(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3716941号
(P3716941)
(45)発行日　平成17年11月16日(2005.11.16)　(24)登録日　平成17年9月9日(2005.9.9)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 31/37	A61K 31/37
A61K 31/47	A61K 31/47
A61P 3/10	A61P 3/10
// C07D 311/56	C07D 311/56

請求項の数 2　(全 12 頁)

(21)出願番号　特願平7-252261
(22)出願日　平成7年9月29日(1995.9.29)
(65)公開番号　特開平9-95446
(43)公開日　平成9年4月8日(1997.4.8)
審査請求日　平成14年9月24日(2002.9.24)

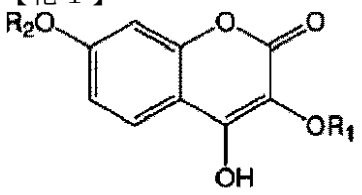
(73)特許権者　000002886
大日本インキ化学工業株式会社
東京都板橋区坂下３丁目３５番５８号
(74)代理人　100124970
弁理士　河野　通洋
(72)発明者　青木　康夫
千葉県四街道市和良比７７２
(72)発明者　高垣　秀次
千葉県佐倉市六崎８２６－１８
(72)発明者　阿部　真好
千葉県千葉市緑区小食土町１１８２－３１
あすみが丘２－３０－４

審査官　安藤　倫世

最終頁に続く

(54)【発明の名称】糖尿病治療剤

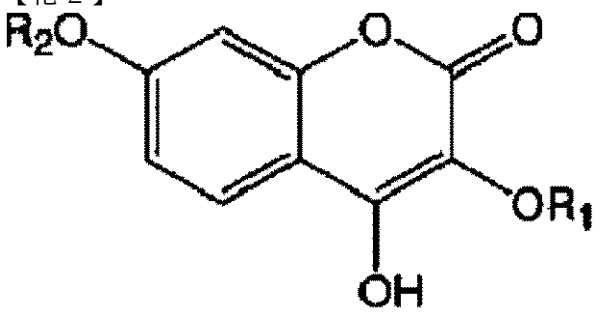
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

（式中、R_1 は炭素数１～１０のアルキル基を、R_2 は水素原子を示す）で表されるベンゾピラン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。
【請求項２】
３－ブテニルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－（２－ヘキセニルオキシ）－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－ヘキシルオキシ－４－ヒドロキシ－７－メトキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－ビニルオキシ－４－ヒドロキシ－７－ヘキシルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オンおよび３－ヘキシルオキシ－４－ヒドロキシ－７－ビニルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オンからなる群から選ばれるベンゾピラン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、ベンゾピラン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
従来から尿病治療剤としては、インシュリン、スルホニルウレア系化合物及びビグアナイド系化合物が知られている。しかしながら、インシュリンは経口投与が困難であり、スルホニルウレア系化合物は強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤かつ遷延性の低血糖を惹き起こすため問題となっており、またビグアナイド系化合物は重篤な乳酸アシドーシス及び低血糖を惹き起こすため現在ではほとんど用いられていない。従って、糖尿病患者に対しては、食事療法及び運動療法を中心に治療がなされているのが現状である。一方、本発明者らは本発明化合物を包含する、種々のベンゾピラン誘導体並びにその生理学的に許容される塩が優れた抗アレルギー作用を有することを既に見出している（ＷＯ９２／１３８５２）。しかしながら、本発明のベンゾピラン誘導体並びにキノリノン誘導体が優れた糖尿病治療作用を有することは、従来全く知られていなかった。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
本発明は経口投与可能で安全性に優れた糖尿病治療剤を提供することにある。
【０００４】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは、既存糖尿病治療薬の問題点を解決するため、多数の化合物を合成し、それらの抗糖尿病作用を検討した結果、一般式（I）で表されるベンゾピラン誘導体が、経口投与により優れた抗糖尿病作用を有するとともにその毒性が低いことを見出し、本発明を完成するに至った。
【０００５】
即ち、本発明は、
一般式（I）
【０００６】
【化２】



