世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 307/32, A61K 31/34	A1	(11) 国際公開番号	WO 94/04520
		(43) 国際公開日	1994年3月3日 (03.03.1994)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01135
(22) 国際出願日 1993年8月11日(11. 08. 93)

(30) 優先権データ
特願平4/214124 1992年8月11日(11. 08. 92) JP
特願平5/18904 1993年2月5日(05. 02. 93) JP

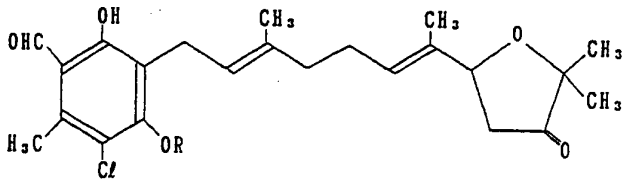
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
株式会社 イムノジャパン(IMMUNO JAPAN INC.)〔JP/JP〕
〒167 東京都杉並区荻窪4丁目80番1 Tokyo, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
細川知良(HOSOKAWA, Tomoyoshi)〔JP/JP〕
〒222 神奈川県横浜市港北区菊名6丁目10番18号 Kanagawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozo et al.)
〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区
湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), BE(欧州特許), CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), PT(欧州特許), SE(欧州特許), US.

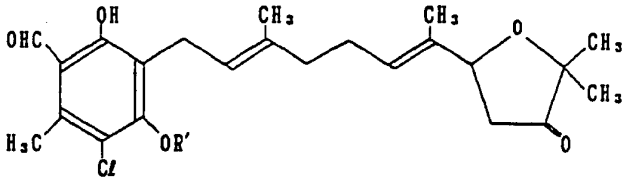
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アスコフラノン及びアスコフラノン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤



(I)



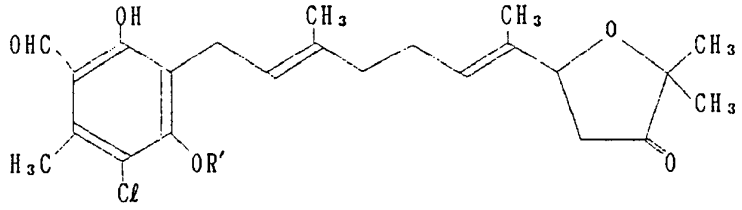
(II)

(57) Abstract

An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R^1 represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxycarbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxycarbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, arteriosclerosis and so forth.

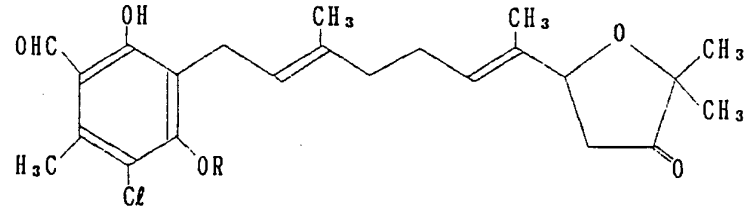
(57) 要約

一般式（Ⅱ）



（Ⅱ）

（式中、R′は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示されるアスコフラノン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤、並びに一般式（Ⅰ）



（Ⅰ）

（式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）を有効成分として含有する血糖低下剤又はグリケイション阻害剤。

上記式（Ⅰ）又は（Ⅱ）で示される化合物は、優れた血糖低下、血中脂質低下作用及びグリケイション阻害作用を示すので、糖尿病、動脈硬化症等の予防薬、治療薬として極めて有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

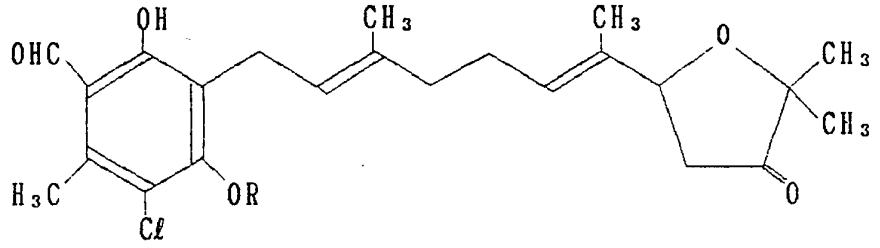
AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明　　細　　書

