (26.08.2010), paragraphs [0080] to [0082] & US 2008/0293735 A1 & EP 2162003 A & WO 2008/150480 A1 & CA 2688035 A & KR 10-2010-0039292 A & IL 202269 D & MX 2009012919 A & CN 101754687 A & ZA 200908299 A & CO 6251212 A & RU 2009148809 A & CN 1678313 A & AU 2003252182 A	1,3,4
X	HSIN,L. et al., Design and Synthesis of 2- and 3-Substituted-3-phenylpropyl Analogs of 1-[2-[Bis(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine and 1-[2-(Diphenyl-methoxy)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine: Role of Amino, Fluoro, Hydroxyl, Methoxyl, Methyl, Methylene, and Oxo Substituents on Affinity for the Dopamine and Serotonin Transporters, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, Vol.51, No.9, p.2795-2806 compounds 11, 12(Chart2)	7
X	WO 2001/79188 A1 (CIPLA LTD.), 25 October 2001 (25.10.2001), claim 1; page 11, example 5, compound 4 & GB 9479 D & AU 4859301 A	7
X	JP 50-52078 A (Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 09 May 1975 (09.05.1975), page 2, upper left column, formula IV; page 2, lower left column, lines 12 to 13 (Family: none)	7
X	JP 48-36182 A (Kali-Chemie AG), 28 May 1973 (28.05.1973), claim 1; examples 1 to 4; table 3 & US 3869459 A & GB 1387735 A & DE 2145683 A & DE 2236679 A & DE 2145683 A1 & FR 2154493 A & CA 1008070 A	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/001853

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1097572 A (NORBERT BUSCH), 03 January 1968 (03.01.1968), claim 1; pages 5 to 9, tables ID to IE & US 3448192 A & GB 1144684 A & DE 1595984 A & FR 5390 M & BE 676842 A & CH 448100 A & NL 6602581 A & SE 327406 B & DK 121606 B & IL 25219 A & NL 143925 C	7
X	US 3041344 A (Paul A. J. Janssen), 26 June 1962 (26.06.1962), claim 1; example 10 & GB 940599 A & FR 1604106 A & BE 610830 A & CH 428733 A & NL 143812 B & NL 271658 A & BR 6134582 D & DK 104787 C	7
X	HERMANS,B. et al., 4-Substituted piperidines. II. Reaction of 1-benzyl-4-cyano-4-*t* - aminopiperidines with organometallic compounds, Journal of Medicinal Chemistry, 1965, Vol.8, No.6, p.851-855 Compound 59 (TABLE 5)	7
X	LEHMANN,J. et al., Lactones. XVIII. Synthesis of lactone-bridged 1,1-diarylpropanamines, Archiv der Pharmazie, 1988, Vol.321, No.8, p.443-445 Compound 5a-h (page 443, right column, page 444, left column)	7
X	WO 90/13539 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 November 1990 (15.11.1990), claim 1; example 61 & JP 2679872 B	7
X	JP 41-2553 B1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 18 February 1966 (18.02.1966), claim 1; examples 1 to 4 (Family: none)	7
A	WO 2011/058994 A1 (National University Corporation Kumamoto University), 19 May 2011 (19.05.2011), entire text & US 2012/0233714 A1	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/001853

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

C12N15/09(2006.01)n

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

Subject to be covered by this search:

Formulae (I) and (II) that are described as components of therapeutic agents for type 2 diabetes according to claims 1 to 6 include a large number of compounds. However, it is recognized that only small parts of these compounds such as the compounds described in paragraphs [0126], [0159] and [0177] are exclusively disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT. Therefore, these formulae are not supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

With respect to formulae (I) and (II) described in claims 1 to 6, therefore, the search was conducted within a reasonable range on the relationship among compounds mainly comprising the compounds described in paragraphs [0126], [0159] and [0177] of the description, type 2 diabetes and Cdkal1.

Clarity of claims, description and drawings:

In claim 1, two kinds of formulae including a formula of a naphthalene derivative and a formula of a quinoline derivative are described as general formula (III), which makes the invention according to the aforesaid claim unclear.

Since compounds of general formula (III) described in paragraphs [0234] to [0238] of the description and Elvitegravir employed in Examples are quinoline derivatives, it appears that the applicant intends to provide a formula of a quinoline derivative.

The substituent symbols (R^{11} to R^{16}) in formula (III) of a quinoline derivative described in claim 1 do not correspond to the symbols (R^{31} to R^{36}) that are defined thereafter.

Further, it is considered that formula (III-1) set forth in claim 2 is also an error in writing.

In addition, it is considered that formula (III) in [0017], formula (III-1) in [0020] and formula (III-1) in [0212] in the description are also errors in writing.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／００１８５３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/138(2006.01)i, A61K31/135(2006.01)i, A61K31/4453(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D211/58(2006.01)i, C07D295/10(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n

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.　A61K31/138, A61K31/135, A61K31/4453, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/496, A61P3/10, C07D211/58, C07D295/10, C12N15/09

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　１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１４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／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

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
X	MAHEUX,P. et al., Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss, International Journal of Obesity, 1997, Vol.21, No.2, p.97-102 Abstract	1-4

☑　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	国際調査報告の発送日
０６．０６．２０１４	１７．０６．２０１４