（I）

【０００７】
（式中、R_1 は炭素数１～１０のアルキル基を、R_2 は水素原子を示す）で表されるベンゾピラン誘導体又はその生理学的に許容される塩、および、３－ブテニルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－（２－ヘキセニルオキシ）－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－ヘキシルオキシ－４－ヒドロキシ－７－メトキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン、３－ビニルオキシ－４－ヒドロキシ－７－ヘキシルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オンおよび３－ヘキシルオキシ－４－ヒドロキシ－７－ビニルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オンからなる群から選ばれるベンゾピラン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分と

する糖尿病治療剤を提供する。

【０００８】

以下、本発明の抗糖尿病作用を有する化合物について説明する。本発明の糖尿病治療剤は上記一般式（I）で示される化合物を有効成分とする。

【０００９】

一般式（I）のR_1としては炭素数１～１０のアルキル基が挙げられる。R_1のアルキル基としては、直鎖状又は分岐状のどちらでもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓ－ブチル基、t－ブチル基、ｎ－ペンチル基、２－メチルペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数１～１０のアルキル基、更に好ましくは炭素数４～８のアルキル基、特に好ましくは炭素数６のアルキル基が挙げられる。また、R_2としては水素原子が挙げられる。

【００１０】

本発明の糖尿病治療剤の有効成分として特に好ましいものは、一般式（I）においてR_1が炭素数４～８のアルキル基及びR_2が水素原子である化合物等が挙げられる。

【００１１】

次に本発明の具体的な化合物例を列挙する。

【００１２】

【表１】

化合物Ｎｏ．	化　学　名
化合物１	３－プロポキシ－４，７－ジヒドロキシキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物２	３－ブトキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物３	３－ヘキシルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物４	３－オクチルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物５	３－デシルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物６	３－ビニルオキシ－４、７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物７	３－ブテニルオキシ－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物８	３－（２－ヘキセニルオキシ）－４，７－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン