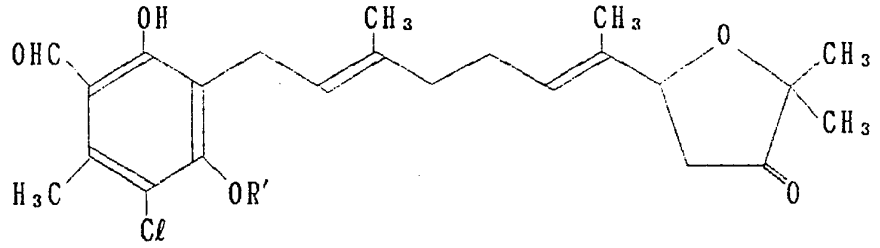
アスコフラノン及びアスコフラノン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤

技術分野

本発明は下記の一般式（Ⅰ）で示されるアスコフラノン及びその誘導体を有効成分とする血糖低下剤及びグリケイション阻害剤、並びに下記の一般式（Ⅱ）で示されるアスコフラノン誘導体及びこれらを有効成分とする血中脂質低下剤に関する。



（Ⅰ）



（Ⅱ）

（式中、Ｒは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、１個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、１個もしくは２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味し、Ｒ′は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、１個の低

級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する。）

背景技術

上記一般式（Ⅰ）で示される化合物のうち、Rが水素原子の化合物は本発明者等により発明されたアスコフラノンとして知られている化合物である。アスコフラノンは、糸状菌アスコキイタ・ビシエ（Ascochyta visiae）によって産生されるイソプレノイド系抗生物質であり、その具体的製法は特公昭56－25310号公報に記載されている。アスコフラノンの生物活性としては、これまでに血清脂質低下作用（「ジャーナル・オブ・アンチビオティックス」26巻，681頁，1973年及び「ジャパン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー」25巻，35頁，1975年参照）が知られている。

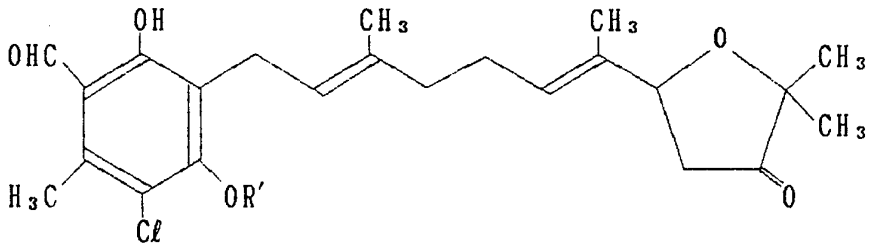
また、アスコフラノン製造時に上記糸状菌から生産されるアスコクロリンおよび、その誘導体の血糖低下作用についてはすでに知られている（特公平3－6138号公報参照）。

発明の開示

本発明者は、アスコフラノンの薬剤としての新たな有用性を探るために鋭意研究を重ねた結果、アスコフラノンが優れた血糖低下作用を有することを見い出した。のみならず、上記一般式（Ⅱ）で示される新規なアスコフラノン誘導体もアスコフラノンと同様に優れた血糖低下作用を有することを発見した。更に、糖尿病性合併症の原因の一つとしてグリケイションを受け

た糖化蛋白の組織並びにリポ蛋白での増加が注目されているが、上記一般式（Ｉ）で示される化合物が強力なグリケイション阻害作用を示すことを発見した。また、アスコフラノンを含む上記一般式（Ｉ）で示される化合物がアスコクロリンおよびその誘導体と比較して低毒性であることを見い出した。更に、一般式（Ⅱ）で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血中脂質低下作用を有することも見い出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものである。

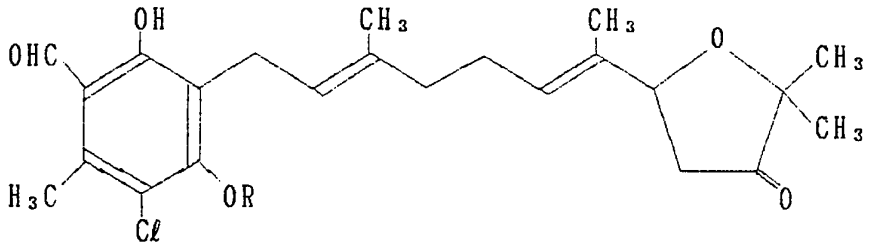
本発明は一般式（Ⅱ）



（Ⅱ）

（式中Ｒ′は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、１個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、１個もしくは２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示されるアスコフラノン誘導体及び該誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤に関する。