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）　４Ｕ　３４３６
鳥居　福代
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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
X	WO 2009/051119 A1 (第一三共株式会社) 2009.04.23, 請求項1～30、第18頁 No.93～95 & US 2010/0292259 A1 & EP 2210886 A1 & AU 2008312948 A & CA 2710182 A & CN 101896481 A & MX 2010004232 A & NZ 585284 A & KR 10-2010-0071068 A & IL 205057 D & TW 200922588 A & RU 2010119487 A	1,3-6
X	JP 2007-505088 A (アプライド　リサーチ　システムズ　エーアールエス　ホールディング ナームロゼ　フェンノートシャップ) 2007.03.08, 請求項1～10、第6頁第18～19行、第17頁第37～38行 & JP 4870562 B & US 2007/0043027 A1 & US 7705052 B2 & EP 1663193 A & WO 2005/025558 A1 & CA 2534312 A & NO 20061598 A & IL 174251 D & AU 2004271741 A & AT 551997 T & ES 2385219 T	1,3,4
X	JP 2010-529022 A (ヴェロサイエンス・エルエルシー) 2010.08.26, 【0080】～【0082】 & US 2008/0293735 A1 & EP 2162003 A & WO 2008/150480 A1 & CA 2688035 A & KR 10-2010-0039292 A & IL 202269 D & MX 2009012919 A & CN 101754687 A & ZA 200908299 A & CO 6251212 A & RU 2009148809 A & CN 1678313 A & AU 2003252182 A	1,3,4
X	HSIN,L. et al., Design and Synthesis of 2- and 3-Substituted-3-phenylpropyl Analogs of 1-[2-[Bis(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine and 1-[2-(Diphenylmethoxy)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine: Role of Amino, Fluoro, Hydroxyl, Methoxyl, Methyl, Methylene, and Oxo Substituents on Affinity for the Dopamine and Serotonin Transporters, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, Vol.51, No.9, p.2795-2806 Compound 11及び12 (Chart2)	7
X	WO 2001/79188 A1 (CIPLA LIMITED) 2001.10.25, Claim 1、第11頁Example 5のCompound 4 & GB 9479 D & AU 4859301 A	7
X	JP 50-52078 A (富士化学工業株式会社) 1975.05.09, 第2頁左上欄の式IV、第2頁左下欄第12～13行 (ファミリーなし)	7

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
X	JP 48-36182 A (カリ・ヒエミー・アクチエンゲゼルシヤフト) 1973.05.28, 請求項１、例 1～4 及び第 3 表 & US 3869459 A & GB 1387735 A & DE 2145683 A & DE 2236679 A & DE 2145683 A1 & FR 2154493 A & CA 1008070 A	7
X	GB 1097572 A (NORBERT BUSCH) 1968.01.03, Claim 1、第 5～9 頁 TABLE ID～IE & US 3448192 A & GB 1144684 A & DE 1595984 A & FR 5390 M & BE 676842 A & CH 448100 A & NL 6602581 A & SE 327406 B & DK 121606 B & IL 25219 A & NL 143925 C	7
X	US 3041344 A (Paul A. J. Janssen) 1962.06.26, Claim 1、Example 10 & GB 940599 A & FR 1604106 A & BE 610830 A & CH 428733 A & NL 143812 B & NL 271658 A & BR 6134582 D & DK 104787 C	7
X	HERMANS,B. et al., 4-Substituted piperidines. II. Reaction of 1-benzyl-4-cyano-4-*t* -aminopiperidines with organometallic compounds, Journal of Medicinal Chemistry, 1965, Vol.8, No.6, p.851-855 Compound 59 (TABLE 5)	7
X	LEHMANN,J. et al., Lactones. XVIII. Synthesis of lactone-bridged 1,1-diarylpropanamines, Archiv der Pharmazie, 1988, Vol.321, No.8, p.443-445 Compound 5a～h（第 443 頁右欄及び第 444 頁左欄）	7
X	WO 90/13539 A1 (明治製菓株式会社) 1990.11.15, 請求項 1、実施例 61 & JP 2679872 B	7
X	JP 41-2553 B1 (吉富製薬株式会社) 1966.02.18, 請求項 1、実施例 1～4 (ファミリーなし)	7
A	WO 2011/058994 A1 (国立大学法人　熊本大学) 2011.05.19, 全文 & US 2012/0233714 A1	1-8

＜調査の対象について＞

請求項１～６に係る２型糖尿病治療剤の成分として記載される式（I）及び式（II）は、非常に多くの化合物を包含するものであるが、PCT 第５条の意味において開示されているのは、明細書[0126]、[0159]、[0177]に記載されるような化合物のみであり、PCT 第６条の意味での裏付けを欠いている。

したがって、請求項１～６の式(I)及び(II)に関する本国際調査は、明細書[0126]、[0159]、[0177]に記載された化合物を中心とした化合物と２型糖尿病及び Cdka11 との関係について、合理的な範囲で行った。

＜請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性について＞

請求項１には一般式（III）としてナフタレン誘導体とキノリン誘導体の２種類の式が記載されており、同項に係る発明が不明確である。

明細書[0234]～[0238]に記載される一般式（III）や実施例において用いられているエルビテグラビアはキノリン誘導体であることから、キノリン誘導体の式が出願人の意図するものと考えられる。なお、請求項１に記載のキノリン誘導体の式（III）における置換基の記号（R^{11}～R^{16}）は、その下に記載される定義の記号（R^{31}～R^{36}）と対応していない。

そして、請求項２に記載される式（III-1）も誤記であると考えられる。

また、明細書[0017]の式（III）、[0020]の式（III-1）、[0212]の式（III-1）も誤記であると考えられる。