【００１３】
【表２】

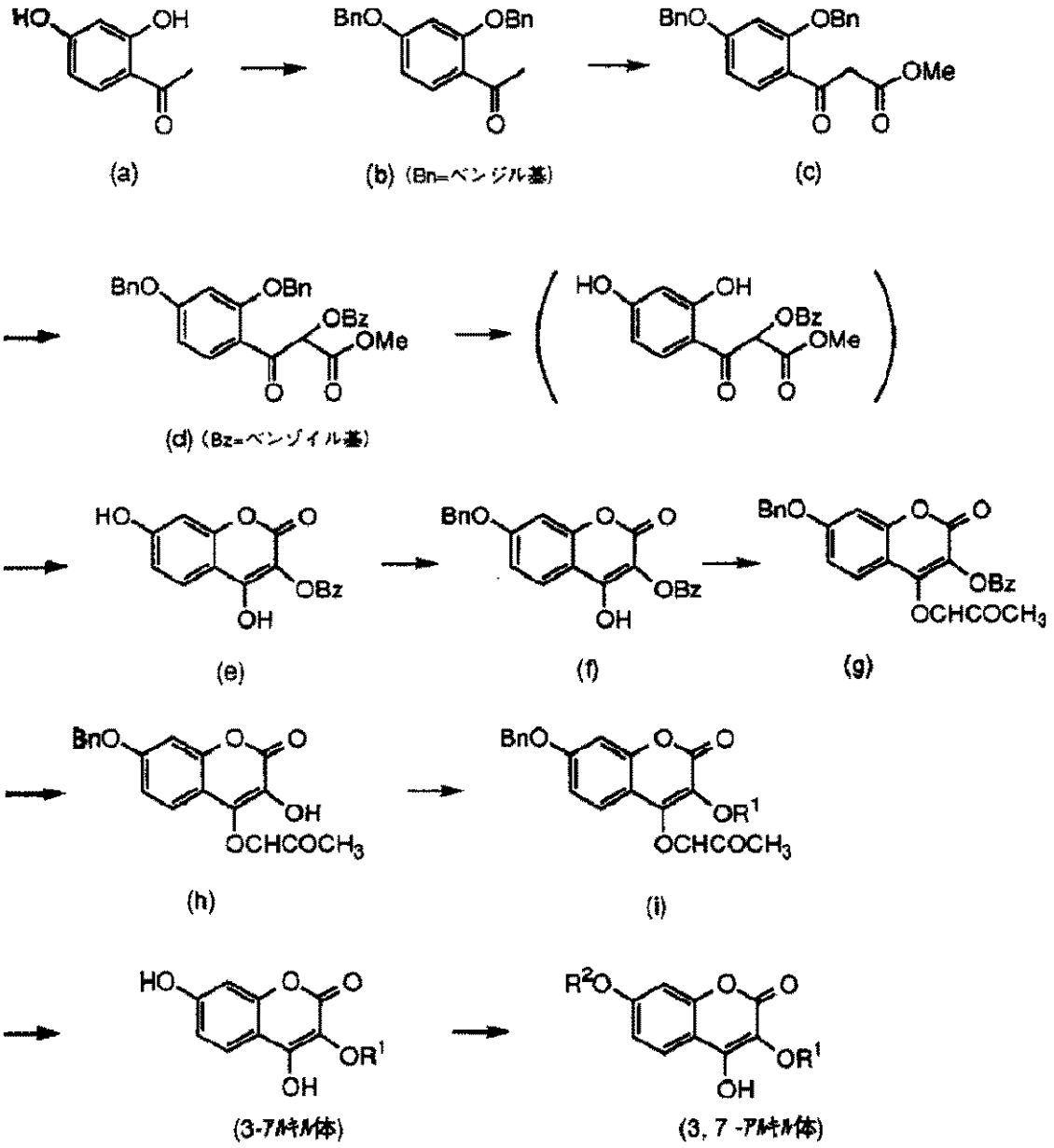
化合物Ｎｏ.	化学名
化合物9	3－（３－デセニルオキシ）－4，7－ジヒドロキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１０	3－ブトキシ－4－ヒドロキシ－７－メトキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１１	3－ヘキシルオキシ－4－ヒドロキシ－７－メトキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１２	3－ビニルオキシ－4－ヒドロキシ－７－イソプロポキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１３	3－ビニルオキシ－4－ヒドロキシ－７－ヘキシルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１４	3－ヘキシルオキシ－4－ヒドロキシ－７－ビニルオキシ－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１５	3－ブトキシ－4－ヒドロキシ－７－（１－プロペニルオキシ）－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１６	3－ビニルオキシ－4－ヒドロキシ－７－（２－ヘキセニルオキシ）－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン
化合物１７	3－（２－ブテニルオキシ）－4－ヒドロキシ－７－（２－ヘキセニルオキシ）－２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン

【００１４】

次に本発明におけるベンゾピラン誘導体の製造方法について述べる。第一に一般式（Ｉ）で示されるベンゾピラン誘導体は、本発明者らによる先願（ＷＯ９２／１３８５２）記載の方法と同様にして製造することが出来る。製造方法の概略は以下の通りである。尚、以下の記述において、特に断らない限りR_1、R_2は前述と同様である。