更に、本発明は一般式（Ｉ）



（Ⅰ）

（式中、Ｒは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、１個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、１個もしくは２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示される化合物を有効成分として含有する血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤に関する。

上記の本発明化合物の置換基において、低級アルキルおよび低級アルコキシとは、それぞれ、炭素数１～６のアルキルおよび炭素数１～６のアルコキシを意味する。

ピリジルカルボニル基において、ピリジン環上におけるカルボニルの置換位置は２位（すなわち、ピコリノイル）、３位（すなわち、ニコチノイル）、４位（すなわち、イソニコチノイル）のいずれであっても良い。

ベンゾイル基のベンゼン環上におけるアルキル基もしくは低級アルコキシ基の位置は、オルト位、メタ位、パラ位のいずれであっても良い。

本発明においてトルエンスルホニル基とは、オルトトルエンスルホニル基、メタトルエンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基のうちのいずれかを意味する。

本発明において、一般式（Ⅱ）で示される化合物は新規化合物であり、これらの化合物はアスコフラノンを原料として、例えば酸ハロゲン化物、酸無水物、場合によってはシアネート、イソシアネート等の酸の反応性誘導体を縮合剤（ピリジン類、トリエチルアミンのような3級アミン、ジメチルアニリン、アルカリ塩基等）の存在下あるいは縮合剤を無添加で反応させることによって製造される。

一般式（Ⅱ）で示される本発明化合物のうち、代表的なものとして以下の化合物を挙げることができる。

4－O－アセチルアスコフラノン（実施例－5の化合物）

4－O－プロピオニルアスコフラノン

4－O－ブチリルアスコフラノン

4－O－イソニコチノイルアスコフラノン（実施例－1の化合物）

4－O－ニコチノイルアスコフラノン

4－O－ピコリノイルアスコフラノン（実施例－5の化合物）

4－O－メチルカルバモイルアスコフラノン

4－O－エチルカルバモイルアスコフラノン

4－O－ジメチルカルバモイルアスコフラノン

4－O－ジエチルカルバモイルアスコフラノン（実施例－2の化合物）

4－O－メトキシカルボニルメチルアスコフラノン（実施例－4の化合物）

4－O－メトキシカルボニルエチルアスコフラノン

4－O－メトキシカルボニルプロピルアスコフラノン

4－Ｏ－エトキシカルボニルメチルアスコフラノン

4－Ｏ－エトキシカルボニルエチルアスコフラノン

4－Ｏ－エトキシカルボニルプロピルアスコフラノン（実施例－３の化合物）

4－Ｏ－パラメチルベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－パラメトキシベンゾイルアスコフラノン（実施例－５の化合物）

4－Ｏ－パラエチルベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－パラエトキシベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－オルトメチルベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－オルトメトキシベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－オルトエチルベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－オルトエトキシベンゾイルアスコフラノン

4－Ｏ－パラトルエンスルホニルアスコフラノン（実施例－５の化合物）

4－Ｏ－オルトトルエンスルホニルアスコフラノン

4－Ｏ－メタトルエンスルホニルアスコフラノン

なお、アスコフラノンは、一般式（Ｉ）で示される化合物において、Ｒが水素原子の化合物である。

本発明の化合物を薬剤として用いる場合は単独で用いてもよいが、通常は懸濁剤、賦形剤又はその他の補助剤と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することが望ましい。賦形剤または補助剤としては乳糖、蔗糖、種々の澱粉、ぶどう糖、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油、

レシチン等を用いて製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を実施例に基づいて詳細に説明するが、これは本発明を何等限定するものではない。

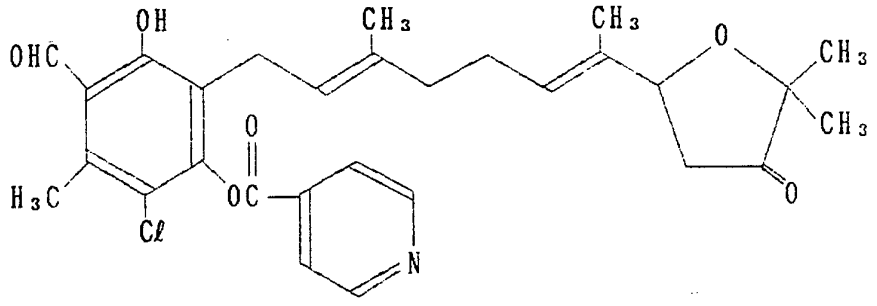
実施例

実施例－1

アスコフラノン1.68g（3.99ミリモル）を乾燥ピリジン50mlに溶かし攪拌しつつイソニコチン酸クロライド塩酸塩1.1g（6.18ミリモル）を加え、80－90℃で24時間加熱攪拌ののち、反応溶液を減圧濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮し、残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて、分離精製した。下記の式で示される目的物が油状物として1.8g得られた。

プロトン核磁気共鳴＜400MHz, $CDCl_3$, 内部標準TMS＞

δ：1.21(3H,s)、1.28(3H,s)、1.54(3H,s)、1.62(3H,s)、1.93(2H,m)、2.17(2H,m)、2.40(2H,m)、2.69(3H,s)、3.50(2H,m)、4.52(1H,dd,J=6.2, 9.9Hz)、5.09(1H,t J=7.0Hz)、5.48(1H,t J=7.0Hz)、8.04(2H,dd,J=1.5, 4.4Hz)、8.91(2H,dd,J=1.5,4.4Hz)、10.34(1H,s)、12.61(1H,s)

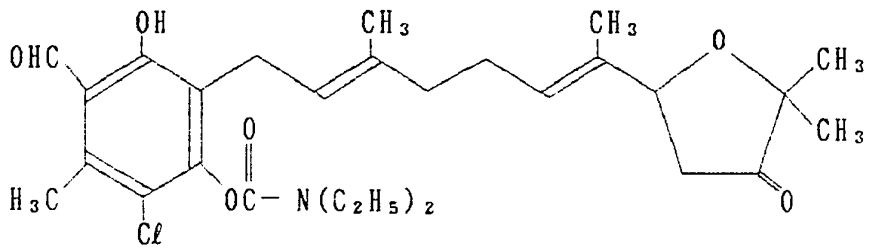


実施例－２

アスコフラノン2.５２ｇ（5.９９ミリモル）を乾燥ピリジン５０mℓに溶かし、これにＮ，Ｎ－ジエチルカルバモイルクロライド1.５ｇ（１０.８４ミリモル）を加えて８０－９０℃で２４時間加熱攪拌した。酢酸エチルにて残渣を溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮した。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離し、油状の目的物をエタノールに溶解し、室温に放置すると下記の式で示される目的物の結晶1.０ｇが析出した。エタノールから再結晶した標品は融点６９－７０℃を示した。

プロトン核磁気共鳴＜４００MHz，$CDCl_3$，内部標準TMS＞

δ：1.21(3H,t J=7.0Hz)、1.21(3H,s)、1.28(3H,s)、1.31(3H,t J=7.0Hz)、1.63(3H,s)、1.74(3H,s)、2.02(2H,m)、2.13(2H,m)、2.40(2H,br m)、2.64(3H,s)、3.24(1H,br s)、3.40(3H,q,J=7.0Hz)、3.50(2H,m)、4.51(1H,dd,J=6.6, 9.5)、5.15(1H,dd,J=5.5, 7.0)、5.51(1H,t,J=7.0)、10.28(1H,s)、12.53(1H,s)



実施例－３

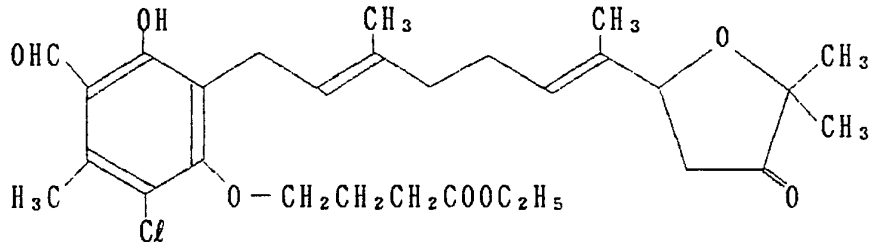
アスコフラノン2.５２ｇ（5.９９ミリモル）をジメチルホルムアミド５０mℓに溶かす。これに６０％水素化ナトリウム0.２

gを少しづつ加える。得られたナトリウム塩の溶液に4－ブロム酪酸エチルエステル1.8g（9.3ミリモル）を加え、90－100℃に3時間加熱する。つぎに60%水素化ナトリウム0.1g及び4－ブロム酪酸メチルエステル0.5gを追加し、さらに10時間加熱する。反応溶液を減圧濃縮乾固し、残留物を1%塩酸40mℓ及びクロロホルム40mℓで分液する。