【００１５】

【化３】



【００１６】

まず、２，４－ジヒドロキシアセトフェノン（ａ）のヒドロキシル基をベンジル基で保護し（ｂ）とする。次に炭酸ジメチルにより増炭反応を行いケトエステル体（ｃ）とし、更に過酸化ベンゾイルと反応させ（ｄ）とする。ここでヒドロキシル基の保護基として用いているベンジル基を水素化分解により脱保護し、酸で処理する事によりベンゾイルオキシ体（ｅ）となる。このベンゾイルオキシ体（ｅ）の７位をベンジル基で保護して（ｆ）とし、次に４位にメトキシメチル基を導入して（ｇ）とする。化合物（ｇ）を脱ベンゾイル化した後、３位にアルキル基を導入して（Ｉ）とし、続いて４位及び７位を脱保護して目的とする３－アルキルベンゾピラン誘導体を製造することが出来る。３，７－ジアルキルベンゾピラン誘導体は３－アルキルベンゾピラン誘導体の７位をアルキル化する事により製造出来る。また、３位、７位にアルキル基を導入する代わりにアルケニル基を導入することで、Ｒ１及び／又はＲ２がアルケニル基である化合物を製造出来る。

【００１７】

また、本発明のベンゾピラン誘導体の生理学的に許容される塩も本発明の範囲に含まれる。ここでいう生理学的に許容される塩とは、例えば上記に示される化合物のアルカリ付加塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等の無毒の塩が挙げられ、公知の方法により製造出来る。

【００１８】

本発明化合物を有効成分とする糖尿病治療剤は、経口又は非経口投与（例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等）することが出来、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することが出来る。

【００１９】

かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の製剤形体に調製することが出来る。

【００２０】

これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することが出来る。

【００２１】

前記使用し得る無毒性の添加剤の具体例を列挙すると、以下のようである。まず、賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体（デキストリン、カルボキシメチルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、糖類（乳糖、白等、ブドウ糖等）、ケイ酸及びケイ酸塩類（天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

【００２２】

結合剤としては、でんぷん及びその誘導体（アルファー化デンプン、デキストリン等）、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、白糖等）、エタノール、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

【００２３】

崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体（カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等）、トラガント、ゼラチン、寒天等が挙げられる。

【００２４】

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類（軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等）、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール等が挙げられる。

【００２５】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、リン酸塩類（リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等）、アルコール類（クロロブタノール、ベンジルアルコール等）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

【００２６】

酸化防止剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、ロンガリット、エリソルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、ｄｌ－α－トコフェロール等が挙げられる。

【００２７】

等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸

、リン酸塩（リン酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

【００２８】

コーティング剤としては、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類（ポリ－２－ビニルピリジン、ポリ－２－ビニル－５－エチルピリジン等）、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体等が挙げられる。

【００２９】

矯味剤としては、糖類（ブドウ糖、白糖、乳糖等）、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸ナトリウム、石鹸類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリプレングリコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【００３０】

基剤としては、脂肪類（豚脂等）、植物油（オリーブ油、ゴマ油等）、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類（ステアリルアルコール、セタノール等）等が挙げられる。

【００３１】

分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体（メチルセルロース等）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。

【００３２】

最後に安定化剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸水素ナトリウム等）、窒素、二酸化炭素等が挙げられる。また、かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に０．０１～１００重量％の濃度で含有している事が望ましい。

【００３３】

本発明化合物を含有する糖尿病治療剤の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変える事が出来るが、一般に有効成分として、経口投与の場合、体重１ｋｇ当たり１日に０．０１～５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、０．０５～１０ｍｇ／ｋｇ、非経口投与の場合、体重１ｋｇ当たり１日に０．０１～１０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは０．０１～５ｍｇ／ｋｇ投与する事が好ましい。また、上記投与量は１日１回又は数回に分けて投与する事が出来る。これらは患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることが出来る。

【００３４】

本発明の糖尿病治療剤は、上記の一般式（I）で示される化合物を有効成分とする。このような化合物として、具体的には、上記表１～表２に記載した化合物を一例として挙げることができる。

【００３５】

本糖尿病治療剤の投与にあったっては、一般に、一般式（I）で示される化合物を適当な製剤形態に調整して、適当な投与方法で患者に投与する。投与方法、投与量、投与回数等は、患者の症状にあわせて医師が決定すればよい。