クロロホルム液を減圧濃縮乾固する。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、下記の式で示される目的物が油状物として1.2g得られた。

プロトン核磁気共鳴＜400MHz, $CDCl_3$, 内部標準TMS＞

δ：1.03(3H,br s)、1.76(3H,br s)、2.03(2H,m)、2.17(4H,m)、2.34(1H,dd,J=9.9Hz,18.3Hz)、2.41(1H,dd,J=6.2Hz, 18.3Hz)、2.62(2H,m)、2.62(3H,s)、3.35(2H,d,J=6.6Hz)、3.97(2H,t J=6.0Hz)、4.16(2H,q J=7.0Hz)、4.51(1H,dd J=6.2Hz, 9.9Hz)、5.17(1H,dd J=6.6Hz,J=5.5Hz)、5.50(1H,t J=6.6Hz)、10.24(1H,s)、12.51(1H,s)



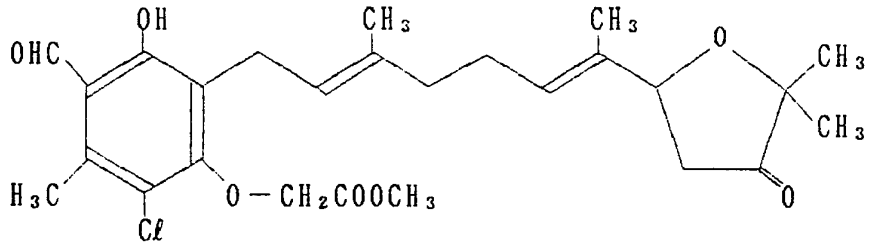
実施例－4

アスコフラノン2.52g（5.99ミリモル）をジメチルホルムアミド30mℓに溶かす。これに60%水素化ナトリウム0.2gを少しずつ加える。得られたナトリウム塩の溶液にブロム酢

酸メチルエステル1.5ｇ（9.8ミリモル）を加える。室温に一夜放置した後さらに６０％水素化ナトリウム0.０２ｇおよびブロム酢酸メチルエステル0.１５ｇを加える。一夜放置した後、減圧濃縮する。残った油状物に１％塩酸１００㎖およびクロロホルム１００㎖を加えて分液ロートにて攪拌し、クロロホルム層を分取し濃縮乾固する。残った油状物にメタノールを加えて一夜放置すると目的物の結晶1.9ｇが析出した。メタノールから再結晶した標品は融点７７℃を示した。

プロトン核磁気共鳴＜４００MHz, $CDCl_3$，内部標準TMS ＞

δ：1.21(3H,s)、1.27(3H,s)、1.63(3H,s)、1.76(3H,s)、2.03(2H,m)、2.14(2H,m)、2.35(1H, dd J=10.3Hz, 18.3Hz) 、2.43(1H, dd J=6.2Hz, 18.3Hz)、2.64(3H,s)、3.45(2H,d J=7.0Hz)、3.84(3H,s)、4.52(1H,dd J=6.2Hz, J=10.3Hz) 、4.58(2H,s)、5.16(1H, dd J=5.5Hz, J=7.0Hz) 、5.50(1H,t J=7.0Hz)、10.26(1H,s) 、12.52(1H,s)



実施例－５

上記各実施例と同様にして、アスコフラノン及びそれぞれ対応する酸クロライド又はスルホニルクロライドから次の化合物を製造した。

(a) ４－Ｏ－パラメトキシベンゾイルアスコフラノン（黄褐色

油状物）

(b) 4－O－アセスルアスコフラノン（黄褐色油状物）

(c) 4－O－ピコリノイルアスコフラノン（黄褐色油状物）

(d) 4－O－パラトルエンスルホニルアスコフラノン（褐色油状物）

本発明のアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害作用ならびに血糖低下作用を検討するためにin vivo, in vitro実験を行った。グリケイション阻害作用は牛血清アルブミンとグルコースを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加し、長期間培養して、生成したフルクトースーリジンの酸加水分解産物フロシン量を測定するとともに、リボース、アルギニン、リジンを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加して培養し、生成したグリケイション後期段階化合物のひとつであるペントシジン量を測定することによってアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害効果を検討した。血糖低下作用は遺伝性糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスとストレプトゾトシン糖尿病マウスにアスコフラノンならびにその誘導体を経口投与して血糖値を測定することによって血糖低下効果を検討した。

実施例－６

２５㎎／㎖の牛血清アルブミンと４００mMのグルコースを含む反応液に0.1，0.4，1.6㎎／㎖のアスコフラノンを添加し、３７℃で１４日間培養した。生成したフロシンを高速液体クロマトグラフィー（２８０nm，0.7mM リン酸）で測定し、その面積で表示した。その結果を表１に示した。

表　1

		フロシン	阻害率(%)
アスコフラノン	0 mg／mℓ	373437±20444	
	0.1	351979±10845	5.8 %MS
	0.4	318517±17772	14.7 % *
	1.6	276718±15091	25.9 **
平均±標準誤差		* p＜0.05	**p＜0.01

表1に示すようにアスコフラノン0.4，1.6 mg／mℓ添加により、フロシンの生成を有意に阻害した。

実施例－7

２５mg／mℓの牛血清アルブミンと４００mMのグルコースを含む反応液に、各１mg／mℓのアスコフラノンとその誘導体を添加し、３７℃、１２日間培養した。生成したフロシンを高速液体クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。

結果は表２に示した。

表　2

	フロシン	阻害率(%)
無　添　加	237926±6192	
4-0-イソニコチノイルアスコフラノン	258355±16901	0
4-0-エトキシカルボニルプロピルアスコフラノン	198542±4238	16.6% *
4-0-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン	196292±2784	17.5% *
4-0-ジエチルカルバモイルアスコフラノン	198644±9458	20.7% **
4-0-ジメチルカルバモイルアスコフラノン	185431±10611	22.6% **
アスコフラノン	178829±13411	24.8% **

平均±標準誤差　　* $p < 0.05$　　** $p < 0.01$

結果は表2に示すようにアスコフラノンとその誘導体は何れもフロシンの生成を有意に阻害した。

実施例－8

各10mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に20，100，500，1000μg／mlのアスコフラノンを添加し、37℃、4，8日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィー（励起335、蛍光385、7mMリン酸）で測定し、その面積で表示した。結果は表3に示した。

表　3

		ペントシジン（阻害率%）	
		4日間	8日間
アスコフラノン	0μg／ml	310249±6061	507788±18683
	20	58405±2401	91195±7067
		(81.2% **)	(82.0% **)
	100	0	22942±1894
		(100% **)	(95.5% **)
	500	0	0
		(100% **)	(100% **)
	1000	0	0
		(100% **)	(100% **)

平均±標準誤差　　**p＜0.01

結果は表3に示すように、アスコフラノン1000，500 μg／mlの添加では１００％、100，20 μg／mlの添加でもペントシジンの生成を有意に阻害した。

実施例－９

各１０mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に、各１mg／mlのアスコフラノンとその誘導体を添加し、３７℃、８日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。結果を表４に示した。

表　4

	ペントシジン	（阻害率 %）
無　添　加	608457±24314	
4-0-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン	0	（100% **）
アスコフラノン	0	（100% **）
4-0-ジメチルカルバモイルアスコフラノン	703972±3317	（0% ns）
4-0-ジエチルカルバモイルアスコフラノン	883578±10048	（0% ns）
4-0-エトキシカルボニルプロピルアスコフラノン	58801±5650	(90.3% **）
4-0-イソニコチノイルアスコフラノン	0	（100% **）

平均±標準誤差　　* p＜0.01

結果は表4に示すようにアスコフラノン、4－O－メトキシカルボニルメチルアスコフラノン、4－O－エトキシカルボニルプロピルアスコフラノン、4－O－イソニコチノイルアスコフラノンはペントシジンの生成を９０％以上、阻害した。

実施例－１０

８週齢の雄性遺伝性糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスにアスコフラノン又は、その誘導体０．３％を含む飼料（日本クレア、ＣＥ－２）を１週間与え、７日目に屠殺して血糖ならびに血中中性脂肪を測定した。結果を表５に示した。

表　5

化合物	血糖　mg／dℓ	中性脂肪　mg／dℓ
対照群	594.1±12.5	331.9±15.8
アスコフラノン	458.4±39.5 (-22.8% ＊)	271.6±12.8 (-18.2% ＊)
4-0-イソニコチノイルアスコフラノン	504.7±48.8 (-15.0% ＊)	285.4±19.5 (-14.0% ＊)
4-0-ジエチルカルバモイルアスコフラノン	463.7±40.4 (-21.9% ＊)	202.6±23.0 (-39.0% ＊＊)
4-0-パラメトキシベンゾイルアスコフラノン	470.4±33.8 (-20.8% ＊)	218.3±12.8 (-34.2% ＊＊)
4-0-パラトルエンスルホニルアスコフラノン	488.4±30.7 (-17.8% ＊)	293.1±20.3 (-11.7% ＊)