【００３６】

【実施例】

以下に実施例によって本発明化合物の糖尿病治療作用について具体的に説明するが、もとより本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【００３７】

（実施例１）マウス急性毒性試験

本実施例は、本発明化合物の安全性を確認するため行ったものである。以下に試験方法を説明する。

試験方法：マウス用胃ゾンデを用いて、表１～表２に記載の化合物１～17をマウス（ＩＣＲ系雄性 体重２０～２５ｇ、ｎ＝３）に１０００又は２０００ｍｇ／ｋｇ強制経口投与した。経口投与後、ケージ内にて７日間飼育し、死亡動物の有無及び一般状態を観察し、観察終了時のマウスの生存率より概略の５０％致死量（LD_{50}：ｍｇ／ｋｇ）を推定した。この結果、本発明化合物のLD_{50}は２０００ｍｇ／ｋｇ以上であり、極めて安全性が高い事が判明した。

【００３８】

（実施例２）ストレプトゾトシン糖尿病モデルによる薬効試験

本実施例は、本発明化合物の糖尿病治療作用を確認するために行った。ストレプトゾトシン糖尿病モデルは、従来より一般的に糖尿病治療薬の効力評価に用いられている病態動物モデルである（新薬開発のための動物利用集成，４１９－４２２頁，Ｒ＆Ｄプランニング，１９８５年）。以下に試験方法を説明する。

【００３９】

６週齢の雄性ＳＤ系ラット（１群６匹）の尾静脈にストレプトゾトシンを１回投与することにより糖尿病を惹起した。本発明化合物（化合物１～１７）は、０．５％メチルセルロース水溶液（ＭＣ）に懸濁し、１００ｍｇ／５ｍｌ／ｋｇをストレプトゾトシン（ＳＴＺ）投与の１時間前に経口投与し、その翌日より１日１回１３日間連続経口投与した。最終投与の翌日に５０％グルコース水溶液（１０ｍｌ／ｋｇ）を経口投与し、経時的に血糖値（ｍｇ／ｄｌ）を測定（ｏ－トルイジン・ホウ酸）した。

【００４０】

尚、正常対照群としてＳＴＺを投与せずに０．５％ＭＣを投与した群、病態対照群としてＳＴＺを投与して０．５％ＭＣを投与した群及び陽性対照群としてＳＴＺを投与してニコチン酸アミド（５０ｍｇ／ｋｇ）を投与した群を設けた。ニコチン酸アミドはＳＴＺ糖尿病モデルに対して有効であることが報告されている（新薬開発のための動物利用集成，４１９－４２２頁，Ｒ＆Ｄプランニング，１９８５年）。

【００４１】

糖尿病は糖代謝能力が低下し高血糖を呈する疾患である。本実施例においてはグルコース投与１時間後に血糖値のピークを認めるが、病態対照群では最高血糖値が３７０ｍｇ／ｄｌであり、正常対照群では最高血糖値は１７３ｍｇ／ｄｌであった。病態対照群の最高血糖値は正常対照群のそれと比較して約２倍を示し、病態対照群では糖代謝能力の低下が認められた。

【００４２】

本発明化合物の活性は、式１により病態対照群の血糖値に対する抑制率（％）を算出し表３に示した。

【００４３】

【数１】

（式１）

抑制率（％）＝〔１－（本発明化合物又は陽性対照群の最高血糖値－正常対照群の最高血糖値）／（病態対照群の最高血糖値－正常対照群の最高血糖値）〕Ｘ１００

【００４４】

【表３】

化合物Ｎｏ.	抑制率（％）
化合物１	５７．１
化合物２	６２．２
化合物３	６５．１
化合物４	６０．７
化合物５	５２．３
化合物６	３０．３
化合物７	４５．０
化合物８	５３．９
化合物９	４０．３
化合物１０	３３．３
化合物１１	４８．２
化合物１２	３７．７
化合物１３	４５．３
化合物１４	５１．９
化合物１５	３６．２
化合物１６	４１．３
化合物１７	３５．３
ﾆｺﾁﾝ酸ｱﾐﾄﾞ	４２．８