平均±標準誤差　＊ｐ＜0.05　＊＊ｐ＜0.01

結果は表5に示すように実験に用いたすべての化合物が血糖ならびに血中中性脂肪低下作用を示した。

実施例－11

160mg／kgのストレプトゾトシンを腹腔内投与したddYマウスに各8mg／kgのアスコフラノンとその誘導体を7日間、経口投与し、血糖値を測定した。

表　6

	体重（ｇ）	血糖（mg／dℓ）
対照群	30.1±0.5	430.9±47.5
アスコフラノン	30.1±0.7	348.4±30.8 -19.1% *
4-0-ジメチルカルバモイル アスコフラノン	31.0±0.9	357.0±42.5 -17.2% *
4-0-ジエチルカルバモイル アスコフラノン	29.8±0.9	303.8±26.2 -29.5% **
4-0-イソニコチノイル アスコフラノン	30.9±0.5	323.8±30.2 -23.2% *
4-0-エトキシカルボニル プロピルアスコフラノン	31.1±0.6	305.6±20.9 -29.1% **

平均±標準誤差　　* ｐ＜0.05　　**ｐ＜0.01

結果は表６に示すように、アスコフラノンとその誘導体はいずれもストレプトゾトシン投与マウスの血糖値を有意に低下した。

実施例－１２

８週齢の雄性遺伝性糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスとその正常同腹仔にアスコフラノン0.3％を含む飼料（日本クレア、ＣＥ－２）を１週間与え、７日目に屠殺して血糖ならびに血中中性脂肪を測定した。結果を表７に示した。

表　7

	体重 g	血糖 mg／dl	中性脂肪 mg／dl
db／dbマウス			
対照群	46±1	523±24	288±18
アスコフラノン	48±1	405±48	239±11
	ns	−23% *	−17% *
正常同腹仔			
対照群	25±1	167±15	216± 8
アスコフラノン	23±1	163±15	167±18
	ns	ns	−23% *

平均±標準誤差　　* p＜0.05

表7に示すようにdb／dbマウスにアスコフラノンを餌に混合して与えることによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

実施例－13

8週齢の雄性遺伝性糖尿病db／dbマウスに2%アラビアゴムに懸濁したアスコフラノン391，156，63mg／kgを7日間、経口投与した。結果を表8に示した。

表　8

アスコフラノンの投与量	血糖 mg／dl	中性脂肪 mg／dl
0（対照群）	615±16	332±16
391mg／kg	405±31	203±23
	−34% **	−39% **
156mg／kg	433±41	218±18
	−32% *	−34% **
63mg／kg	530±12	272±13
	−15% *	−22% *

平均±標準誤差　　*p＜0.05　　**p＜0.01

表8に示すようにアスコフラノンの懸濁液を7日間経口投与することによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

実施例－14

ddYマウスにアスコフラノン又はその誘導体をそれぞれ8mg／kg、7日間経口投与した。結果は表9に示した。

表 9

化合物	血糖 (mg／dl)	中性脂肪 (mg／dl)	コレステロール (mg／dl)
対照群	244.1±9.6	190.7±16.9	190.5±7.8
アスコフラノン	253.7±12.5 ns	189.1±11.7 ns	202.0±7.8 ns
4-0-ジエチルカルバモイルアスコフラノン	236.4±21.9 ns	157.3±23.2 -17.5% *	163.0±10.6 ns
4-0-ジメチルカルバモイルスコフラノン	288.3±18.0 ns	231.0±24.8 ns	173.1±7.2 ns
4-0-イソニコチノイルアスコフラノン	283.3±11.7 ns	164.3±14.0 ns	166.7±8.1 ns
4-0-メトキシカルボニルメチルアスコフラノン	250.6±14.1 ns	140.3±8.3 -26.4% *	164.0±6.6 -14.0% *