【００４５】

表３に示すように、特に本発明の化合物１～５，７，８，１１，１３及び１４は病態対照群に比較して、優れた血糖値の低下が認められ、糖代謝能力が改善されていた。本実施例により本発明化合物は糖尿病に対して有用であることが明らかである。

【００４６】

（実施例３）　（１０％顆粒）

化合物７	３００ｍｇ
乳糖	２０００ｍｇ
でんぷん	６７０ｍｇ
ゼラチン	３０ｍｇ
	３０００ｍｇ

乳鉢内で、化合物７を等量のでんぷんと混合粉砕した。これに乳糖、でんぷんの残分を加え混合した。別にゼラチン３０ｍｇに精製水１ｍｌを加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール１ｍｌを加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造粒した後、乾燥して整粒した。

【００４７】

（実施例４）　（５ｍｇ錠）

化合物４	５ｍｇ
乳糖	６２ｍｇ
でんぷん	３０ｍｇ
タルク	２ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１ｍｇ
	１００ｍｇ

乳鉢内で上記配合の２０倍量の化合物を用いて５ｍｇ錠剤の製造をした。すなわち、１００ｍｇの化合物４の結晶を粉砕し、それに乳糖及びでんぷんを加え混合する。１０％でんぷんのりを上記の配合体に加え練合し、造粒する。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠した。

【００４８】

（実施例５）　（２５ｍｇ錠）

化合物３	２５ｍｇ
乳糖	１２２ｍｇ
カルボキシメチルスターチ	５０ｍｇ
タルク	２ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１ｍｇ
	２００ｍｇ／錠

乳鉢内で上記化合物の各々１０倍量を用いて２５ｍｇ錠剤を製造した。すなわち、乳鉢内で２５０ｍｇの化合物３の結晶を粉砕し、それに乳糖を加えながら充分混合する。カルボキシメチルスターチに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し、造粒する。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により打錠した。

【００４９】

（実施例６）　（１０ｍｇカプセル剤）

化合物４	３００ｍｇ
乳糖	２０００ｍｇ
でんぷん	６７０ｍｇ
ゼラチン	３０ｍｇ
	３０００ｍｇ

実施例４と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒１００ｍｇづつをカプセルに充填した。

【００５０】

（実施例７）（５ｍｇ注射剤）

化合物３	５ｍｇ
生理食塩水	全量が１ｍｌとなるように加えた
	１ｍｌ

化合物３のナトリウム塩５０ｍｇに生理食塩水を添加、溶解して全量を１０ｍｌとした。この溶液を１ｍｌづつ無菌的にアンプルに充填した。

【００５１】

【発明の効果】

優れた糖代謝能改善作用を有する、経口投与可能で安全性に優れた糖尿病治療剤を提供できる。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第９２／１３８５２（WO，Ａ１）
特開平３－４８６７４（ＪＰ，Ａ）
AHLUWALIA, V. K., Partial methylation of 4-hydroxyl in 4,7-dihydroxy-3,5-dimethoxy-, 4,7-dihydroxy-3-methoxy- and 4,5-, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, １９７６年, Vol.14B, No.11, 858-860
KLOPMAN, Gilles, An artificial intelligence approach to the study of the structural moieties relevant to drug-recepto, Molecular Pharmacology, １９８８年, Vol.34, No.6, 852-862
OKUDA, Jun, Inhibition of aldose reductases from rat and bovine lenses by flavonoids, Biochemical Pharmacology, １９８２年, Vol.31, No.23, 3807-3822

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}, ＤＢ名)
A61K 31/37
A61K 31/47
A61P 3/10
C07D311/56
CA(STN)
CAOLD(STN)