平均±標準誤差 * $p < 0.05$

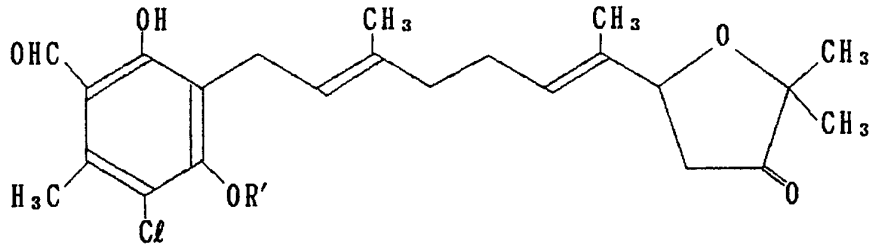
結果は表9に示すように4－O－メトキシカルボニルメチルアスコフラノン投与群では中性脂肪が26.4％、コレステロールが14.0％、4－O－ジエチルカルバモイルアスコフラノン投与群では中性脂肪が17.5％、それぞれ対照群に比べて有意に低値を示した。

産業上の利用可能性

アスコフラノン及び式（Ⅱ）で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血糖低下、血中脂質低下作用並びにグリケイション阻害作用を示すので、糖尿病、動脈硬化症等の予防、治療薬として極めて有用である。

請 求 の 範 囲

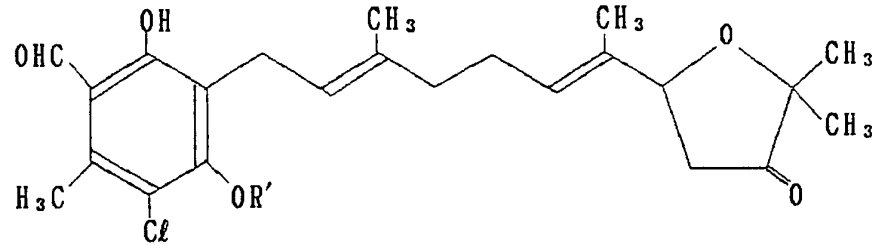
1．一般式（Ⅱ）



（Ⅱ）

（式中、R′は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示されるアスコフラノン誘導体。

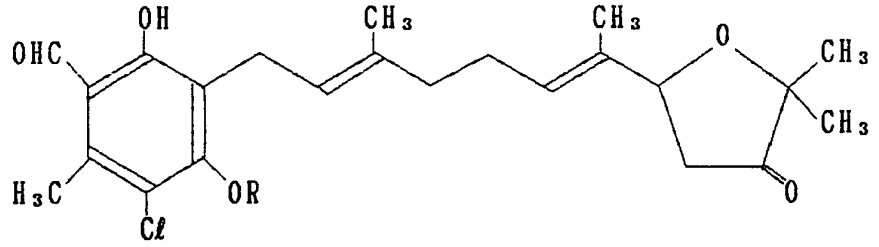
2．一般式（Ⅱ）



（Ⅱ）

（式中、R′は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示されるアスコフラノン誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤。

3．一般式（Ｉ）



（Ｉ）

（式中、Ｒは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、１個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、１個もしくは２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する）で示される化合物を有効成分として含有する血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 C07D307/32, A61K31/34

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)

Int. Cl^5 C07D307/32, A61K31/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 51-36450 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), March 27, 1976 (27. 03. 76), Claim; line 12, upper left column to line 1, upper right column, page 2, line 20, upper right column, page 2 to line 8, upper right column, page 3 (Family: none)	1
X	GB, A, 1,498,334 (MASASHI OKADA), January 18, 1978 (18. 01. 78), Line 17, page 1 to line 7, page 2, lines 1 to 27, page 4, lines 28 to 33, page 4	1

[X] 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 document 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
August 25, 1993 (25. 08. 93)	September 14, 1993 (14. 09. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/01135

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[5] C07D307/32, A61K31/34

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[5] C07D307/32, A61K31/34

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

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）

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP, A, 51-36450（中外製薬株式会社） 27. 3月. 1976（27. 03. 76） 特許請求の範囲および第2頁左上欄第12行－右上欄第1行，第2頁右上欄第20行－第3頁右上欄第8行 （ファミリーなし）	1
X	GB, A, 1,498,334（MASASHI OKADA） 18. 1月. 1978（18. 01. 78） 第1頁第17行－第2頁第7行，第4頁第1行－第4頁第27	1

☑ 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」先行文献ではあるが、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
25. 08. 93

国際調査報告の発送日
14.09.93

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
宮坂初男 ㊞
4C 7729

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
	行，第4頁第28行－第33行	